



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

**Centro Biomédico**

**Faculdade de Ciências Médicas**

**Alana Galvão Costa Guimarães**

**Associação entre os níveis plasmáticos de adiponectina, leptina,  
insulina e TSH e a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia  
de revascularização do miocárdio**

**Rio de Janeiro**

**2024**

Alana Galvão Costa Guimarães

**Associação entre os níveis plasmáticos de adiponectina, leptina, insulina e TSH e a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Egberto Gaspar de Moura  
Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Cristina Lisboa

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

G963      Guimarães, Alana Galvão Costa.  
             Associação entre os níveis plasmáticos de adiponectina, leptina, insulina e TSH e a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio / Alana Galvão Costa Guimarães – 2024.  
             102f.

             Orientador: Prof. Dr. Egberto Gaspar de Moura  
             Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Cristina Lisboa

             Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

             1. Adiponectina - Teses. 2. Revascularização miocárdica. 3. Tireotropina. 4. Procedimentos cirúrgicos cardiovasculares. I. Moura, Egberto Gaspar de. II. Lisboa, Patrícia Cristina. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.132.2

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira  
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Alana Galvão Costa Guimarães

**Associação entre os níveis plasmáticos de adiponectina, leptina, insulina e TSH e a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio**

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 27 de novembro de 2024.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Patrícia Cristina Lisboa

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

Banca Examinadora:

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Egberto Gaspar de Moura (Orientador)

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Luana Lopes de Souza

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes – UERJ

\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Isis Hara Trevenzoli

Universidade Federal do Rio de Janeiro

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Mario Lucio Cordeiro Araújo Junior

Instituto Nacional de Câncer

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Armando Meyer

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2024

## DEDICATÓRIA

Dedico essa tese à minha tia Laurisdete Ferreira da Costa. Sua memória estará sempre viva em mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente ao meu noivo Franco Salvoni, que sempre tem paciência e compreensão para me auxiliar nas mais diversas demandas. Também gostaria de agradecer, especialmente, ao neurologista Dr. Abouch Krymchantowski sem o suporte do qual seria impossível concluir o doutorado ou realizar quaisquer outros planos acadêmicos.

Ademais, importa agradecer à minha mãe Ivonete Ferreira da Costa e ao meu tio Rogério Ferreira da Costa, que sempre me incentivaram na vida acadêmica; à minha sogra Ester Salvoni que sempre tem uma palavra de incentivo e conforto; à minha amiga Leila Bergold que sempre tem ouvidos, paciência para me ouvir e bons conselhos; aos meus amigos Adalto, Alexia e Luciano que são sempre uma fonte de conforto e risos; às minhas irmãs Blenda e Laila pelo carinho; e aos meus filhotes Cauby e Kodak por serem uma fonte de alegria interminável.

Finalmente, agradeço aos meus orientadores Egberto Gaspar de Moura e Patrícia Cristina Lisbôa pela oportunidade de realizar meu doutorado; à professora Luana pela revisão do texto; à Iala e à Nina pela importante ajuda com as análises das amostras; e aos professores Armando Meyer e Alex Assis Santos pela importante orientação quanto às análises estatísticas.

## RESUMO

GUIMARÃES, Alana Galvão Costa. **Associação entre os níveis plasmáticos de adiponectina, leptina, insulina e TSH e a mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio**. 2024. 102 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

**Introdução:** As doenças cardiovasculares são a principal causa de óbitos no Brasil e no mundo. Hormônios podem influenciar no desfecho de cirurgias cardíacas, entre eles a leptina, pois influencia a fisiopatologia das doenças cardiovasculares por meio da promoção de inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e remodelamento cardíaco. A adiponectina participa da homeostase da glicose e é conhecida pela capacidade de ser antidiabética, antiaterogênica e anti-inflamatória, supostamente tendo efeito cardioprotetor. A insulina é o hormônio que possibilita ao miocárdio a utilização da glicose enquanto fonte de energia e o diabetes mellitus está associado a maior mortalidade cardíaca. Baixas concentrações de TSH são preditivos de eventos cardíacos pós-operatórios e mortalidade cardiovascular. Dessa forma, esses 4 hormônios poderiam funcionar como biomarcadores do desfecho de cirurgias cardíacas. **Objetivos:** analisar as concentrações séricas de adiponectina, leptina, insulina e TSH em pacientes que passaram pela cirurgia de revascularização do miocárdio (RVM) e associar os dados hormonais com o percentual de óbitos no período de até um ano após a realização da cirurgia. **Metodologia:** Estudo clínico observacional e prospectivo realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ, localizado na cidade do Rio de Janeiro. Foi desenvolvido com 80 pacientes admitidos à unidade cardiointensiva para realização de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. **Resultados:** o grupo de pacientes que foram a óbito em até um ano após a cirurgia apresentaram as seguintes diferenças estatísticas na concentração hormonal, comparado ao grupo sobrevivência: menor insulina (UI/ml) no período intraoperatório ( $27,81 \pm 49,60$ ;  $86,31 \pm 123,20$ ;  $p\text{-valor}=0,0233$ ), maior adiponectina (ng/ml) no pré-operatório ( $11706,3 \pm 12597,2$ ;  $4419,2 \pm 2988,4$ ;  $p\text{-valor}=0,0061$ ); intraoperatório ( $6991,7 \pm 6542,7$ ;  $3403,8 \pm 2567,6$ ;  $p\text{-valor}=0,0055$ ); às 24 horas de pós-operatório ( $6715,8 \pm 5085,0$ ;  $4673,6 \pm 3978,2$ ;  $p\text{-valor}=0,0092$ ) e às 72 horas de pós-operatório ( $8857,3 \pm 5765,8$ ;  $4673,6 \pm 3978,2$ ;  $0,0006$ ); e menos TSH (pg/ml) às 72h pós operatório ( $24,4 \pm 24,9$ ;  $216,2 \pm 405,7$ ;  $p\text{-valor}=0,0301$ ). Não observamos diferença significativa na concentração de leptina (pg/ml) nos períodos avaliados. **Conclusão:** A leptina não foi identificada como um marcador relevante para o risco do óbito ou sobrevivência do paciente que realiza a cirurgia RVM. A insulina aumentada no período intraoperatório do grupo sobrevivência pode estar associada ao estresse cirúrgico e ao metabolismo miocárdico da glicose para poupar o consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco. Concentrações menores de TSH no pós-operatório do grupo óbito, podem estar relacionadas ao maior risco de eventos cardíacos adversos e com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, o que contribui para o risco de óbito. Dentre estes hormônios, nossos dados sugerem que a adiponectina seja o biomarcador mais relevante para o prognóstico do paciente que passa pela cirurgia RVM. A maior concentração de adiponectina em pacientes do grupo óbito pode ocorrer devido a uma resposta compensatória, na tentativa de mitigar fatores adversos na função do ventrículo esquerdo e promover o consumo de glicose pelo miocárdio. Todavia, o papel da adiponectina como biomarcador do pior prognóstico cardíaco precisa ser melhor elucidado.

**Palavras-chave:** adiponectina; leptina; Insulina; hormônio tireoestimulante; procedimentos cirúrgicos cardiovasculares.

## ABSTRACT

GUIMARÃES, Alana Galvão Costa. **Association between plasma levels of adiponectin, leptin, insulin and TSH and mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting**. 2024. 102 f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

**Introduction:** Cardiovascular diseases are the leading cause of death in Brazil and worldwide. Hormones can influence the outcomes of heart surgeries, including leptin, which affects the pathophysiology of cardiovascular diseases by promoting inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling. Adiponectin is involved in glucose homeostasis and is known for its antidiabetic, anti-atherogenic, and anti-inflammatory properties, supposedly having a cardioprotective effect. Insulin is the hormone that allows the myocardium to use glucose as an energy source, and diabetes mellitus is associated with higher cardiac mortality. Low TSH concentrations are predictive of postoperative cardiac events and cardiovascular mortality. Thus, these four hormones could serve as biomarkers for the outcomes of heart surgeries. **Objectives:** To analyze the serum concentrations of adiponectin, leptin, insulin, and TSH in patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) surgery and correlate the hormonal data with the mortality rate within one year after surgery. **Methodology:** An observational and prospective clinical study conducted at the Pedro Ernesto University Hospital of UERJ, located in Rio de Janeiro. It involved 80 patients admitted to the cardio-intensive care unit for heart surgery with extracorporeal circulation. **Results:** The group of patients who died within one year after surgery showed the following statistical differences in hormone concentrations compared to the survival group: lower insulin (U/ml) during the intraoperative period ( $27.81 \pm 49.60$ ;  $86.31 \pm 123.20$ ;  $p\text{-value} = 0.0233$ ), higher adiponectin (ng/ml) in the preoperative period ( $11706.3 \pm 12597.2$ ;  $4419.2 \pm 2988.4$ ;  $p\text{-value} = 0.0061$ ); intraoperative ( $6991.7 \pm 6542.7$ ;  $3403.8 \pm 2567.6$ ;  $p\text{-value} = 0.0055$ ); 24 hours postoperative ( $6715.8 \pm 5085.0$ ;  $4673.6 \pm 3978.2$ ;  $p\text{-value} = 0.0092$ ) and 72 hours postoperative ( $8857.3 \pm 5765.8$ ;  $4673.6 \pm 3978.2$ ;  $p\text{-value} = 0.0006$ ); and lower TSH (pg/ml) at 72 hours postoperative ( $24.4 \pm 24.9$ ;  $216.2 \pm 405.7$ ;  $p\text{-value} = 0.0301$ ). No significant difference was observed in leptin (pg/ml) concentrations during the evaluated periods. **Conclusion:** Leptin was not identified as a relevant marker for the risk of death or survival in patients undergoing CABG surgery. Increased insulin during the intraoperative period in the survival group may be associated with surgical stress and myocardial glucose metabolism to conserve oxygen consumption by the cardiac muscle. Lower TSH concentrations in the postoperative period of the death group may be related to a higher risk of adverse cardiac events and increased pro-inflammatory cytokines, which contributes to the risk of death. Among these hormones, our data suggest that adiponectin is the most relevant biomarker for the prognosis of patients undergoing CABG surgery. The higher adiponectin concentration in the death group may occur as a compensatory response, attempting to mitigate adverse factors in left ventricular function and promote glucose consumption by the myocardium. However, the role of adiponectin as a biomarker for worse cardiac prognosis needs further clarification.

**Keywords:** adiponectin; leptin; insulin; thyroid-stimulating hormone; cardiovascular surgical procedures.

## LISTA DE GRÁFICOS

|             |                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 - | Concentrações de insulina (mediana e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n=50) comparando os grupos óbito (n=14) e sobrevivência (n=36).....           | 37 |
| Gráfico 2 - | Concentrações de insulina (mediana, 1º quartil e 3º quartil) em pacientes que passaram por RVM (n=50).....                                                                                                                                   | 38 |
| Gráfico 3 - | Concentrações de adiponectina (mediana e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, às 24h de pós-operatório e às 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n=50) comparando os grupos óbito (n=14) e sobrevivência (n=36)..... | 40 |
| Gráfico 4 - | Concentrações de adiponectina (mediana, 1º quartil e 3º quartil) em pacientes que passaram por RVM (n=56).....                                                                                                                               | 41 |
| Gráfico 5 - | Concentrações de leptina (mediana e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n= 51), comparando os grupos óbito (n=14) e sobrevivência (n=37).....          | 43 |
| Gráfico 6 - | Concentrações de leptina (mediana, 1º e 3º quartil) ao longo dos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório.....                                                                                | 44 |
| Gráfico 7 - | Concentrações de TSH (mediana, 1º e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (N= 41) comparando os grupos óbito (n=10) e sobrevivência (n=31) .....          | 46 |
| Gráfico 8 - | Concentrações de TSH ao longo dos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório (mediana, 1º e 3º quartil) na cirurgia RVM (N= 51) .....                                                           | 47 |

## LISTA DE TABELAS

|            |                                                                                                                                                                                 |    |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - | Avaliação das proporções de óbito e sobrevivência em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=56), conforme dados sociodemográficos e histórico de adoecimento.....               | 33 |
| Tabela 2 - | Glicemia, IMC, CEC em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=56), conforme os desfechos de óbito (n=18) e sobrevivência (n=38).....                                             | 35 |
| Tabela 3 - | Concentrações de insulina em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=50) conforme os desfechos de óbito (n=14) e sobrevivência (n=36).....                                       | 36 |
| Tabela 4 - | Concentrações de adiponectina em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=50) conforme os desfechos de óbito (n=14) e sobrevivência (n=36).....                                   | 39 |
| Tabela 5 - | Concentrações de leptina em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=51), conforme os desfechos óbito (n=14) e sobrevivência (n=37) .....                                         | 42 |
| Tabela 6 - | Concentrações de TSH em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=41), conforme os desfechos óbito (n=10) e sobrevivência (n=31).....                                              | 45 |
| Tabela 7 - | Colesterol, Triglicerídeos, VLDL, HDL em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=48), no período pré-operatório, conforme os desfechos óbito (n=14) e sobrevivência (n=34) ..... | 48 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                |                                                                 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------|
| AMPK           | Proteína quinase ativada por adenosina monofosfato              |
| APPL1          | Fosfotirosina interagindo com o domínio PH e zíper de leucina 1 |
| ATP            | Trifosfato de adenosine                                         |
| AVC            | Acidente Vascular Cerebral                                      |
| CTI            | Centro de Terapia Intensiva                                     |
| CEC            | Circulação Extracorpórea                                        |
| CV             | Coeficiente de variação                                         |
| DAC            | Doença Arterial Coronariana                                     |
| dl             | Decilitro                                                       |
| DCV            | Doenças Cardiovasculares                                        |
| DM             | Diabetes Mellitus                                               |
| ELISA          | Ensaio de Imunoabsorção Enzimática                              |
| MAPK/ERK       | Família das proteínas cinases ativadas por mitógenos            |
| GLUT 4         | Transportador de glicose tipo 4                                 |
| HAS            | Hipertensão Arterial Sistêmica                                  |
| HDL            | High Density Lipoprotein                                        |
| IM             | Infarto do Miocárdio                                            |
| IMC            | Índice de Massa Corporal                                        |
| LepR           | Receptor de leptina                                             |
| mg             | Miligrama                                                       |
| ng             | Nanograma                                                       |
| OC             | Outras cirurgias                                                |
| PET            | Polietileno tereftalato                                         |
| PI3K           | Fosfatidilinositol 3-quinases                                   |
| pg             | Picograma                                                       |
| PPAR- $\alpha$ | Receptor ativado por proliferadores peroxissomais tipo alfa     |
| RVM            | Revascularização do Miocárdio                                   |
| SNC            | Sistema Nervoso Central                                         |
| STAT-3         | Transdutores e ativadores de sinais de transcrição do tipo 3    |
| TCLE           | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido                      |

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| TNF- $\alpha$ | Fator de necrose tumoral alfa |
| T3            | Tri-iodotironina              |
| T4            | Tiroxina                      |

## SUMÁRIO

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUÇÃO</b>                                                   | 12 |
| <b>1 JUSTIFICATIVA</b>                                              | 25 |
| <b>2 OBJETIVOS</b>                                                  | 27 |
| <b>3 MATERIAIS E MÉTODOS</b>                                        | 28 |
| <b>4 RESULTADOS</b>                                                 | 32 |
| <b>5 DISCUSSÃO</b>                                                  | 49 |
| <b>6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b>                                       | 58 |
| <b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>                                         | 59 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                                  | 60 |
| <b>APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido</b>      | 80 |
| <b>APÊNDICE B – Entrevista estruturada – Projetos BPA e Leptina</b> | 83 |
| <b>APÊNDICE C – Artigo publicado</b>                                | 85 |
| <b>ANEXO - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa</b>               | 97 |

## INTRODUÇÃO

Estudos apontam que as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de óbitos no Brasil e no mundo, sendo a doença arterial coronariana (DAC) a principal responsável por essas mortes (LI et al., 2022; OLIVEIRA et al., 2022). O infarto do miocárdio (IM) é resultado da DAC e é a principal causa de insuficiência cardíaca (IC) e de morte súbita cardíaca no mundo. Como resultado do alto número de infartos que ocorrem anualmente, resultam impactos sobre o sistema de saúde, bem como sobre a qualidade de vida do indivíduo infartado (SALARI et al., 2023). O aumento no número de infartos está relacionado ao contexto de aumento da longevidade, com o consequente envelhecimento populacional, consumo de alimentos ultraprocessados e redução da prática de exercícios físicos, característicos da vida em ambiente urbano (KUMAR et al., 2021; SCHULTZ et al., 2018; TSAO et al., 2022).

O controle das DCV depende de fatores modificáveis e não modificáveis como: sexo, idade, herança genética e maus hábitos alimentares. Para prevenir as DCV existem alguns fatores que têm maior impacto na saúde das pessoas como: exercícios físicos, dieta, peso corporal, colesterol sérico, pressão arterial, glicemia de jejum e tabagismo. Contudo, os danos à saúde apresentam tendência a serem cumulativos ao longo da vida, tornando os idosos mais vulneráveis que os jovens (ANDERSSON; VASAN, 2018; FRANCULA-ZANINOVIC; NOLA, 2018; SAEED; KAMPANGKAEW; NAMBI, 2017).

O envelhecimento é um fator de risco não modificável que pode aumentar o risco de DCV. Este está associado a alterações estruturais e funcionais no sistema cardiovascular, o que pode contribuir para maior risco de DCV em idosos (NORTH; SINCLAIR, 2012). Além disso, outro estudo publicado explica que a população idosa apresenta maior prevalência de fatores de risco cardiovasculares como hipertensão e dislipidemia, o que aumenta o risco de DCV nesta faixa etária (SAZLINA et al., 2020)

Fatores comportamentais e sociais também estão relacionados com a obesidade, bem como a circunferência abdominal elevada está associada ao maior risco de DCV (BARROSO et al., 2017). A adoção de um estilo de vida saudável - incluindo exercício físico regular e uma dieta equilibrada - pode reduzir significativamente o risco de DCV (RIPPE, 2019; YU; MALIK; HU, 2018).

Dessa forma, pacientes com síndrome metabólica têm duas vezes mais chances de desenvolver DCV nos próximos 5 a 10 anos, apresentando dislipidemia aterogênica e estado geral pró-inflamatório (ALBERTI et al., 2009; WILKINSON et al., 2020). Além disso, o aumento da ingestão alimentar e da adiposidade estão relacionados com o desenvolvimento da resistência à leptina, com a resistência à insulina e com formação de espécies reativas de oxigênio na gordura visceral (HUANG, 2009; MYERS et al., 2010).

O tecido adiposo é um órgão endócrino que secreta inúmeras proteínas, entre elas as adipocinas leptina e adiponectina. Com a obesidade, ocorre o aumento da massa de tecido adiposo e a alteração no padrão de secreção de adipocinas, como leptina e adiponectina, contribuindo para diversas disfunções metabólicas, incluindo as DCV. Além destas adipocinas, outros hormônios como insulina e hormônios tireoideanos podem contribuir para estas disfunções (AL MOHAREB et al., 2021; MUDJANARKO; IRAWATI; TINDUH, 2022; POETSCH; STRANO; GUAN, 2020).

## **Leptina**

A leptina é uma adipocina que foi descoberta na década de 90 (SAXTON et al., 2023; ZHANG et al., 1994), produzida principalmente pelo tecido adiposo branco. No hipotálamo a leptina age promovendo diminuição do apetite e aumento do gasto energético (KELESIDIS et al., 2010). O mecanismo de ação da leptina envolve a ativação de receptores específicos denominados LepR ou Ob-Rb no hipotálamo, região do cérebro responsável pelo controle do apetite e do gasto energético. Esses receptores desencadeiam sua cascata de sinalização por meio de transdutores e ativadores de sinais de transcrição do tipo 3 (STAT-3) (SAXTON et al., 2023). Em condições de resistência à leptina, as concentrações de leptina estão elevadas, mas o hipotálamo torna-se menos responsivo à ação da leptina, levando à diminuição da sinalização e à redução do efeito inibitório da leptina sobre o apetite e o gasto energético (GRUZDEVA et al., 2019). Isso pode levar ao aumento do apetite, e contribuir para o ganho de peso e o desenvolvimento da obesidade (LIU et al., 2022). Esse fenômeno se deve ao aumento da SOCS-3, proteína estimulada pela leptina,

mas que inibe sua via de sinalização e também a via de sinalização da insulina, de tal forma que sempre a resistência à leptina estará associada à resistência à insulina (BJØRBAEK et al., 1998).

A obesidade está associada à hiperleptinemia, no entanto, nessa condição ocorre resistência à ação da leptina e os receptores hipotalâmicos tornam-se menos responsivos, levando a uma diminuição em sua sinalização e resistência à sua ação anoréxica (GRUZDEVA et al., 2019). A resistência à leptina pode contribuir para o desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão (EKMEN et al., 2016; POETSCH; STRANO; GUAN, 2020). No entanto, esta resistência à ação da leptina ocorre de forma tecido-específica. Enquanto tecidos como hipotálamo e tecido adiposo apresentam resistência, o sistema nervoso simpático e as células musculares lisas vasculares não apresentam, contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão (MARK, 2013; RAMAN; KHANAL, 2021).

Além disso, a leptina também pode influenciar a fisiopatologia das doenças cardiovasculares por meio da promoção de inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial e remodelamento cardíaco (POETSCH; STRANO; GUAN, 2020). Estudos demonstraram que concentrações elevadas de leptina podem estimular a proliferação de células musculares lisas vasculares e promover inflamação nas células que compõem as placas ateroscleróticas, contribuindo assim para o desenvolvimento da aterosclerose (RAMAN; KHANAL, 2021).

A leptina pode afetar o sistema de coagulação sanguínea, aumentando a agregação plaquetária e a formação de coágulos, o que pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (KOH; PARK; MICHAEL J. QUON, 2008). Portanto, tanto a hiperinsulinemia associada à obesidade, quanto a resistência à leptina e seus efeitos no metabolismo energético, na inflamação, na disfunção endotelial e na coagulação sanguínea podem estar envolvidos no desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares (MARTIN; QASIM; REILLY, 2008).

A leptina também tem sido implicada em efeitos significativos no sistema renal. Ela atua na regulação da pressão arterial, no equilíbrio hídrico, na filtração glomerular, na reabsorção tubular, na excreção de sódio e sua disfunção pode contribuir para o desenvolvimento de doenças renais e hipertensão (BELTOWSKI, 2010; KORCZYNSKA et al., 2021). No sistema pulmonar, pode modular a imunidade

pulmonar, na inflamação e no remodelamento tecidual. Além disso, está relacionada ao desenvolvimento de doenças pulmonares como a asma associada ao ganho de peso, apneia do sono e síndrome do desconforto respiratório, promovendo a resistência pulmonar e a inflamação (MALLI et al., 2010; PAZ-FILHO et al., 2012; VERNOOY et al., 2013; WANG; HU, 2022).

No sistema gastrointestinal, atua na regulação do apetite, desempenhando um papel na regulação da motilidade gástrica e intestinal, na secreção de ácido gástrico e na modulação da absorção de nutrientes. Além disso, a leptina também pode estar envolvida na modulação da inflamação e na integridade da barreira intestinal. Disfunções na regulação da leptina estão relacionadas a distúrbios gastrointestinais, como síndrome do intestino irritável e doenças inflamatórias intestinais. Nesse contexto, a leptina pode modificar o microbioma tornando-o mais obesogênico (ESPINOZA GARCÍA; MARTÍNEZ MORENO; REYES CASTILLO, 2021; KIM; KIM, 2021; YARANDI et al., 2011).

### **Efeitos da leptina sobre o coração**

A leptina pode afetar a saúde do coração com efeito direto no músculo cardíaco. Estudos demonstraram que a leptina pode causar hipertrofia, levando à disfunção cardíaca. Além disso, também pode aumentar a resposta inflamatória no tecido cardíaco, contribuindo para o estresse oxidativo e a inflamação crônica, fatores de risco para doenças cardiovasculares (HALL; HARMANCEY; STEC, 2015; POETSCH; STRANO; GUAN, 2020).

Além dos efeitos diretos no músculo cardíaco, a leptina também pode influenciar a saúde do coração através da sua ação nos vasos sanguíneos. Estudos demonstraram que ela pode aumentar a inflamação nas células que revestem os vasos sanguíneos, levando à disfunção endotelial que está associada ao desenvolvimento da aterosclerose, que é o acúmulo de placas de gordura nas paredes dos vasos sanguíneos, um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (FAVERO et al., 2014; RAMAN; KHANAL, 2021).

Outro mecanismo pelo qual a leptina pode impactar a saúde do coração é através da regulação da pressão arterial. Estudos demonstraram que ela pode aumentar a atividade do sistema nervoso simpático. Além disso, a leptina pode aumentar a produção de angiotensina II, substância que causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial. A hipertensão é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, e a regulação inadequada da leptina pode contribuir para o desenvolvimento e agravamento da hipertensão (KANG et al., 2020; POETSCH; STRANO; GUAN, 2020).

Finalmente, a resistência à leptina, que ocorre quando o cérebro se torna menos sensível aos sinais da leptina, pode estar associada a um maior risco de doenças cardiovasculares. A resistência à leptina pode levar à elevação crônica das concentrações de leptina no sangue, o que pode resultar em estado inflamatório crônico, disfunção cardíaca e dislipidemia, que é um desequilíbrio nas concentrações de lipídios no sangue e um fator de risco para doenças cardiovasculares. Em resumo, a leptina desempenha um papel complexo na saúde do coração, impactando diretamente o músculo cardíaco, a função endotelial, a regulação da pressão arterial, contribuindo potencialmente para doenças cardiovasculares (KOH; PARK; MICHAEL J. QUON, 2008; MARTIN; QASIM; REILLY, 2008; POETSCH; STRANO; GUAN, 2020).

## **Adiponectina**

A adiponectina, é uma adipocina associada à maior sensibilidade à insulina e à ação anti-inflamatória, apresentando relação inversa com a obesidade (KITA; MAEDA; SHIMOMURA, 2019; LIU et al., 2020). Baixas concentrações de adiponectina estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo II, pois a adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina estimulando o aumento da captação de glicose pelas células musculares, através da translocação do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT 4) para a membrana. Dessa forma, é possível afirmar que ela possui efeitos anti-hiperglicêmicos. Nesse contexto, a tendência é que a adiponectina

esteja diminuída em pessoas obesas e aumentada em indivíduos IMC normal (MUDJANARKO; IRAWATI; TINDUH, 2022).

A adiponectina foi descoberta em 1995 como uma proteína produzida pelo tecido adiposo branco, análoga ao fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e implicada em diversos processos biológicos, uma vez que seus receptores estão distribuídos nos mais diversos órgãos (KHORAMIPOUR et al., 2021; SCHERER et al., 1995). Suas três formas moleculares – de baixo, moderado e alto peso molecular – têm atividades específicas que estão relacionadas com a captação de glicose, com a obesidade e com distúrbios cardiovasculares (FISHER et al., 2005; KHORAMIPOUR et al., 2021; ZHOU et al., 2005).

A atuação da adiponectina se dá por meio dos receptores AdipoR1, AdipoR2 e T-caderina. O receptor AdipoR1 é expresso em maior quantidade no músculo esquelético, fibroblastos, células endoteliais e células atriais. AdipoR2 tem seu principal local de expressão no fígado, adipócitos e tecidos vasculares (YAJING WANG, XIN L. MA, 2017; YANG et al., 2018). Ela estimula a oxidação de ácidos graxos, aumenta a captação de glicose e reduz o acúmulo de triglicerídeos por meio da ativação da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) e do receptor ativado por proliferadores peroxissomais tipo alfa (PPAR- $\alpha$ ). Por sua vez, a T-caderina é encontrada nas células endoteliais, musculares lisas e cardiomiócitos e está relacionada com a inibição do remodelamento miocárdico (KELLY; RUDERMAN; TOMAS, 2006; LI; WU, 2012; LI et al., 2024a; MARTIN et al., 2005).

Evidências demonstram que a adiponectina tem importante efeito no sistema nervoso central (SNC) por meio da sinalização do receptor AdipoR1. Sua atuação influencia a homeostase energética, a saciedade a plasticidade cerebral e a neurogênese no hipotálamo. A redução da concentração de adiponectina na região do hipotálamo leva a diminuição da neurogênese, diminuição da sensibilidade à insulina e ao desenvolvimento de doenças como a depressão, esclarecendo que os efeitos centrais da adiponectina levam a alterações metabólicas. Ademais, os efeitos neurológicos da adiponectina também se refletem no sistema cardiovascular, uma vez que a adiponectina atua nos neurônios do plexo ganglionar cardíaco estimulando a cascata de sinalização via receptores AdipoR, AMPK e NF-KB. Assim, ela previne a ocorrência de fibrilação atrial apresentando efeito cardioprotetor (MALBERG, 2004; PARK et al., 2011; YAU et al., 2014; ZHANG; WANG; LU, 2016; ZHU et al., 2021).

No sistema cardiovascular a adiponectina atua diminuindo o risco de aterosclerose, inibindo a fagocitose de lipídios por macrófagos e consequentemente diminuindo a formação de células espumosas. Essa ação ocorre por intermédio dos receptores AdipoR1, AdipoR2 presentes na membrana plasmática macrofágica e da proteína de ancoragem Fosfotirosina interagindo com o domínio PH e zíper de leucina 1 (APPL1) (ALJAFARY; AL-SUHAIMI, 2022; DEEPA; DONG, 2009; TIAN et al., 2012). Por outro lado, a hiperadiponectinemia está associada ao aumento da mortalidade de pacientes com DAC e à progressão da IC. Nesse contexto foi observado que a adiponectina apresenta maior meia vida no tecido cardíaco que passou por um evento isquêmico do que na circulação sistêmica (ALJAFARY; AL-SUHAIMI, 2022; MADO et al., 2021; MAYER et al., 2020; SHIBATA et al., 2007).

A adiponectina apresenta papel promissor como marcador do prognóstico de DCV. Os efeitos contraditórios da adiponectina são chamados de “paradoxo da adiponectina”, tendo em vista seu papel cardioprotetor em pacientes com IMC normal e sem DCV e sua associação com o desfecho cardiovascular adverso em pacientes com DCV. A adiponectina é secretada por cardiomiócitos e estudos evidenciam que ela pode reduzir a resposta autofágica do remodelamento cardíaco após administração de inibidores do receptor da angiotensina II. Além disso, concentrações elevadas de adiponectina também estão associadas a pior função do ventrículo esquerdo, em pacientes hipertensos (ALJAFARY; AL-SUHAIMI, 2022; EZGI et al., 2021; GUO et al., 2011).

No fígado, o receptor AdipoR1 ativa a AMPK e o receptor AdipoR2 ativa a cascata do receptor ativado por proliferadores peroxissomais tipo alfa (PPAR- $\alpha$ ). O efeito dessas duas vias leva à redução da gliconeogênese, da síntese de lipídios e aumenta a oxidação de ácidos graxos (COMBS; MARLISS, 2014; MANDAL; PRITCHARD; NAGY, 2010; TILG; MOSCHEN, 2010). Nas células musculares a adiponectina atua ativando a AMPK e a proteína quinase dependente de cálcio/calmodulina (CaMKK), estimulando a liberação de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, isso resulta na entrada de glicose nos músculos e na oxidação de ácidos graxos (ZHOU et al., 2009). Por sua vez, nos rins, a adiponectina atua por meio de ambos os seus receptores e tem efeitos antioxidantes, estando também positivamente associada à microalbuminúria quando presente em concentrações mais baixas (KHORAMIPOUR et al., 2021).

Estudos mostram que a adiponectina também pode participar da regulação da função da tireoide. A deficiência de adiponectina em animais está associada à diminuição da secreção dos hormônios tireoidianos, enquanto a administração de adiponectina aumenta a sua secreção (AYDOGAN; SAHIN, 2013; YU et al., 2006).. Um estudo de 2011 refere que foram encontrados receptores de adiponectina em tecidos de carcinoma papilífero da tireoide humano e que houve associação inversa da adiponectina com o risco de desenvolvimento de carcinoma de tireoide. Todavia, quando foram corrigidos os fatores de confusão como comorbidades, IMC, idade, sexo e T4 livre, a associação entre câncer de tireoide e adiponectina foi atenuada, prevalecendo a associação com o IMC (MITSIADES et al., 2011).

Assim, a adiponectina não apresenta, até o momento, tantos efeitos relacionados ao TSH, mas está fortemente relacionada com o IMC. Um estudo com 90 crianças e adolescentes divididos entre os grupos: magros com hipotireoidismo, obesos com hipotireoidismo e magros e saudáveis como grupo controle, observou relação da adiponectina apenas com o IMC (EL AMROUSY; EL-AFIFY; SALAH, 2022). Tal evidência já foi observada por estudos prévios, tornando inconclusiva a relação da adiponectina com o TSH. Existem hipóteses de que ocorra a estimulação direta da adiponectina pelos hormônios tireoidianos por meio da via de sinalização do receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), mas até o momento não é uma via comprovada (EL AMROUSY; EL-AFIFY; SALAH, 2022; IGLESIAS et al., 2003; OZDEMIR; DAGDELEN; USMAN, 2015; SAPNA et al., 2014).

Os efeitos da adiponectina sobre os ossos também são observados. Uma vez que a densidade mineral óssea (DMO) está associada a quantidade de gordura corporal, altas concentrações séricas de adiponectina estão associados a uma menor DMO. Em contrapartida, a baixa concentração de adiponectina encontrados em pessoas obesas, estão associados a uma maior DMO. Isso ocorre, pois os osteoclastos se diferenciam a partir do estímulo de receptores AdipoR1 e AdipoR2 (KHORAMIPOUR et al., 2021; NAOT; MUSSON; CORNISH, 2017). Finalmente, a adiponectina inibe a proliferação de células de câncer de mama, por meio da depleção de trifosfato de adenosina (ATP) que conduz à autofagia das células neoplásicas (MITSIADES et al., 2011; PHAM; PARK, 2022).

## **Interações entre a leptina e a adiponectina**

A leptina e a adiponectina desempenham papéis importantes na regulação do metabolismo e na homeostase energética do corpo. Embora ambos sejam produzidos pelos adipócitos, eles têm funções distintas e interagem de maneiras complexas (ACHARI; JAIN, 2017; GRECO et al., 2021). Ambos são secretados pelo tecido adiposo branco, mas sua estrutura molecular difere em termos de tamanho e composição (FUNCKE; SCHERER, 2019; LUO; LIU, 2016).

A leptina e a adiponectina desempenham papéis opostos na regulação do apetite. A leptina é conhecida como o hormônio da saciedade, enquanto a adiponectina tem efeito contrário, ajudando a aumentar a sensação de fome (AHIMA; ANTWI, 2008; KLOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007; PICÓ et al., 2022). Com efeito, a leptina também está envolvida na regulação do metabolismo, estimulando a termogênese e aumentando o gasto energético do organismo. Assim, a adiponectina está associada ao aumento da sensibilidade à insulina e à promoção do metabolismo lipídico, o que auxilia na queima de gordura. Além disso, a leptina pode induzir resistência à insulina em algumas células do corpo, enquanto a adiponectina tem o efeito oposto, melhorando a sensibilidade à insulina (AMITANI et al., 2013; MARTELLI; BROOKS, 2023; YADAV et al., 2013).

Tanto a leptina como a adiponectina estão envolvidas na modulação do estado inflamatório da obesidade. A leptina pode ter efeitos pró-inflamatórios, enquanto a adiponectina tem efeitos anti-inflamatórios, ajudando a reduzir a inflamação relacionada à obesidade. A leptina pode ter um papel na regulação da pressão arterial, uma vez que concentrações elevadas de leptina têm sido associadas à hipertensão. Por outro lado, a adiponectina tem efeitos protetores sobre a pressão arterial, ajudando a manter a pressão arterial normal (BALISTRERI; CARUSO; CANDORE, 2010; PAZ-FILHO et al., 2012).

Ambos os hormônios têm sido extensivamente estudados em relação a doenças metabólicas como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares. Concentrações alteradas de leptina e adiponectina têm sido associados a estas doenças, sugerindo que o equilíbrio entre esses dois hormônios pode ser importante para a saúde metabólica. Em resumo, embora a leptina e a adiponectina sejam produzidas pelo tecido adiposo e compartilhem algumas

semelhanças em termos de regulação metabólica, elas têm funções distintas e muitas vezes opostas (BALSAN et al., 2015; LANDECHO et al., 2019; STERN et al., 2007; ZHAO et al., 2021).

Um estudo realizado no Japão associou o paradoxo da obesidade ao balanço homeostático entre os hormônios leptina e adiponectina. Assim, no contexto da obesidade, a leptina atuaria como protetor cardíaco e a adiponectina estaria associada à sarcopenia e a um pior prognóstico clínico (SAWAGUCHI et al., 2019). Isso é corroborado por estudos recentes que observaram que o paradoxo da obesidade pode ser corrigido pela aptidão cardiopulmonar. Dessa forma, para um paciente com baixa aptidão cardiopulmonar a obesidade e a hiperleptinemia representariam uma proteção, mas a alta aptidão cardiopulmonar com IMC adequado e maiores concentrações de adiponectina, representariam maior benefício, diminuindo o risco de eventos cardiovasculares adversos e IC. Entretanto, a elevação adiponectina dentro do contexto da sarcopenia e da perda de peso involuntária, estaria associada a um pior prognóstico (ANTONOPOULOS et al., 2016; KHAN; VAN ITERSON; LAFFIN, 2021).

## **Hormônios Tireoidianos e TSH**

Os hormônios tireoidianos, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), produzidos pela glândula tireoide a partir do estímulo do TSH, regulam o metabolismo basal e o consumo de oxigênio pelas células. Estudos mostram que a sua deficiência está associada ao aumento do peso corporal e da gordura visceral. Por outro lado, o hipertireoidismo, que se caracteriza pela produção excessiva, está associado à perda de peso e à diminuição do tecido adiposo (ADAMSKA et al., 2022; SANYAL; RAYCHAUDHURI, 2016).

Ademais, a leptina regula a função da tireoide por meio do estímulo à liberação do hormônio liberador de tireotrofina no núcleo paraventricular do hipotálamo, consequentemente estimulando a secreção de TSH. Por outro lado, o TSH estimula seus receptores presentes nos adipócitos e estimula a produção de leptina pelo tecido adiposo. A deficiência de leptina em humanos e animais está associada à diminuição

da secreção dos hormônios tireoidianos, o que pode levar ao hipotireoidismo (AL MOHAREB et al., 2021; EL AMROUSY; EL-AFIFY; SALAH, 2022; KEIKHAEI; HEIDARI, 2021; MULLUR; LIU; BRENT, 2014; ZIMMERMANN-BELSING et al., 2003).

Portanto, a deficiência de leptina, principalmente, está associada à diminuição da secreção dos hormônios tireoidianos, enquanto a administração desses hormônios aumenta a sua secreção. A regulação cruzada entre esses hormônios pode ter implicações importantes para a compreensão da obesidade e das disfunções da tireoide (EL AMROUSY; EL-AFIFY; SALAH, 2022; RAMOS; ZAMONER, 2014).

Ainda, importa abordar a associação entre as doenças cardiovasculares e os hormônios tireoidianos. Nesse contexto, já são conhecidos os efeitos de hormônios tireoidianos sobre a regulação da expressão gênica cardíaca, sobre a atividade de canais iônicos de cardiomiócitos e sobre o tônus vascular, participando da produção de óxido nítrico endotelial por meio das vias do fosfatidilinositol 3-quinase e da proteína quinase serina/treonina (RAZVI et al., 2018; SUE; LEUNG, 2020).

Tem sido observado que baixas concentrações de TSH estão associados a um aumento do risco de mortalidade por todas as causas e por DAC. Desse modo, muitos estudos tem associado o hipotireoidismo subclínico caracterizado pela elevação de TSH, com a diminuição de T3 e T4 (XU et al., 2023), com uma fração de ejeção cardíaca diminuída, aumento da resistência vascular periférica e aumento do risco de IC pela ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona (SUE; LEUNG, 2020). Todavia, ainda não existe um consenso sobre os efeitos das alterações tireoidianas sobre o risco de mortalidade cardiovascular. Um exemplo disso é um estudo de 2012 que observou uma associação entre o risco de mortalidade maior em homens com baixas concentrações de TSH (COLLET et al., 2012).

Um estudo de coorte desenvolvido com pessoas adultas acompanhadas entre os anos de 2001 até 2015 evidenciou que o TSH alto-normal, característica do hipotireoidismo subclínico, estaria associado com a mortalidade por doenças cardiovasculares, principalmente entre mulheres com 60 anos ou mais. Entretanto, os mecanismos moleculares que levam a essa associação ainda não são muito claros (INOUE et al., 2020).

Outro estudo, realizado na Dinamarca com mais de 100 mil indivíduos, associou o TSH diminuído com o aumento do risco de infarto do miocárdio (IM), insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral (AVC). O estudo levanta a hipótese de que as concentrações baixas de TSH se associam com o aumento do

fibrinogênio, criando um estado pró-trombótico no organismo e aumentando o risco de DCV (DALILA et al., 2023; DÖRR et al., 2006). Ainda, um estudo retrospectivo realizado com 162.369 pacientes com hipotireoidismo evidenciou que o risco de DAC aumenta em altas concentrações de TSH e que a baixa concentração de TSH teria um efeito protetor para a IC (PATRIZIO et al., 2024). Finalmente, um estudo de revisão reforçou a associação entre hipertireoidismo, DAC e fibrilação atrial (ETTLESON, 2023). Assim, são necessários mais estudos para elucidar a associação entre hormônios tireoidianos e a mortalidade cardiovascular.

## **Insulina**

Por conseguinte, importa ressaltar o papel da insulina e sua relação com as DCV. A insulina foi descoberta em 1921 e sua ação ocorre por meio de receptores tirosina-quinase que, quando ativados, levam ao aumento do GLUT 4 na superfície celular e à consequente captação de glicose em células musculares e adipócitos. O que ocorre na resistência à insulina é a diminuição da sensibilidade dos tecidos à sinalização da insulina. Nessas condições, o prejuízo na captação de glicose é responsável pela hiperglicemia. No endotélio, a insulina estimula a produção de óxido nítrico e a vasodilatação pela via fosfatidilinositol 3-quinases (PI3K). Entretanto na resistência à insulina ocorre vasoconstrição e aterosclerose, com um aumento da resistência vascular periférica causado pela diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico. Devido a esse papel ativo na regulação do óxido nítrico e da endotelina, pacientes com resistência à insulina apresentam prejuízo na função vascular (DE MEYTS, 2004; KOSMAS et al., 2023; ORMAZABAL et al., 2018; SALTIEL, 2021).

O sistema renina angiotensina também é afetado pela concentração de insulina, uma vez que sua expressão está associada ao aumento do IMC, e a aldosterona e a angiotensina II contribuem para a resistência à insulina e aumento da resistência vascular. Assim, é possível construir um quadro em que o paciente hipertenso e obeso é ao mesmo tempo hiperinsulinêmico, resistente à insulina e intolerante à glicose (KOSMAS et al., 2023; L; CHRISTIAN; HANS, 1995; MANRIQUE-ACEVEDO et al., 2020; SAXENA; ALI; SAXENA, 2018).

Por conseguinte, é possível afirmar que a resistência à insulina aumenta o risco de desenvolvimento de DCV. Isso ocorre, pois ela contribui para o desenvolvimento de dislipidemia elevando as concentrações de colesterol, triglicerídeos e LDL e diminuindo as concentrações de HDL. Além disso, a resistência à insulina diminui a produção de óxido nítrico endotelial e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio e fatores pró-trombóticos por meio da via da família das proteínas cinases ativadas por mitógenos (MAPK/ERK). Assim a resistência à insulina contribui para o aumento do risco cardiovascular (LI et al., 2022). Ademais, um estudo realizado com 11.937 participantes observou que o índice triglicérido-glicose tem relação com a mortalidade por DCV (DANG et al., 2024).

Apesar do consenso a respeito dos malefícios da obesidade e de suas consequências, há um dissenso quando o foco são eventos cardiovasculares adversos. Desde 2001, tem sido observado que apesar de a obesidade ser um fator agravante e de predisposição para DCV, os pacientes com sobrepeso e obesidade tem maior chance de sobrevivência quando ocorrem eventos cardiovasculares adversos, como o infarto do miocárdio (FRÖHLICH et al., 2022).

## 1 JUSTIFICATIVA

As DCV e o IM representam no Brasil e no mundo a principal causa de morbimortalidade (DOS SANTOS et al., 2018; FONSECA et al., 2023). Santos et al (2018) observam que a partir de 1960 há uma tendência à diminuição no número de mortes por DCV nos países desenvolvidos, bem como nos estados brasileiros em que o acesso à tecnologias de ponta em saúde, é facilitado. Assim, nas regiões sul e sudeste do Brasil a mortalidade apresentou uma diminuição, enquanto a morbidade apresentou aumento. Nesse contexto, pacientes com DCV – mesmo com acesso ao tratamento emergencial que garante a manutenção da vida do indivíduo – passam a conviver com a IC, principal consequência do IM (BRASIL, 2016; DOS SANTOS et al., 2018).

No ano de 2011 o Ministério da Saúde aprovou a linha de cuidado do infarto agudo do miocárdio e o protocolo de síndromes coronarianas agudas, evidenciando a relevância do cuidado às DCV, bem como das abordagens terapêuticas adequadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Assim, compreende-se que a emergência do cuidado às DCV exige conhecimento de protocolos e abordagens apropriadas para a garantia da sobrevivência do paciente. Dessa maneira, a compreensão das vias hormonais envolvidas nesse processo patológico é de fundamental importância, tendo em vista o caráter integrado da fisiologia humana. Destarte, o estudo das influências da adiponectina e leptina, bem como da insulina e TSH sobre o organismo do paciente com DCV, pode levar ao melhor conhecimento fisiopatológico e promover a melhora de condutas e protocolos assistenciais futuramente.

Alterações na produção de citocinas como a leptina e adiponectina tem relação com doenças cardiovasculares e com o prognóstico pós-operatório. Nesse contexto, a leptina se caracteriza como um mediador para o remodelamento miocárdico e afeta múltiplas funções sistêmicas. Por sua vez, a adiponectina está relacionada à diminuição da resistência à insulina e a propriedades antiaterogênicas e anti-inflamatórias, efetuando um papel cardioprotetor (EL AMROUSY; EL-AFIFY; SALAH, 2022; FRÖHLICH et al., 2022).

A resistência à insulina com seu consequente contexto de hiperinsulinemia e intolerância à glicose apresenta papel determinante na função vascular por meio de sua capacidade de influenciar a atividade do óxido nítrico e da endotelina (DANG et

al., 2024; KOSMAS et al., 2023; LI et al., 2022). O TSH, por sua vez, quando em concentrações elevadas apresenta relação com o aumento da mortalidade cardiovascular, o que está relacionado ao hipotireoidismo subclínico (INOUE et al., 2020; RAZVI et al., 2018; XU et al., 2023) .

Entretanto, o paradoxo da obesidade apresenta uma relação controversa em que há relação direta com a maior sobrevivência de pacientes obesos na ocorrência de eventos adversos cardiovasculares. Diante desses dados, é inequívoca a necessidade de mais estudos clínicos sobre o assunto, que busquem evidências sobre o potencial biomarcador cardiovascular para a sobrevivência do paciente que realiza RVM. Bem como são necessários estudos que consolidem o papel do TSH e da insulina no risco de óbito do paciente com DCV (SAWAGUCHI et al., 2019).

## **2 OBJETIVOS**

Para esclarecer a relação entre esses processos patológicos e os hormônios, esta tese tem como objetivo geral analisar as concentrações séricas de adiponectina, leptina, insulina e TSH em pacientes que passaram pela cirurgia de revascularização do miocárdio (RVM). Como objetivo específico procurou-se associar os dados hormonais com o percentual de óbitos no período de até um ano após a realização da cirurgia.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo clínico observacional e prospectivo realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do estado do Rio de Janeiro, localizado na cidade do Rio de Janeiro. Foi desenvolvido com 80 pacientes (homens e mulheres) admitidos à unidade cardiointensiva para realização de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (CEC). O projeto foi realizado em concomitância com outro projeto de doutorado em que as amostras se destinaram a análise de bisfenol A (BPA), por isso optou-se por padronizar a coleta de amostras apenas de pacientes com CEC, pois o uso de CEC era fator determinante para a exposição ao BPA. Dessa parceria foi produzida a revisão sistemática que consta no apêndice 3.

Foi calculado inicialmente o número amostral de 80 pacientes através da leitura de estudos clínicos que abordavam pacientes expostos ao BPA no contexto hospitalar. A medida foi confirmada pelo programa G-power. O cálculo foi realizado considerando-se: coeficiente de variação das medidas = 20%; erro do tipo alfa= 5%; poder estatístico (1- erro beta) = 95%; tamanho da amostra= 67 indivíduos, arredondado para 80 para facilitação da compra de insumos para a análise, tendo em vista o melhor aproveitamento das placas de ELISA que possuem 96 poços. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética sob o número de protocolo 4.626.826 (anexo 1) em consonância com a Resolução CNS 466/12 e com a Norma Operacional CNS 001/13 (BRASIL, 2012, 2013a).

Foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (apêndice 1) à cada paciente em período pré-operatório. A pesquisadora realizou a leitura em voz alta do termo e sanou dúvidas que o paciente pudesse ter sobre o estudo. Após a concordância com a participação foi entregue o TCLE para assinatura do paciente. Após essa etapa, foi realizada entrevista estruturada (apêndice 2) para coleta de dados socioeconômicos, dados sobre comorbidades, tipo de cirurgia que seria realizada, peso e altura. Todos esses dados foram obtidos a partir do relato do paciente e conferidos no prontuário. Os critérios de inclusão foram: pacientes de ambos os sexos em pré-operatório de cirurgia cardíaca com uso de circulação extracorpórea (CEC). Foram excluídos pacientes sedados ou com rebaixamento de nível de consciência que impedisse a realização da entrevista pré-operatória. Todos os pacientes mantiveram jejum pré-operatório que durou de 8 até 16 horas.

Para o alcance do número amostral foi necessário que 119 pacientes assinassem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Dessa maneira, houve uma perda de continuidade de 39 pacientes. Essa perda de continuidade ocorreu pelas limitações institucionais à realização do estudo. Foi complexo o manejo das equipes médica e de enfermagem para que fosse possível entrevistar os pacientes e acompanhá-los no Centro de Terapia Intensivo cardíaco (CTI cardíaco) e no Centro Cirúrgico (CC). Assim, as dificuldades de comunicação e as esperas pela decisão médica levavam a perda de continuidade por mudanças quanto a data de cirurgia, terapêutica proposta para o paciente ou necessidade de exames complementares. Ademais, mesmo após o aceite dos pacientes houve perda de continuidade em alguns testes, isso resultou em um número amostral menor em alguns parâmetros analisados.

Realizada a entrevista estruturada, foi coletado sangue desses pacientes no período pré-operatório, intraoperatório, às 24 horas de pós-operatório e às 72 horas de pós-operatório. A amostra de pré-operatório foi coletada após a indução anestésica do paciente. A amostra de intraoperatório foi coletada ao término da CEC. As amostras coletadas às 24 horas de pós-operatório e às 72 horas de pós-operatório, foram realizadas às 10 horas da manhã. Os pacientes não foram expostos à absorção transdérmica de iodo, pois a antisepsia da pele foi realizada com clorexidina degermante à 2%, seguida de clorexidina alcoólica à 0,5%, em todos os pacientes.

O sangue foi coletado, armazenado em tubos heparinizados de plástico polietileno tereftalato (PET). O sangue foi armazenado à temperatura ambiente e centrifugado em seguida à 3.500 rpm (1200 xg), à 4°C, por 5 minutos. O plasma foi separado para análise e armazenado à -20°C, com posterior avaliação hormonal através de Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA).

Para a análise da concentração de leptina foi utilizado o kit comercial da Millipore (#RAB0333), com sensibilidade de 2 pg/mL e espectro de detecção de 1,64 - 400 pg/mL; a variação intra/inter-ensaio considerada foi coeficiente de variação (CV) <10%/ CV<12%. Para a análise da concentração de adiponectina foi utilizado o kit comercial da Millipore (#EZHADP-61K), com sensibilidade de 0,2 ng/mL e espectro de detecção de 1,5-100 ng/mL; a variação intra/inter-ensaio considerada foi CV<10%/ CV<10%. Para a análise da concentração de insulina foi utilizado o kit comercial da Millipore (#EZHI-14K), com sensibilidade de 1 UI/mL e espectro de detecção de 2-200 UI/mL; a variação intra/inter-ensaio considerada foi CV<10%/ CV<11%. Para a análise

da concentração de TSH foi utilizado o kit comercial da Sigma-Aldrich (#RAB0502), com sensibilidade de 4 pg/mL e espectro de detecção de 2.744-2000 pg/mL, com variação intra/inter-ensaio de CV<10%/ CV<12%. Os ensaios foram realizados de acordo com as orientações do fabricante.

O perfil lipídico foi analisado por meio de fotometria no analisador automático de química líquida CMD 800 do fornecedor Wiener Lab, no laboratório de análises clínicas do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Nos resultados do lipidograma consta apenas o período pré-operatório, visto que pela limitação da quantidade de amostras, não foi possível realizar as análises em todos os períodos de coleta.

Para a análise de colesterol houve linearidade de 500mg/dL, limite de detecção de 1mg/dL e a variação intra/inter-ensaio considerada foi CV<10%/ CV<10%. Para a análise de triglicerídeos houve limite de detecção de 1 mg/dL, linearidade de 1000 mg/dL e a variação intra/inter-ensaio considerada foi CV<10%/ CV<10%. Para a análise de HDL houve linearidade de 150 mg/dL, limite de detecção de 1mg/dL e a variação intra/inter-ensaio considerada foi CV<10%/ CV<10%. O resultado do VLDL foi obtido através da fórmula:  $VLDL = \frac{\text{Triglicerídeos}}{5}$  (CESENA, 2022).

Os dados acerca da glicemia capilar foram obtidos dos registros realizados em prontuário. Foi estabelecido o horário de 06 horas da manhã como referência para o valor da glicemia, visto que nesse horário a maior parte dos pacientes apresentava registro do índice glicêmico devido ao jejum noturno. Assim, a análise da glicemia é referente aos dados coletados no pós-operatório, às 06 horas da manhã do primeiro dia após a cirurgia. Não houve padronização do registro pré-operatório e do registro às 72 horas de pós-operatório, por isso os dados da glicemia nesse período foram desconsiderados. No intraoperatório não foi considerada a glicemia, visto que os pacientes realizaram a cirurgia RVM em horários diferentes, o que dificultou a padronização do horário da coleta desse dado.

Os pacientes foram inicialmente distribuídos conforme o tipo de cirurgia realizada. Dessa maneira foram observados dois grupos: um grupo composto pelos pacientes que realizaram a cirurgia de revascularização do miocárdio (RVM) (N= 59) e um grupo com número amostral menor, composto pelos pacientes que realizaram outras cirurgias (OC): troca de valvas, dissecação de aorta, correção de comunicação interatrial, miocardiectomia, retirada de vegetação aórtica e correção de aneurisma de aorta torácica (N= 21). Devido ao pequeno número amostral do grupo OC, esse grupo

foi excluído, bem como foram eliminados do estudo os pacientes que tivessem realizado mais de uma operação – como pacientes que realizaram RVM e troca de valva no mesmo ato operatório (N= 3). Dessa forma, restou apenas o grupo que fez exclusivamente RVM com um N de 56 pacientes. Assim, ao final de todas as análises, foi decidido que a presente tese abordaria as alterações hormonais dos pacientes que realizaram apenas a cirurgia RVM.

Para realizar a análise comparativa de pacientes submetidos a RVM, foram considerados os seguintes desfechos clínicos: óbito em até 1 ano após a cirurgia RVM e sobrevivência. Foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas foram apresentadas por medidas de tendência central e de variação.

Na parte inferencial as variáveis quantitativas tiveram a normalidade avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e foram avaliadas pelos seguintes métodos: (a) Para comparar as variáveis qualitativas foram aplicados os testes qui-quadrado e teste t de Student para amostras independentes, comparando as proporções de óbito e sobrevivência; (b) Nas variáveis quantitativas, para comparar os grupos (óbito e sobrevivência) foi aplicado o teste U de Mann-Whitney; (c) A comparação longitudinal das variáveis quantitativas (pré-operatório, intraoperatório, às 24 horas de pós-operatório e às 72 horas de pós-operatório) foi realizada pelo teste de Kruskal-Wallis, seguindo os pré-requisitos de Ayres et al (2007). Foi previamente fixado erro alfa em 5% para rejeição de hipótese nula e o processamento estatístico foi realizado nos programas BioEstat versão 5.3 e SPSS versão 27.

## 5 RESULTADOS

O presente estudo analisou dados de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca RVM (n=56), considerando os desfechos clínicos de óbito e sobrevivência. A tabela 1 reúne dados sociodemográficos e o histórico de adoecimento dos participantes. Observamos que as características referentes a sexo, cor/raça, renda familiar por salários mínimos, tabagismo atual ou pregresso, etilismo atual ou pregresso, histórico de IM prévio, histórico de acidente vascular cerebral (AVC) prévio, histórico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), histórico de diabetes mellitus tipo II (DM II), histórico de insuficiência renal crônica (IRC), histórico de dislipidemia e histórico de anemia não apresentam diferença significativa ( $p\text{-valor} > 0.05$ ) conforme os desfechos óbito e sobrevivência.

Quanto ao sexo, a maior parte dos participantes foi de sexo masculino no grupo óbito (72,2%) e no grupo sobrevivência (76,3%). A cor/raça mais prevalente foi a branca em ambos os grupos, óbito (66,7%) e sobrevivência (55,3%). A idade dos participantes teve uma média de 64.9 anos no grupo óbito e de 61.1 anos no grupo sobrevivência. A maior parte dos pacientes apresentou renda entre 1 e 2 salários-mínimos, sendo 55,6% do grupo óbito e 34,2% do grupo sobrevivência. A porcentagem de pacientes que negaram tabagismo foi de 55,6% no grupo óbito e de 60,5% no grupo sobrevivência. A porcentagem de pacientes que negaram etilismo foi de 72,2% no grupo óbito e de 68,4% no grupo sobrevivência. Quanto aos pacientes com história de IM prévio foi observado que 72,2% grupo óbito referiram IM prévio e 81,6% do grupo sobrevivência referiram IM prévio. Esses dados estão apresentados na Tabela 1 e nenhuma dessas diferenças foi significativa.

Sobre o diagnóstico de HAS previamente ao evento isquêmico que gerou a necessidade da cirurgia RVM, 94,4% dos pacientes do grupo óbito declararam ter diagnóstico prévio de HAS e 94,7% do grupo sobrevivência declararam possuir esse diagnóstico previamente. Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam quadro de HAS no momento da coleta de dados. Isso ocorre pela associação direta entre a HAS e a DAC. Todavia, 3 dos 56 pacientes relataram não possuir diagnóstico de hipertensão prévio, como demonstrado na Tabela 1.

A maior parte dos pacientes negou histórico de AVC prévio, sendo 94,4% no grupo óbito e 94,7% no grupo sobrevivência. Acerca do histórico de DM II a maior parte dos pacientes negou esse diagnóstico no grupo óbito (55,6%) e no grupo sobrevivência (55,3%). Sobre o histórico de IRC, a maior parte dos pacientes negou, sendo 94,4% do grupo óbito e 97,4% do grupo sobrevivência. Quanto à dislipidemia a maior parte dos pacientes declarou realizar acompanhamento médico no grupo óbito (72,2%) e no grupo sobrevivência (84,2%). Sobre a anemia, 88,9% do grupo óbito e 81,6% do grupo sobrevivência, afirmaram possuir histórico.

Tabela 1 - Avaliação das proporções de óbito e sobrevivência em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=56), conforme dados sociodemográficos e histórico de adoecimento

|                               | Desfecho clínico |               |           |                 |
|-------------------------------|------------------|---------------|-----------|-----------------|
|                               | Óbito            | Sobrevivência | Geral     |                 |
|                               | n=18 (%)         | n=38 (%)      | n=56 (%)  | p-valor*        |
| <b>Sexo</b>                   |                  |               |           | <b>0,8976</b>   |
| Feminino                      | 5 (27,8)         | 9(23,7)       | 14 (25,0) |                 |
| Masculino                     | 13 (72,2)        | 29(76,3)      | 42 (75,0) |                 |
| <b>Cor/Raça</b>               |                  |               |           | <b>0,1783</b>   |
| Branca                        | 12 (66,7)        | 21 (55,3)     | 33 (58,9) |                 |
| Preta                         | 5 (27,8)         | 7 (18,4)      | 12 (21,4) |                 |
| Parda                         | 1 (5,6)          | 10 (26,3)     | 11 (19,6) |                 |
| <b>Idade</b>                  |                  |               |           | <b>0,1437**</b> |
| Mínimo                        | 48,0             | 40,0          | 40,0      |                 |
| Máximo                        | 78,0             | 83,0          | 83,0      |                 |
| Mediana                       | 66,0             | 60,5          | 62,0      |                 |
| Primeiro Quartil              | 59,8             | 55,8          | 57        |                 |
| Terceiro Quartil              | 70,3             | 67,0          | 68        |                 |
| Média Aritmética              | 64,9             | 61,1          | 62,3      |                 |
| Desvio Padrão                 | 8,0              | 9,5           | 9,2       |                 |
| Coefficiente de Variação      | 12,2%            | 15,6%         | 14%       |                 |
| <b>Renda</b>                  |                  |               |           | <b>0,6866</b>   |
| a) Até 1 salário mínimo       | 2 (11,1)         | 7 (18,4)      | 9 (16,1)  |                 |
| b) De 1 a 2 salários-mínimos  | 10 (55,6)        | 13 (34,2)     | 23 (41,1) |                 |
| c) De 2 a 3 salários-mínimos  | 3 (16,7)         | 9 (23,7)      | 12 (21,4) |                 |
| d) De 3 a 4 salários-mínimos  | 1 (5,6)          | 3 (7,9)       | 4 (7,1)   |                 |
| e) 4 ou mais salários-mínimos | 2 (11,1)         | 4 (10,5)      | 6 (10,7)  |                 |
| f) Não informado              | (0,0)            | 2 (5,3)       | 2 (3,6)   |                 |
| <b>Tabagista</b>              |                  |               |           | <b>0,9503</b>   |
| Sim                           | 8 (44,4)         | 15 (39,5)     | 23 (41,1) |                 |
| Não                           | 10 (55,6)        | 23 (60,5)     | 33 (58,9) |                 |
| <b>Etilista</b>               |                  |               |           | <b>0,9823</b>   |
| Sim                           | 5 (27,8)         | 12 (31,6)     | 17 (30,4) |                 |

|                      |           |           |           |               |
|----------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| Não                  | 13 (72,2) | 26 (68,4) | 39 (69,6) |               |
| <b>Mais de um IM</b> |           |           |           | <b>0,6539</b> |
| Sim                  | 13 (72,2) | 31 (81,6) | 44 (78,6) |               |
| Não                  | 5 (27,8)  | 7 (18,4)  | 12 (21,4) |               |
| <b>HAS</b>           |           |           |           | <b>0,5552</b> |
| Sim                  | 17 (94,4) | 36 (94,7) | 53 (94,6) |               |
| Não                  | 1 (5,6)   | 2 (5,3)   | 3 (5,4)   |               |
| <b>AVC</b>           |           |           |           | <b>0,5552</b> |
| Sim                  | 1 (5,6)   | 2 (5,3)   | 3 (5,4)   |               |
| Não                  | 17 (94,4) | 36 (94,7) | 53 (94,6) |               |
| <b>DM II</b>         |           |           |           | <b>0,7893</b> |
| Sim                  | 8 (44,4)  | 17 (44,7) | 25 (44,6) |               |
| Não                  | 10 (55,6) | 21 (55,3) | 31 (55,4) |               |
| <b>IRC</b>           |           |           |           | <b>0,8257</b> |
| Sim                  | 1 (5,6)   | 1 (2,6)   | 2 (3,6)   |               |
| Não                  | 17 (94,4) | 37 (97,4) | 54 (96,4) |               |
| <b>Dislipidemia</b>  |           |           |           | <b>0,4874</b> |
| Sim                  | 13 (72,2) | 32 (84,2) | 45 (80,4) |               |
| Não                  | 5 (27,8)  | 6 (15,8)  | 11 (19,6) |               |
| <b>Anemia</b>        |           |           |           | <b>0,7596</b> |
| Sim                  | 2 (11,1)  | 7 (18,4)  | 9 (16,1)  |               |
| Não                  | 16 (88,9) | 31 (81,6) | 47 (83,9) |               |

Legenda: \* p-valor pelo teste qui-quadrado, comparando as proporções de óbito e sobrevivência. Em parênteses, o percentual. \*\* Teste t de Student para amostras independentes.

Quanto à glicemia (mg/dL), não foi possível analisar os dados do período pré-operatório devido a ausência de registro para a maior parte dos pacientes. Não foi observada diferença significativa entre o grupo óbito ( $150,1 \pm 35,5$ ) e o grupo sobrevivência ( $156,4 \pm 48,6$ ; p-valor= 0,7189) no período pós-operatório. O IMC também não apresentou diferenças significativas entre o grupo óbito e sobrevivência, respectivamente ( $26,2 \pm 4,2$ ;  $26,0 \pm 3,1$ ; p-valor= 0,5843). O tempo de CEC também não apresentou diferenças significativas entre o grupo óbito ( $89,9 \pm 28,4$ ) e o grupo sobrevivência ( $87,6 \pm 25,6$ ; p-valor= 0,7455). Esses dados estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Glicemia, IMC, CEC em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=56), conforme os desfechos de óbito (n=18) e sobrevivência (n=38)

|                                                   | Desfecho clínico |                |       |          |
|---------------------------------------------------|------------------|----------------|-------|----------|
| Glicemia, IMC, CEC                                | Óbito            | Sobrevivência. | Geral | *p-valor |
| <sup>1</sup> Glicemia 24 h pós-operatório (mg/dL) |                  |                |       | 0,7189   |
| Mediana                                           | 142,0            | 155,0          | 154,5 |          |
| 1º Quartil                                        | 130,0            | 125,5          | 125,8 |          |
| 3º Quartil                                        | 156,0            | 181,0          | 180,5 |          |
| Média Aritmética                                  | 150,1            | 156,4          | 156,4 |          |
| Desvio Padrão                                     | 35,5             | 48,6           | 48,2  |          |
| <sup>2</sup> IMC (kg/m2)                          |                  |                |       | 0,5843   |
| Mediana                                           | 26,4             | 26,0           | 26,1  |          |
| 1º Quartil                                        | 24,7             | 23,8           | 24,1  |          |
| 3º Quartil                                        | 27,7             | 27,7           | 27,7  |          |
| Média Aritmética                                  | 26,2             | 26,0           | 26,0  |          |
| Desvio Padrão                                     | 4,2              | 3,1            | 3,4   |          |
| Tempo CEC(L/min)                                  |                  |                |       | 0,7455   |
| Mediana                                           | 80,58            | 91,8           | 91,8  |          |
| 1º Quartil                                        | 75,5             | 75             | 75    |          |
| 3º Quartil                                        | 111,8            | 96,5           | 97,8  |          |
| Média Aritmética                                  | 89,9             | 87,6           | 88,3  |          |
| Desvio Padrão                                     | 28,4             | 25,6           | 26,3  |          |

Legenda: <sup>1</sup> Valor de referência da glicemia  $\leq 110$  mg/dl (BRASIL, 2013b).

<sup>2</sup> Valores de referência IMC: baixo peso  $<18,5$ ; peso saudável  $18,5 - 24,9$ ; sobrepeso  $25 - 29,9$ ; obesidade  $\geq 30$  (BRASIL, 2013b). \*p-valor pelo teste t de Student (quando há normalidade) ou teste de Mann-Whitney.

A Tabela 3 mostra a evolução da insulina nos período pré-operatório, intraoperatório, às 24h de pós-operatório e às 72h de pós-operatório, conforme os desfechos óbito e sobrevivência. As comparações entre os grupos óbito e sobrevivência nos períodos: pré-operatório (p-valor= 0,8082), 24h de pós-operatório (p-valor= 0,3994) e 72h de pós-operatório (p-valor=0,4758), não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Entretanto, no período intraoperatório, observamos concentração plasmática de insulina aproximadamente três vezes menor no grupo óbito comparado ao grupo sobrevivência ( $27,81 \pm 49,60$ ;  $86,31 \pm 123,20$ , respectivamente; p-valor= 0,0233).

As comparações da insulinemia entre os períodos de coleta pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório tiveram p-valor  $<0,0001$ , quando analisado o total dos participantes da pesquisa, sem a divisão entre grupos óbito e sobrevivência. No período pré-operatório a insulina teve uma

concentração menor ( $14,32 \pm 26,56$ ) quando comparada com o intraoperatório ( $69,93 \pm 110,45$ ), 24h de pós-operatório ( $60,67 \pm 63,69$ ) e 72h de pós-operatório ( $35,65 \pm 37,77$ ).

Tabela 3 – Concentrações de insulina em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=50) conforme os desfechos de óbito (n=14) e sobrevivência (n=36)

|                                  | Desfecho clínico   |               |        | Óbito x<br>Sobrevivência |
|----------------------------------|--------------------|---------------|--------|--------------------------|
| <sup>1</sup> Insulina            | Óbito              | Sobrevivência | Geral  | p-valor                  |
| Insulina pré-operatório (UI/mL)  |                    |               |        | 0,8082                   |
| Mediana                          | 8,30               | 7,04          | 7,30   |                          |
| 1º Quartil                       | 4,28               | 4,97          | 4,38   |                          |
| 3º Quartil                       | 13,15              | 13,21         | 13,48  |                          |
| Média Aritmética                 | 21,11              | 11,75         | 14,32  |                          |
| Desvio Padrão                    | 43,51              | 16,46         | 26,56  |                          |
| Insulina intraoperatório (UI/mL) |                    |               |        | 0,0233 <sup>a</sup>      |
| Mediana                          | 9,23               | 23,83         | 18,91  |                          |
| 1º Quartil                       | 5,65               | 12,07         | 9,08   |                          |
| 3º Quartil                       | 24,20              | 149,61        | 66,47  |                          |
| Média Aritmética                 | 27,81              | 86,31         | 69,93  |                          |
| Desvio Padrão                    | 49,60              | 123,20        | 110,45 |                          |
| Insulina 24h (UI/mL)             |                    |               |        | 0,3994                   |
| Mediana                          | 23,33              | 36,26         | 34,40  |                          |
| 1º Quartil                       | 11,33              | 20,97         | 16,62  |                          |
| 3º Quartil                       | 56,49              | 82,30         | 65,06  |                          |
| Média Aritmética                 | 58,02              | 61,39         | 60,67  |                          |
| Desvio Padrão                    | 96,88              | 46,73         | 63,69  |                          |
| Insulina 72h (UI/mL)             |                    |               |        | 0,4758                   |
| Mediana                          | 20,39              | 34,63         | 30,79  |                          |
| 1º Quartil                       | 16,33              | 14,79         | 15,56  |                          |
| 3º Quartil                       | 37,54              | 42,64         | 41,01  |                          |
| Média Aritmética                 | 27,95              | 38,64         | 35,65  |                          |
| Desvio Padrão                    | 20,53              | 42,52         | 37,77  |                          |
| p-valor (pré x intra, 24h, 72h)  | 0,001 <sup>b</sup> |               |        |                          |

Legenda: <sup>1</sup> Valores de referência insulina: 1,9 a 23,0 UI/mL.

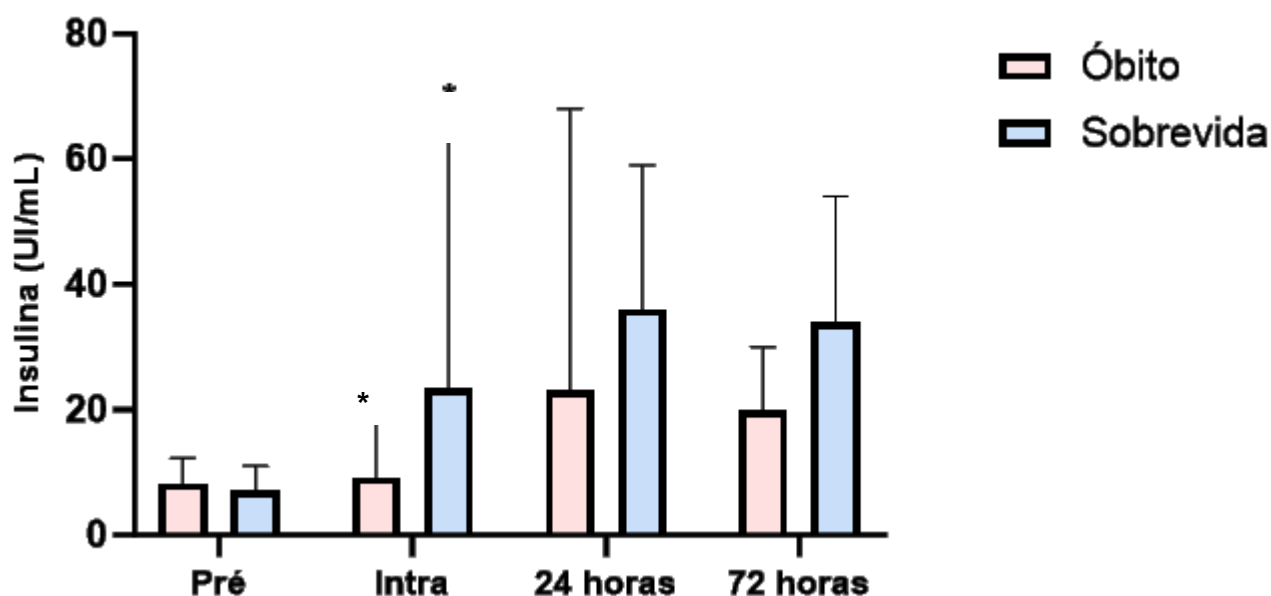
<sup>a</sup> Teste U de Mann-Whitney.

<sup>b</sup> Teste kruskal-Wallis (pré-operatório x intraoperatório x 24h de pós-operatório x 72h de pós-operatório). Diferença significativa: pré-operatório comparado com intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório.

Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório.

O gráfico 1 evidencia aumento da concentração de insulina no grupo sobrevivência, no período intraoperatório, indicando que existe diferença entre as concentrações de insulina para os grupos óbito e sobrevivência. Como previamente descrito na tabela 3.

Gráfico 1 – Concentrações de insulina (mediana e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n=50) comparando os grupos óbito (n=14) e sobrevivência (n=36)



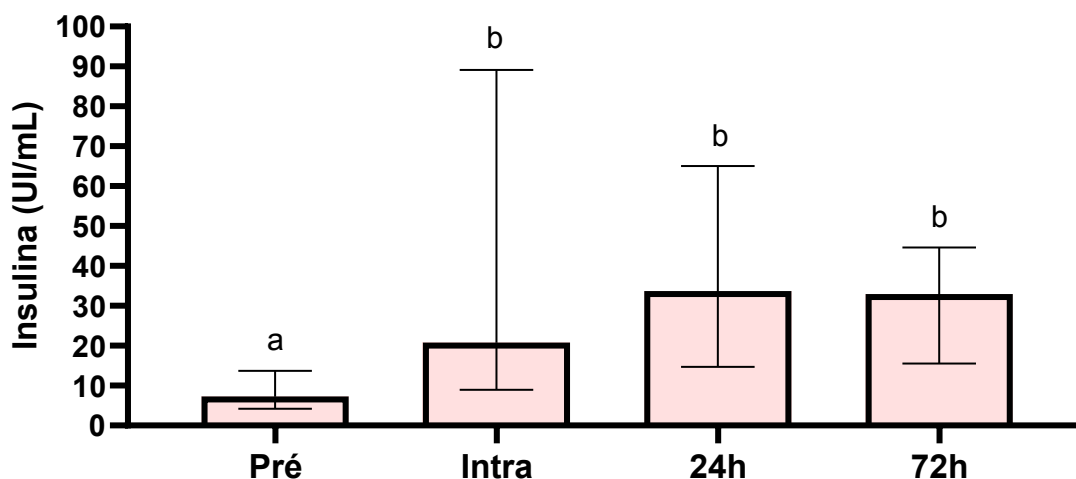
Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os grupos óbito e sobrevivência.

\* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos óbito e sobrevivência.

Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 horas= às 24 horas de pós-operatório; 72 horas= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

O gráfico 2 evidencia que, quando são ignorados os desfechos óbito e sobrevivência, a concentração de insulina no período pré-operatório é menor do que a concentração nos outros períodos avaliados. Há diferença estatisticamente significativa entre as concentrações de insulina no período de coleta pré-operatório versus o intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório. Essa diferença é representada por p-valor= 0,001.

Gráfico 2 – Concentrações de insulina (mediana, 1º quartil e 3º quartil) ao longo dos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n=50)



Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os períodos de coleta de dados. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos evidenciada pelas letras diferentes: a; b. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

A Tabela 4 mostra a evolução da adiponectina (ng/mL) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, às 24h de pós-operatório e às 72h de pós-operatório, conforme os desfechos óbito e sobrevivência. Observamos que o grupo óbito apresentou maior concentração de adiponectina, em todos os períodos. As comparações entre o grupo óbito ( $11706,3 \pm 12597,2$ ) e o grupo sobrevivência ( $4419,2 \pm 2988,4$ ) apresentaram diferença estatisticamente significativa no período pré-operatório (p-valor= 0,0061). No período intraoperatório, óbito ( $6991,7 \pm 654,7$ ) e sobrevivência ( $3403,8 \pm 2567,6$ ) também apresentaram diferença estatisticamente significativa (p-valor= 0,0055). No período pós-operatório de 24 horas, a diferença entre os valores de adiponectina no grupo óbito e no grupo sobrevivência foram estatisticamente significantes, respectivamente ( $6715,8 \pm 5085,0$ ;  $4673,6 \pm 3978,2$ ; p-valor= 0,0092). E no período pós-operatório de 72 horas, a diferença entre os valores de adiponectina no grupo óbito ( $8857,3 \pm 5765,8$ ) e no grupo sobrevivência ( $4673,6 \pm 3978,2$ ) também foram estatisticamente significantes (p-valor= 0,0006).

As comparações gerais, sem divisão de grupos entre óbito e sobrevivência, entre pré-operatório, intraoperatório, às 24h de pós-operatório e às 72h de pós-operatório tiveram diferença altamente significativa ( $p$ -valor= 0,0001) evidenciando aumento da adiponectina às 72 horas de pós-operatório (mediana= 4813,1) quando comparada com o período intraoperatório (mediana= 2781,0).

Tabela 4 - Concentrações de adiponectina em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=50) conforme os desfechos de óbito (n=14) e sobrevivência (n=36)

|                                     | Desfecho clínico |               |        | Óbito x Sobrevivência |
|-------------------------------------|------------------|---------------|--------|-----------------------|
| <sup>1</sup> Adiponectina           | Óbito            | Sobrevivência | Geral  | p-valor               |
| Adiponectina pré-operatório(ng/mL)  |                  |               |        | <b>0,0061*</b>        |
| Mediana                             | 5141,4           | 3434,4        | 3700,7 |                       |
| 1º Quartil                          | 3760,4           | 2547,1        | 2878,8 |                       |
| 3º Quartil                          | 13017,4          | 4828,0        | 6567,2 |                       |
| Média Aritmética                    | 11706,3          | 4419,2        | 6459,6 |                       |
| Desvio Padrão                       | 12597,2          | 2988,4        | 7707,4 |                       |
| Adiponectina intraoperatório(ng/mL) |                  |               |        | <b>0,0055*</b>        |
| Mediana                             | 4457,0           | 2527,3        | 2781,0 |                       |
| 1º Quartil                          | 2964,5           | 2009,5        | 2075,2 |                       |
| 3º Quartil                          | 6972,9           | 3385,0        | 4052,3 |                       |
| Média Aritmética                    | 6991,7           | 3403,8        | 4408,4 |                       |
| Desvio Padrão                       | 6542,7           | 2567,6        | 4326,0 |                       |
| Adiponectina 24h (ng/mL)            |                  |               |        | <b>0,0092*</b>        |
| Mediana                             | 4800,2           | 3512,5        | 3765,9 |                       |
| 1º Quartil                          | 4030,8           | 2640,3        | 2827,9 |                       |
| 3º Quartil                          | 7968,4           | 4838,6        | 5417,4 |                       |
| Média Aritmética                    | 6715,8           | 4673,6        | 5245,4 |                       |
| Desvio Padrão                       | 5085,0           | 3978,2        | 4361,4 |                       |
| Adiponectina 72h (ng/mL)            |                  |               |        | <b>0,0006*</b>        |
| Mediana                             | 7736,6           | 3512,5        | 4813,1 |                       |
| 1º Quartil                          | 4534,2           | 2640,3        | 3575,5 |                       |
| 3º Quartil                          | 10171,4          | 4838,6        | 7807,4 |                       |
| Média Aritmética                    | 8857,3           | 4673,6        | 6828,1 |                       |
| Desvio Padrão                       | 5765,8           | 3978,2        | 5279,9 |                       |
| p-valor geral (intra x 72h)         |                  |               |        | <b>0,0001**</b>       |

Legenda: <sup>1</sup> Valores de referência adiponectina: IMC Inferior a 25: 3400 a 19500 ng/mL. IMC 25 a 30: 2600 a 13700 ng/mL. IMC Superior a 30: 1800 a 9400 µg/mL.

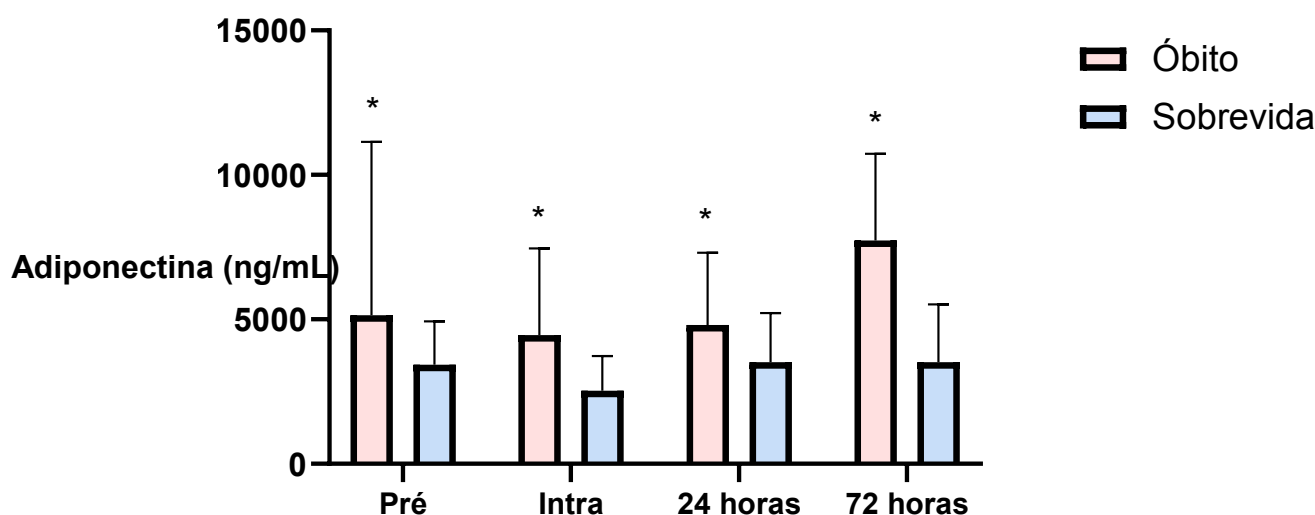
<sup>2</sup> Teste kruskal-Wallis (pré-operatório x intraoperatório x 24 horas de pós-operatório x 72 horas de pós-operatório), diferença significativa: intraoperatório comparado com 72 horas de pós-operatório.

\*p-valor identificado por meio do teste U de Mann-Whitney.

Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório.

O gráfico 3 evidencia que comparado ao grupo sobrevivência, o grupo óbito apresentou maior concentração de adiponectina em todos os períodos: pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório. Como previamente descrito na tabela 4.

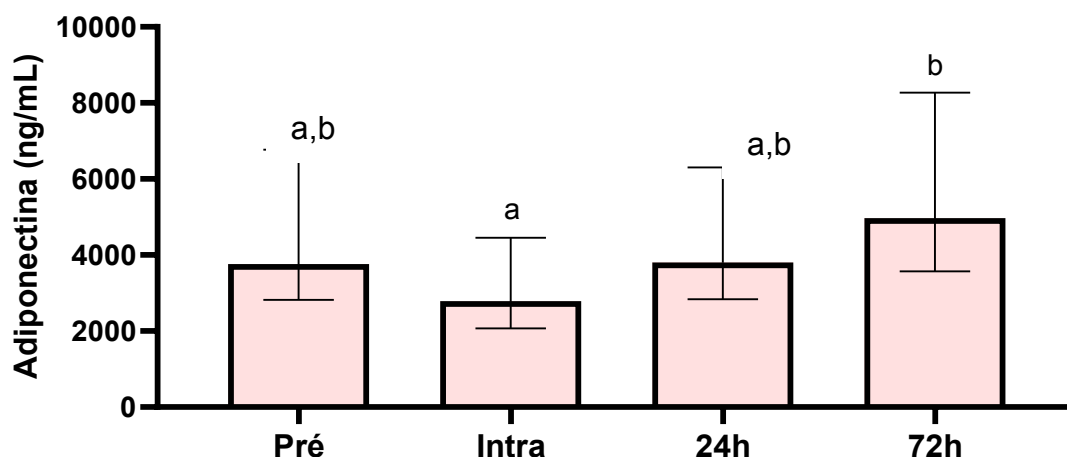
Gráfico 3 – Concentrações de adiponectina (mediana e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, às 24h de pós-operatório e às 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n=50) comparando os grupos óbito (n=14) e sobrevivência (n=36)



Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os grupos óbito e sobrevivência. \* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos óbito e sobrevivência. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 horas= às 24 horas de pós-operatório; 72 horas= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

O gráfico 4 evidencia a diferença estatisticamente significativa entre os períodos intraoperatório e 72 horas de pós-operatório, quando analisada a adiponectina. Observamos maior concentração de adiponectina às 72 horas de pós-operatório quando não há separação entre os grupos óbito e sobrevivência (p-valor= 0,0001).

Gráfico 4 - Concentrações de adiponectina (mediana, 1º quartil e 3º quartil) ao longo dos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n=50)



Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os períodos de coleta de dados.

Diferença estatisticamente significativa entre os grupos evidenciada pelas letras diferentes: a; b. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

A Tabela 5 mostra a evolução da leptina nos períodos pré-operatório, intraoperatório, às 24h de pós-operatório e às 72h de pós-operatório, conforme os desfechos óbito e sobrevivência. A comparação entre óbito e sobrevivência no período pré-operatório não apresentou diferença estatisticamente significativa, respectivamente ( $4081,0 \pm 4266,1$ ;  $3493,3 \pm 3674,6$ ; p-valor= 0,3757). No período intraoperatório não foi encontrada diferença significativa (p-valor= 0,4116) entre óbito ( $2738,4 \pm 3831,6$ ) e sobrevivência ( $2201,2 \pm 2703,6$ ). Às 24h de pós-operatório também não houve diferença significativa (p-valor= 0,2975) entre óbito ( $7440,3 \pm 4531,0$ ) e sobrevivência ( $5969,4 \pm 4797,5$ ). O mesmo foi observado às 72h de pós-operatório, em que não houve diferença estatisticamente significativa entre óbito e sobrevivência, respectivamente ( $2984,6 \pm 3823,2$ ;  $2333,7 \pm 2677,6$ ; p-valor= 0,5452).

As comparações entre 24h de pós-operatório versus pré-operatório, intraoperatório e 72h de pós-operatório no grupo geral foram altamente significantes (p-valor= 0,0001). Observamos menor concentração de leptina ao longo do tempo quando comparados 24h de pós-operatório ( $6381,3 \pm 4725,6$ ), pré-operatório ( $3657,8 \pm 3813,7$ ), intraoperatório ( $2351,6 \pm 3029,1$ ) e 72h de pós-operatório ( $2515,9 \pm$

3014,4). Todavia, não houve impacto da leptina na sobrevivência ou óbito dos pacientes.

Tabela 5 – Concentrações de leptina em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=51), conforme os desfechos óbito (n=14) e sobrevivência (n=37)

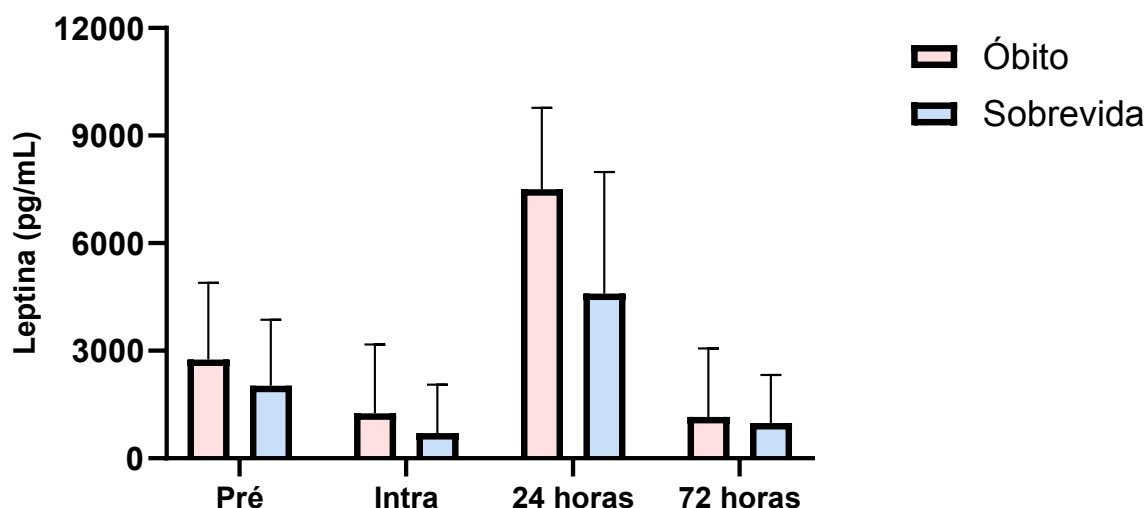
|                                 | Desfecho clínico |               |           | Óbito x<br>Sobrevivência |
|---------------------------------|------------------|---------------|-----------|--------------------------|
| <sup>1</sup> Leptina            | Óbito            | Sobrevivência | Geral     | p-valor*                 |
| Leptina-pré(pg/mL)              |                  |               |           | 0,3757                   |
| Mediana                         | 2757,4           | 2026,5        | 2102,8    |                          |
| 1º Quartil                      | 1646,2           | 730,9         | 814,5     |                          |
| 3º Quartil                      | 4590,6           | 5626,8        | 4960,8    |                          |
| Média Aritmética                | 4081,0           | 3493,3        | 3657,8    |                          |
| Desvio Padrão                   | 4266,1           | 3674,6        | 3813,7    |                          |
| Leptina-intra(pg/mL)            |                  |               |           | 0,4116                   |
| Mediana                         | 1258,8           | 704,6         | 850,7     |                          |
| 1º Quartil                      | 622,7            | 436,4         | 447,1     |                          |
| 3º Quartil                      | 2835,3           | 3404,4        | 3044,4    |                          |
| Média Aritmética                | 2738,4           | 2201,2        | 2351,6    |                          |
| Desvio Padrão                   | 3831,6           | 2703,6        | 3029,1    |                          |
| Leptina-24hs(pg/mL)             |                  |               |           | 0,2975                   |
| Mediana                         | 7509,8           | 4590,6        | 5320,1    |                          |
| 1º Quartil                      | 3018,5           | 2491,2        | 2509,2    |                          |
| 3º Quartil                      | 11837,1          | 8825,2        | 10546,3   |                          |
| Média Aritmética                | 7440,3           | 5969,4        | 6381,3    |                          |
| Desvio Padrão                   | 4531,0           | 4797,5        | 4725,6    |                          |
| Leptina-72hs(pg/mL)             |                  |               |           | 0,5452                   |
| Mediana                         | 1153,0           | 985,4         | 1050,1    |                          |
| 1º Quartil                      | 754,7            | 425,1         | 432,3     |                          |
| 3º Quartil                      | 3098,5           | 3472,2        | 3130,5    |                          |
| Média Aritmética                | 2984,6           | 2333,7        | 2515,9    |                          |
| Desvio Padrão                   | 3823,2           | 2677,6        | 3014,4    |                          |
| p-valor (24h x pré, intra, 72h) |                  |               | <0,0001** |                          |

Legenda: <sup>1</sup> Valores de referência leptina para IMC normal (18 – 25): 2000 pg/mL a 11.100 pg/mL.

<sup>2</sup>Teste kruskal-Wallis (pré-operatório x intraoperatório x às 24h de pós-operatório x às 72h de pós-operatório), diferença significativa de 24h de pós-operatório comparado com pré-operatório, intraoperatório e 72h de pós-operatório. \*p-valor identificado com o teste U de Mann-Whitney. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório.

O gráfico 5 evidencia que não há diferença significativa para a leptina quando comparados os grupos óbito e sobrevivência nos períodos: pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório. Como demonstrado previamente na tabela 5.

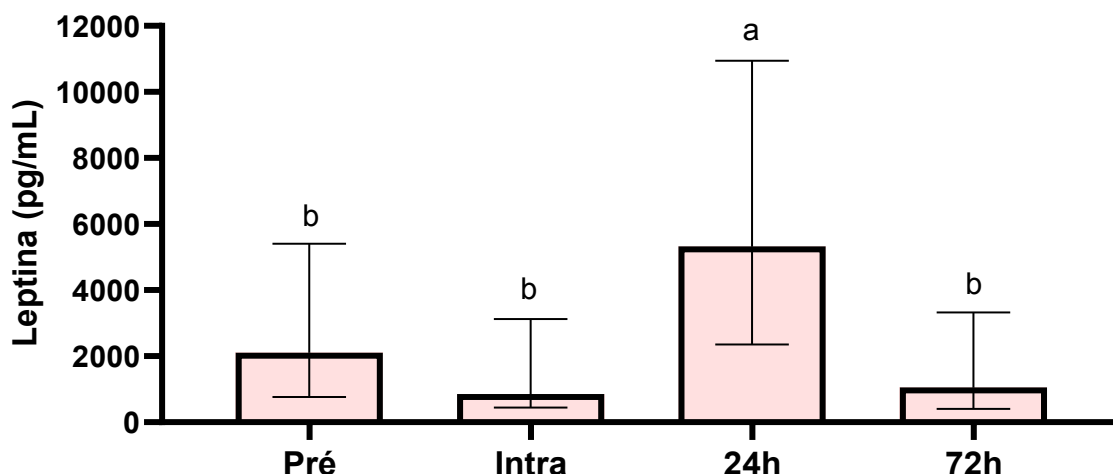
Gráfico 5 – Concentrações de leptina (mediana e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (n= 51), comparando os grupos óbito (n=14) e sobrevivência (n=37)



Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os grupos óbito e sobrevivência. \* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos óbito e sobrevivência. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 horas= às 24 horas de pós-operatório; 72 horas= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

O gráfico 6 evidencia que, quando os dados sobre a leptina são analisados sem a divisão entre grupo óbito e sobrevivência, há aumento de concentração do hormônio no período de 24 horas e concentração diminuída nos períodos pré-operatório, intraoperatório e 72 horas de pós-operatório. Todavia, não é observado impacto das concentrações de leptina sobre a sobrevivência e o óbito do paciente que realiza RVM.

Gráfico 6 – Concentrações de leptina (mediana, 1º e 3º quartil) ao longo dos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (N= 51)



Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os períodos de coleta de dados. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos evidenciada pelas letras diferentes: a; b. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

A Tabela 6 evidencia a evolução do TSH nos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, conforme os desfechos óbito e sobrevivência. A comparação entre óbito e sobrevivência no período pré-operatório não apresentou diferença estatisticamente significativa, respectivamente ( $911,1 \pm 1669,7$ ;  $386,5 \pm 665,9$ ; p-valor= 0,0765). No intraoperatório também não houve diferença significativa entre os grupos óbito e sobrevivência, respectivamente ( $699,7 \pm 1233,5$ ;  $442,7 \pm 814,7$ ; p-valor= 0,1441). No período de 24 horas de pós-operatório não houve diferença estatisticamente significativa ( $547,7 \pm 1470,7$ ;  $605,4 \pm 887,5$ ; p-valor= 0,0901). Por sua vez, no período de 72 horas de pós-operatório houve diferença estatisticamente significativa entre o TSH dos grupos óbito e sobrevivência com maior concentração de TSH no grupo sobrevivência, respectivamente ( $24,4 \pm 24,9$ ;  $216,2 \pm 405,7$ ; p-valor= 0,0301). As comparações no grupo geral entre os períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório não foram significantes (p-valor= 0,4898).

Tabela 6 – Concentrações de TSH em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=41), conforme os desfechos óbito (n=10) e sobrevivência (n=31)

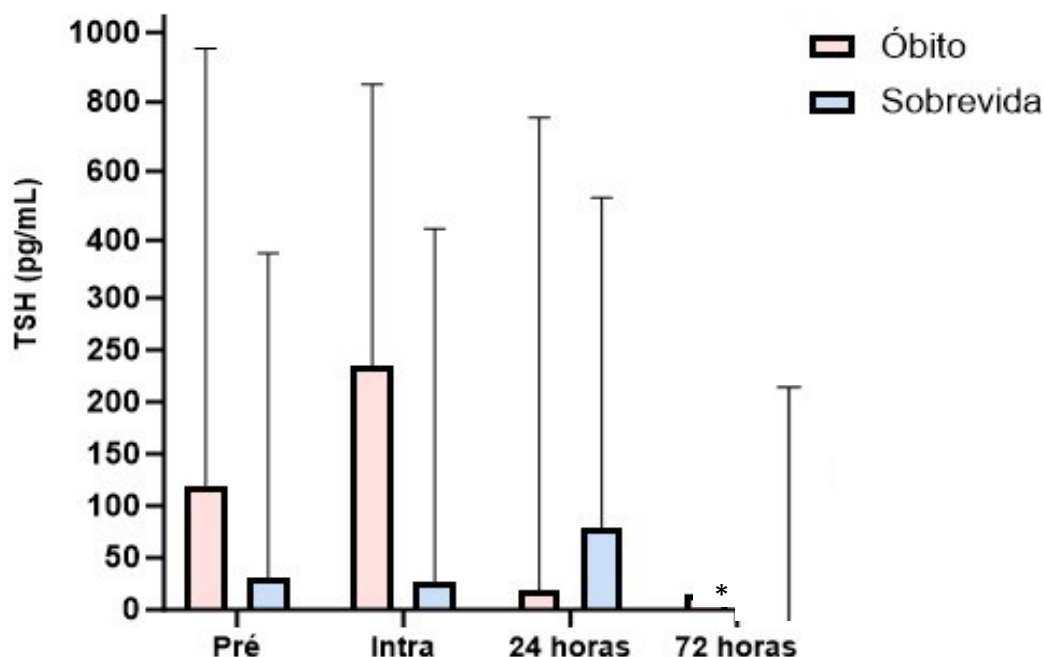
|                                   | Desfecho clínico |               |        | Óbito x Sobrevivência |
|-----------------------------------|------------------|---------------|--------|-----------------------|
| <sup>1</sup> TSH                  | Óbito            | Sobrevivência | Geral  | p-valor               |
| TSH-pré (pg/mL)                   |                  |               |        | 0,0765                |
| Mediana                           | 119,8            | 31,0          | 68,9   |                       |
| 1º Quartil                        | 67,8             | 15,2          | 16,0   |                       |
| 3º Quartil                        | 585,5            | 553,6         | 563,3  |                       |
| Média Aritmética                  | 911,1            | 386,5         | 521,0  |                       |
| Desvio Padrão                     | 1669,7           | 665,9         | 1020,2 |                       |
| TSH-Intra (pg/mL)                 |                  |               |        | 0,1441                |
| Mediana                           | 234,1            | 27,4          | 47,3   |                       |
| 1º Quartil                        | 25,4             | 14,7          | 15,7   |                       |
| 3º Quartil                        | 836,4            | 518,3         | 598,9  |                       |
| Média Aritmética                  | 699,7            | 442,7         | 505,4  |                       |
| Desvio Padrão                     | 1233,5           | 814,7         | 923,4  |                       |
| TSH-24hs (pg/mL)                  |                  |               |        | 0,0901                |
| Mediana                           | 18,7             | 79,7          | 57,9   |                       |
| 1º Quartil                        | 10,6             | 18,1          | 13,3   |                       |
| 3º Quartil                        | 52,3             | 749,2         | 650,4  |                       |
| Média Aritmética                  | 547,7            | 605,4         | 586,9  |                       |
| Desvio Padrão                     | 1470,7           | 887,5         | 1075,5 |                       |
| TSH-72hs (pg/mL)                  |                  |               |        | 0,0301*               |
| Mediana                           | 14,6             | 31,6          | 26,1   |                       |
| 1º Quartil                        | 8,2              | 15,4          | 14,7   |                       |
| 3º Quartil                        | 29,0             | 151,1         | 107,8  |                       |
| Média Aritmética                  | 24,4             | 216,2         | 164,5  |                       |
| Desvio Padrão                     | 24,9             | 405,7         | 355,2  |                       |
| p-valor (pré x intra x 24h x 72h) |                  |               | 0,4898 |                       |

Legenda: <sup>1</sup> Valores de referência TSH: 0,38 a 5,33 µUI/mL ou 53,2 pg/mL a 746,2 pg/mL.

\*p-valor identificado com o teste U de Mann-Whitney. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório.

O gráfico 7 evidencia aumento das concentrações de TSH no grupo sobrevivência, às 72h de pós-operatório, apresentando diferença significativa quando comparado com o grupo óbito no mesmo período. Conforme previamente descrito na tabela 6.

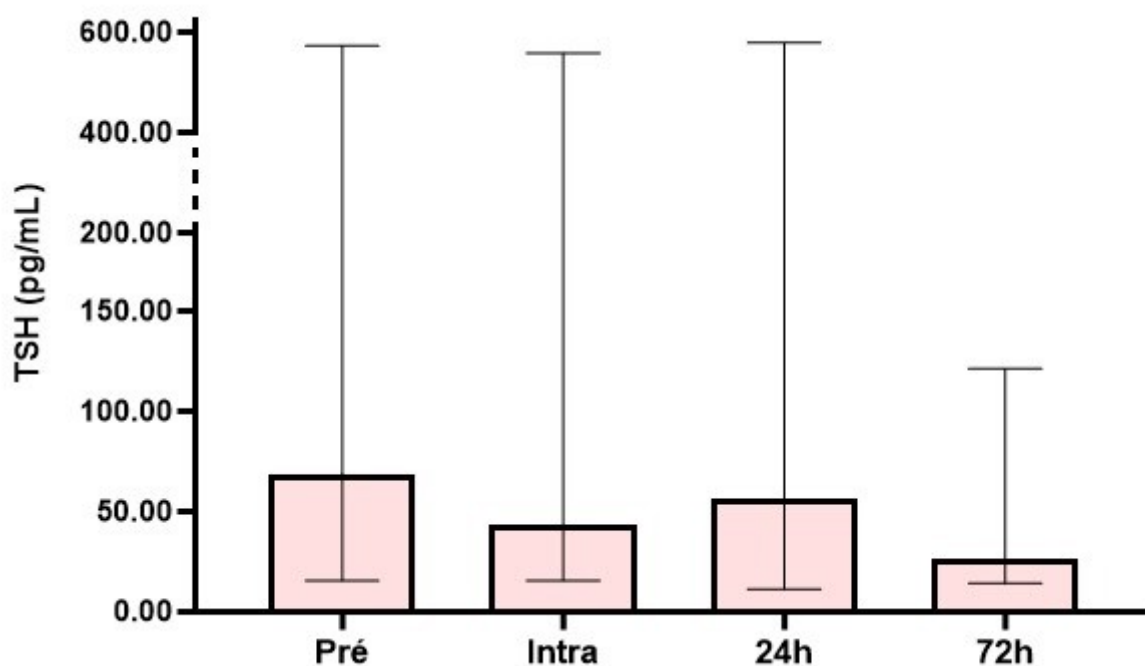
Gráfico 7 – Concentrações de TSH (mediana, 1º e 3º quartil) nos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório, na cirurgia RVM (N= 41) comparando os grupos óbito (n=10) e sobrevivência (n=31)



Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os grupos óbito e sobrevivência. \* Diferença estatisticamente significativa entre os grupos óbito e sobrevivência. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 horas= às 24 horas de pós-operatório; 72 horas= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

O gráfico 8 evidencia que não há diferença estatisticamente significativa para o TSH quando analisados todos os pacientes, sem a divisão entre os grupos óbito e sobrevivência. Não é observada diferença entre os períodos de coleta pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório (p-valor= 0,4898).

Gráfico 8 – Concentrações de TSH ao longo dos períodos pré-operatório, intraoperatório, 24h de pós-operatório e 72h de pós-operatório (mediana, 1º e 3º quartil) na cirurgia RVM (N= 41)



Legenda: Comparação das concentrações hormonais entre os períodos de coleta de dados. Diferença estatisticamente significativa entre os grupos evidenciada pelas letras diferentes: a; b. Pré= pré-operatório; Intra= intraoperatório; 24 h= às 24 horas de pós-operatório; 72 h= às 72 horas de pós-operatório. Os dados estão expressos como média  $\pm$  desvio padrão.

A Tabela 7 mostra que não houve diferença para os resultados do perfil lipídico dos pacientes no período pré-operatório, conforme os desfechos óbito e sobrevivência, respectivamente: colesterol ( $128,6 \pm 65,8$ ;  $121,1 \pm 44,8$ ; p-valor= 0,8382), triglicerídeos ( $141,4 \pm 92,3$ ;  $123,7 \pm 99,6$ ; p-valor= 0,3524), VLDL ( $28,3 \pm 18,4$ ;  $24,7 \pm 19,9$ ; p-valor= 0,3707), HDL ( $23,3 \pm 6,2$ ;  $28,1 \pm 15,5$ ; p-valor= 0,2249).

Tabela 7- Colesterol, Triglicerídeos, VLDL, HDL em pacientes submetidos a cirurgia RVM (n=48), no período pré-operatório, conforme os desfechos óbito (n=14) e sobrevivência (n=34)

|                                     | Desfecho clínico |               |       |          |
|-------------------------------------|------------------|---------------|-------|----------|
|                                     | Óbito            | Sobrevivência | Geral | *p-valor |
| <sup>1</sup> Colesterol (mg/dl)     |                  |               |       | 0,8382   |
| Mediana                             | 103,5            | 118,0         | 115,5 |          |
| 1º Quartil                          | 88,8             | 90,3          | 88,5  |          |
| 3º Quartil                          | 154,8            | 140,8         | 141,3 |          |
| Média Aritmética                    | 128,6            | 121,1         | 123,3 |          |
| Desvio Padrão                       | 65,8             | 44,8          | 51,2  |          |
| <sup>1</sup> Triglicerídeos (mg/dl) |                  |               |       | 0,3524   |
| Mediana                             | 98,5             | 95,0          | 97,0  |          |
| 1º Quartil                          | 77,5             | 73,3          | 73,5  |          |
| 3º Quartil                          | 185,8            | 132,3         | 141,5 |          |
| Média Aritmética                    | 141,4            | 123,7         | 128,9 |          |
| Desvio Padrão                       | 92,3             | 99,6          | 96,9  |          |
| <sup>1</sup> VLDL (mg/dl)           |                  |               |       | 0,3707   |
| Mediana                             | 19,5             | 19,0          | 19,0  |          |
| 1º Quartil                          | 15,8             | 14,3          | 12,5  |          |
| 3º Quartil                          | 37,3             | 26,5          | 25,5  |          |
| Média Aritmética                    | 28,3             | 24,7          | 22,1  |          |
| Desvio Padrão                       | 18,4             | 19,9          | 16,0  |          |
| <sup>1</sup> HDL (mg/dl)            |                  |               |       | 0,2249   |
| Mediana                             | 24,2             | 27,0          | 24,8  |          |
| 1º Quartil                          | 21,0             | 20,3          | 17,2  |          |
| 3º Quartil                          | 26,2             | 30,8          | 28,4  |          |
| Média Aritmética                    | 23,3             | 28,1          | 23,5  |          |
| Desvio Padrão                       | 6,2              | 15,5          | 6,9   |          |

Legenda: <sup>1</sup>Valores de referência: HDL= 30 - 85 mg/dl. VLDL ≤ 129 mg/dl. Triglicerídeos ≤ 150 mg/dl. Colesterol ≤ 200 mg/dl. \*p-valor identificado pelo teste U de Mann-Whitney.

## 5 DISCUSSÃO

Acerca dos dados sociodemográficos, é possível observar que a maior parte dos participantes do estudo foi do sexo masculino, de cor/raça branca e apresentou renda entre 1 e 2 salários-mínimos. Tal perfil converge com o que tem sido observado por outros autores (BARCELLOS et al., 2021; CARVALHO; SILVA, 2022; DORDETTO; PINTO; ROSA, 2016; REIS et al., 2019). A maior parte dos pacientes negou tabagismo atual ou pregresso, bem como negou etilismo, fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares (AVEZUM; PIEGAS; PEREIRA, 2005; BARCELLOS et al., 2021; CARVALHO; SILVA, 2022; REIS et al., 2019).

Acerca das comorbidades, foi observado que mais de 90% dos pacientes referiram diagnóstico prévio de HAS em ambos os grupos, óbito e sobrevivência. Estudos evidenciam que a HAS autorreferida é uma medida válida para declarar a prevalência de doenças crônicas. O tratamento da HAS está associado com a redução da incidência de AVC e de IM, todavia é possível observar uma pequena parcela da população que apresenta a doença, mas desconhece o seu diagnóstico. Isso está associado a fatores como escolaridade, renda e moradia em regiões urbanas ou rurais, que podem interferir no acesso a serviços de saúde e ao diagnóstico (MALTA et al., 2018; NOGUEIRA et al., 2010).

Quanto aos eventos cardiovasculares adversos prévios a maior parte dos pacientes de ambos os grupos, óbito e sobrevivência, referiu IM prévio e negou AVC prévio. Estudos prévio realizados no Brasil, evidenciam que as intervenções coronárias percutâneas para tratamento de IM foram de 20,4% em 2008 para 40,7% em 2019, e a maioria das intervenções coronárias percutâneas passaram a ser descritas como não primárias o que caracteriza a recorrência de IM na população (OLIVEIRA et al., 2022). Estudos internacionais evidenciam que após a primeira hospitalização por IC o prognóstico piora, bem como o risco de uma nova hospitalização por IC. Ademais esse achado corrobora com a alta porcentagem de participantes com dislipidemia, devido a sua importância na fisiopatologia da IC (BUI; HORWICH; FONAROW, 2011).

Acerca do DM como comorbidade, foi possível observar que a maior parte dos pacientes de ambos os grupos negou esse diagnóstico. Dados de 2021 evidenciam que a mortalidade por DCV causada pelo diabetes aumentou, passando de 50.812

mortes em 1990 para 80.754 mortes em 2019 (OLIVEIRA et al., 2022). Também foi observada baixa porcentagem de pacientes autodeclarados com IRC e com anemia. Pessoas com DRC apresentam maior risco cardiovascular quando comparadas com pessoas sem DRC. A presença de DRC está associada com uma menor sobrevivência em dois anos em pessoas com DAC, IM e IC (CHEN; KNICELY; MORGAN E. GRAMS, 2019). Ademais, a anemia também é uma comorbidade associada a risco aumentado de óbito por DCV, porém, não apresentou alta prevalência entre os pacientes incluídos no estudo (HANNA; STREJA; KALANTAR-ZADEH, 2021).

Sobre a análise hormonal, foi possível observar, diferenças estatisticamente significantes entre os grupos óbito e sobrevivência, apenas os seguintes hormônios com seus respectivos períodos de coleta: insulina no período intraoperatório (p-valor= 0.0233); adiponectina em todos os períodos de coleta - pré-operatório (p-valor= 0.0061), intraoperatório (p-valor= 0.0055), 24 h de pós-operatório (p-valor= 0.0092) e 72 h de pós-operatório (p-valor= 0.0006); e TSH apenas às 72 h de pós-operatório (p-valor= 0.0301).

Sobre a insulina é possível observar que o grupo sobrevivência apresentou maior concentração de insulina no período intraoperatório. Dessa maneira, é possível afirmar que a maior concentração de insulina intraoperatório apresenta impacto sobre o risco de óbito dentro de até um ano após a cirurgia RVM. Entretanto a hiperglicemia está diretamente relacionada à resistência à insulina, representando importante papel no risco de desenvolvimento de DCV (GRUZDEVA et al., 2017).

Estudos tem evidenciado que a hiperinsulinemia estimula a expressão do trocador sódio-hidrogênio, o que conduz à retenção de sódio pelos rins e retenção de líquidos e de glicose. A inibição do cotransportador sódio-glicose 2 (SGLT2) melhora a resistência à insulina por meio da diminuição da toxicidade da glicose com a estimulação de sua excreção urinária. Ademais, a inibição do SGLT2 bloqueia a ativação do trocador sódio-hidrogênio. Assim, é possível observar que existem vias de sinalização sendo investigadas para proporcionar um melhor controle da resistência à insulina e da hiperinsulinemia (BURCHFIEL et al., 1998; TANAKA et al., 2022; ZHANG et al., 2023). Mais estudos são necessários para compreender o aumento das concentrações de insulina no período intraoperatório da cirurgia RVM. Uma associação possível é que a perda de sangue causada por essa cirurgia de grande porte leve a um aumento das concentrações de insulina como mecanismo

compensatório à hipovolemia, promovendo vasoconstrição e diminuição da disponibilidade de óxido nítrico (KOSMAS et al., 2023).

É necessário rememorar que os pacientes que passaram pela cirurgia RVM mantiveram jejum pré-operatório prolongado, de 22 horas do dia anterior até o horário da cirurgia - que poderia ocorrer pela manhã ou no período da tarde. Nesse contexto os pacientes foram mantidos entre 08 até 16 horas de jejum, o que caracteriza jejum prolongado que leva ao consumo das reservas de glicogênio e posteriormente à oxidação de ácidos graxos (CAMPOS et al., 2018).

O miocárdio exige grande quantidade de energia, por isso ele produz e hidrolisa altas taxas de ATP. Devido a sua alta demanda energética, o músculo cardíaco apresenta versatilidade quanto às suas fontes de produção de energia, utilizando ácidos graxos, glicose, lactato e corpos cetônicos para gerar ATP. Estudos evidenciam que a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos gera maior quantidade de ATP do que a oxidação da glicose, porém a  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos exige a necessidade de maior quantidade de oxigênio do que a oxidação de carboidratos. Dessa maneira, uma dependência miocárdica aumentada de ácidos graxos, ao invés dos carboidratos como combustível, leva à diminuição da eficiência cardíaca, por seu alto consumo de oxigênio (HAGERMAN et al., 2024; JASWAL et al., 2011; MCDANIEL et al., 1981).

Nesse contexto, o papel da insulina se mostra relevante por ser o hormônio que possibilita ao miocárdio a utilização da glicose enquanto fonte de energia. Assim, considerando-se o jejum e o estresse cirúrgico, o paciente que possui maiores concentrações de insulina apresenta maior produção de ATP pela oxidação da glicose do que pela oxidação de ácidos graxos. Dessa maneira, reduz o consumo miocárdico de oxigênio e melhora a eficiência cardíaca, diminuindo o risco de eventos cardíacos adversos após a cirurgia. (HAGERMAN et al., 2024; JASWAL et al., 2011; MCDANIEL et al., 1981).

Sobre a adiponectina, é possível observar que em todos os períodos de coleta houve diferença entre os grupos óbito e sobrevivência, sendo as concentrações mais elevadas de adiponectina encontrados no grupo óbito. Todavia, esse dado se mostra pouco explorado na literatura, tendo em vista que os efeitos benéficos da adiponectina já são bem elucidados, mas não suas associações com o mau prognóstico cardiovascular.

Já foi observado que em pessoas com DAC, concentrações aumentadas de adiponectina estão associados com desfechos clínicos adversos. À partir disso, existe

uma suspeita de que o tecido adiposo epicárdico contribua com a função cardíaca, de forma ainda não explorada (ANTONPOULOS et al., 2016). Sabe-se que a adiponectina apresenta efeitos antiateroscleróticos e anti-inflamatórios, diminuindo danos microvasculares causados pela inflamação crônica, o que diminui o risco de DAC. Ela inibe a acumulação lipídica por macrófagos por meio das proteínas AdipoR1, AdipoR2 e APPL1, enquanto regula a inflamação associada por meio da AdipoR1 e da AdipoR2. Essa ação caracteriza o efeito antiaterosclerótico da adiponectina, pois impede a transformação dos macrófagos em células espumosas (LI et al., 2024a).

Autores sugerem que a secreção aumentada de adiponectina em pacientes com doença cardiovascular está associada a uma tentativa do organismo de defender órgãos vitais, resistir à inflamação intensa e à morte celular em massa. Já foi observado que altas concentrações de adiponectina também estão presentes em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, artrite reumatoide e doença renal crônica e que nesse contexto, ela também estaria associada à progressão dessas doenças. A adiponectina já foi apontada como um preditor de mortalidade cardiovascular e também já foi associada positivamente com o dano ao ventrículo esquerdo em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. Todavia, os estudos ainda não são conclusivos em explicar o seu papel como biomarcador do prognóstico cardiovascular negativo (CHRISTOU et al., 2023; KITAOKA et al., 2010; LI et al., 2024a; MENZAGHI; TRISCHITTA, 2018).

Um estudo realizado na Grécia com 41 pacientes de sexo masculino, não diabéticos, agendados para cirurgia cardiotorácica evidenciou que o aumento da expressão de mRNA de adiponectina no tecido adiposo epicárdico do ventrículo esquerdo foi associado à diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo. No estudo em questão, foram coletadas amostras no período pré-operatório, um dia antes da realização da cirurgia e tecido adiposo epicárdico durante a cirurgia. Logo, a associação da adiponectina com a função ventricular foi realizada com resultados de exames complementares realizados pelo paciente e com as biópsias (CHRISTOU et al., 2023).

O mesmo estudo observou uma relação inversa entre as concentrações plasmáticas de adiponectina e a fração de ejeção ventricular esquerda, devido ao aumento da adiponectina em pacientes com insuficiência ventricular esquerda, como já foi observado em estudos prévios (CAVUSOGLU et al., 2008; CHRISTOU et al., 2023; TANG et al., 2014; TENGIZ et al., 2013). A hipótese mais aceita é a de que a

elevação da produção de adiponectina é uma resposta contrarregulatória à insuficiência miocárdica, uma vez que a adiponectina apresenta efeitos benéficos na função sistólica por meio de mecanismo antioxidante e por meio da produção de fator de crescimento endotelial vascular dependente de AMPK (CHRISTOU et al., 2023; ESSICK et al., 2013; SHIMANO et al., 2010).

Um estudo realizado com 77 pacientes indicados para a realização de implante transcater de válvula aórtica, buscou analisar se a adiponectina é um biomarcador de mortalidade nesses pacientes (WALPOT et al., 2022). Foi observado que as concentrações de adiponectina foram elevadas nos pacientes que faleceram após o procedimento. O tempo de seguimento médio foi de 1779 dias, período em que foram à óbito 22 pacientes. No contexto do estudo, os participantes eram idosos, com uma idade média e desvio padrão de  $80,8 \pm 7,3$  anos. Assim, os autores ressaltaram o papel da adiponectina como biomarcador de fragilidade (KIZER et al., 2010; NAGASAWA et al., 2018; WALPOT et al., 2022) e também como um preditor de mortalidade após implante transcater de válvula aórtica. O estudo justifica esse papel biomarcador por meio da associação da adiponectina com a calcificação da valva aórtica e com a diminuição dos seus efeitos cardioprotetores em pessoas idosas (WALPOT et al., 2022).

Um estudo de 2021 realizado com ratos submetidos à CEC e à administração do AdipoRon, um agonista sintético dos receptores de adiponectina, observou que o AdipoRon ativa significativamente o AMPK. Para os autores, o AMPK se caracteriza como o principal mediador dos efeitos anti-inflamatórios e cardioprotetores desencadeados pela sinalização dos receptores de adiponectina. No modelo proposto, não foi analisado se o aumento do estímulo aos receptores de adiponectina possuía associação com o óbito pós-operatório (JENKE et al., 2021). Entretanto, estudo realizado em 2010 com 836 pacientes não diabéticos submetidos à cirurgia cardíaca, associou positivamente altas concentrações de adiponectina com o óbito após cirurgia cardíaca no intervalo de 31 a 365 dias após a realização da cirurgia (MIKKELSEN et al., 2010).

Em estudo prospectivo com 1890 pacientes com DAC, a adiponectina elevada foi associada com o risco de eventos cardiovasculares futuros, sendo definida pelo autor como um marcador de evento cardíaco adverso (SCHNABEL et al., 2008). Em outro estudo, realizado em 2009 com 99 pacientes com insuficiência cardíaca, o uso de betabloqueadores por pacientes com IC foi significativamente associado ao nível

mais baixo de adiponectina, quando comparado a pacientes com IC que não faziam uso de betabloqueadores (BIOLO et al., 2010). Isso indica que o controle de fatores de confusão – como os medicamentos em uso pelo paciente – são determinantes para o prognóstico do paciente e para a diminuição de viés na análise de adiponectina.

Para os autores, as concentrações elevadas de adiponectina em pacientes com IC ocorre devido a uma resposta compensatória, na tentativa de mitigar fatores adversos na função do ventrículo esquerdo e promover o consumo de glicose pelo miocárdio. Dessa, forma seria diminuída a demanda de oxigênio pelo músculo (BIOLO et al., 2010). Outros autores também reforçam a ideia de uma ação contrarreguladora da adiponectina. Todavia o papel da adiponectina como preditor do risco de óbito pós-operatório em cirurgias cardíacas e como preditor de eventos cardíacos adversos em pacientes com IC, merece ser melhor elucidado (BIOLO et al., 2010; CAVUSOGLU et al., 2006; KISTORP et al., 2005; MIKKELSEN et al., 2010; SCHNABEL et al., 2008).

Quanto ao TSH, houve diferença significativa no período de 72 horas de pós-operatório. Nesse período de coleta, o grupo sobrevivência apresentou maiores concentrações de TSH do que o grupo óbito. Foi observada uma variação semelhante do TSH em um estudo de 2022, realizado com 58 lactentes com menos de 1 ano de idade. No estudo, as amostras de sangue foram coletadas dos pacientes em períodos semelhantes aos que coletamos na presente tese: 24 horas antes da cirurgia, 24 horas após a cirurgia, 48 horas após a cirurgia e 72 horas após a cirurgia. Todavia, foi observado que às 72 horas de pós-operatório as concentrações de TSH aumentaram, mas não retornaram as concentrações pré-operatórios. Em nosso estudo, após 72 horas, as concentrações de TSH retornaram as concentrações pré-operatórios no grupo sobrevivência, enquanto no grupo óbito as concentrações de TSH aumentaram no período intraoperatório e depois diminuíram para valores menores do que os apresentados no pré-operatório (LIN et al., 2023).

Outro estudo, desenvolvido com crianças de 14 anos ou menos que se submeteram a cirurgia cardíaca com CEC para doenças cardíacas congênitas observou essa mesma tendência de diminuição do TSH no período intraoperatório, com retorno das concentrações de TSH às 72 horas de pós-operatório. Além disso, como também foi observado pela presente tese, a diminuição contínua do TSH às 24 horas e às 72 horas de pós-operatório teve relação com eventos cardíacos adversos. Concentrações baixas de hormônios tireoidianos já foram relacionados com concentrações aumentadas de citocinas pró-inflamatórias. Dessa, forma o estresse

cirúrgico está relacionado à resposta inflamatória generalizada e à falência de órgãos. Dessa maneira, baixas concentrações de TSH, foram considerados preditivos de eventos cardíacos pós-operatórios e mortalidade cardiovascular (AL-SOFYANI et al., 2022; GABRIEL; GABRIEL, 2013; HAAS et al., 2006). É importante assinalar que não foram utilizados antissépticos cirúrgicos à base de iodo nos participantes da pesquisa. A antisepsia da pele foi realizada com clorexidina degermante à 2% e com clorexidina alcoólica à 0,5%.

Outro estudo realizado com 256 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca maiores de 18 anos não encontrou associação entre concentrações de TSH e a taxa de mortalidade (TÓTH et al., 2022). Todavia, um estudo com 1103 participantes associou concentrações mais altas de TSH com a aterosclerose (YANG et al., 2019), o que vai ao encontro do que foi observado no grupo óbito do presente estudo, que apresentou altas concentrações de TSH no período pré-operatório. Os autores associam esse aumento do TSH ao hipotireoidismo subclínico, que contribuiria com a aterosclerose alterando o metabolismo lipídico, estimulando a ação macrofágica, neutrofílica e a produção de citocinas inflamatórias (RANDOLPH, 2014; SWIRSKI; NAHRENDORF, 2013; YANG et al., 2019).

Ademais, outro estudo realizado com 146 pacientes adultos submetidos à cirurgia cardíaca, relacionou o TSH elevado com a mortalidade em até 30 dias e após 30 dias (WANG et al., 2022). A elevação das concentrações de TSH tem sido descrita como relacionada a piores desfechos de pacientes críticos por ter efeitos no aumento da resistência vascular sistêmica, na diminuição da contratilidade cardíaca, na redução do débito cardíaco, na aterosclerose e na redução da sobrevivência do paciente cardíaco (CHEN et al., 2014; MINGOTE et al., 2012; WANG et al., 2022).

O hipotireoidismo subclínico é caracterizado por concentrações normais ou pouco elevadas de TSH sanguíneo com concentrações normais de T4 (MOON et al., 2018). Um estudo com 395 pacientes eutireoideos e 66 com hipotireoidismo clínico e com um período médio de acompanhamento de 7,6 anos identificou que pacientes com hipotireoidismo subclínico no período pré-operatório apresentaram maior mortalidade por todas as causas e maior mortalidade cardiovascular após RVM do que os pacientes eutireoideos (KIM et al., 2020). Com base nesses achados, hipotetizamos que os pacientes do grupo óbito – que apresentavam altas concentrações de TSH no período pré-operatório – eram pacientes com

hipotireoidismo subclínico não tratado, o que resultou na menor sobrevivência desse grupo.

Já é conhecido o efeito dos hormônios tireoidianos sobre a resistência vascular sistêmica, por meio do estímulo de receptores adrenérgicos e por meio da liberação de vasodilatadores. Também já existem evidências fortes de que o hipotireoidismo subclínico afeta o prognóstico cardiovascular do paciente que é submetido a RVM. Todavia, não existe consenso sobre a suplementação com hormônios tireoidianos no período pré-operatório de cirurgias cardíacas (AL-SOFYANI et al., 2022; KIM et al., 2020; MOON et al., 2018). Assim, ressalta-se a necessidade de mais estudos nesse campo, tendo em vista promover uma prática clínica que melhore a sobrevivência do paciente que passa por cirurgia cardíaca.

Outro aspecto que demanda análise é a síndrome do T3 baixo que demonstra associação com o pior prognóstico cardiovascular. Um estudo realizado com 875 pacientes que realizaram a cirurgia RVM sem circulação extracorpórea, observou que menores concentrações de T3 estavam associadas com maior risco de fibrilação atrial no período pós-operatório. Isso foi relacionado com o importante papel de T3 para a manutenção da homeostase de cálcio dentro dos cardiomiócitos, mediando o sequestro de cálcio para o retículo sarcoplasmático durante a diástole e estimulando sua liberação na sístole (LI et al., 2024b).

Outro estudo realizado com 171 pacientes relacionou a síndrome do T3 baixo com o risco aumentado de lesão renal aguda em pacientes que realizaram a cirurgia RVM (LANG et al., 2022). Todavia, um estudo realizado com 214 corações de doadores não transplantáveis em estágio terminal de IC, observou que o hipotireoidismo não apresentou contribuição para a piora da função de contração cardíaca. Isso é justificado pelos autores pela diminuição da disponibilidade da desidrodinase tipo 2 e aumento da disponibilidade da desidrodinase tipo 3 nos cardiomiócitos, devido à hipóxia e inflamação promovida pela IC. A desidrodinase tipo 3 é aumentada por estímulo do Fator Induzível por Hipóxia. Assim, ela diminui as concentrações celulares de T3, o consumo de oxigênio e o metabolismo celular (DIANO; HORVATH, 2008; SAAD et al., 2022). Entretanto, limitações técnicas impediram a análise de T3 e T4 no presente estudo, o que não nos permite uma análise acurada acerca das concentrações de T3 e T4.

Por último, não houve resultados significantes quando foram comparadas as concentrações de leptina entre os grupos óbito e sobrevivência. Todavia na

comparação longitudinal, entre os períodos de coleta de amostras, houve um pico de leptina às 24 horas de pós-operatório. É possível associar esse aumento da concentração de leptina ao processo de remodelamento cardíaco ao qual ela está associada no pós-operatório da cirurgia RVM (KAIN et al., 2018; SAWAGUCHI et al., 2019). O aumento da leptina às 24 horas de pós-operatório também pode estar associado ao estresse cirúrgico e à inibição do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal no período pós-operatório. A leptina atua por meio de feedback negativo no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e tem um ritmo circadiano inverso ao do cortisol. Dessa maneira é sugerido que a leptina pode atuar inibindo a ação de glicocorticoides no contexto do estresse, contribuindo para a manutenção da homeostase (ASCHBACHER et al., 2014; WERDERMANN et al., 2021).

## 6 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nesse estudo algumas limitações podem ser elencadas, pois tivessem sido melhor controladas haveria um melhor controle de viés e uma amostragem mais homogênea. Uma limitação a ser mencionada é o uso de betabloqueadores pelos pacientes. Não houve uniformidade na coleta dos dados acerca dos medicamentos utilizados pelos pacientes, assim essa informação foi excluída na análise, devido à falha na coleta.

Também há o fato de que foram convidados a participar da pesquisa todos os pacientes com condições psíquicas de compreender o TCLE e responder a entrevista estruturada. Todavia, não foram excluídos pacientes com comorbidades como diabetes mellitus. Uma análise posterior levou à reflexão de que: para investigar o papel biomarcador da adiponectina e evitar controvérsias geradas por comorbidades que podem influenciar nos mecanismos de sinalização da adiponectina, talvez tivesse sido melhor excluir pacientes com diabetes.

Outra limitação do estudo foi a sua execução apenas por duas acadêmicas de doutorado com projetos distintos, como explicado na metodologia. Um projeto desse porte exige uma equipe preparada para proporcionar um acompanhamento mais controlado do paciente. Bem como, seria necessário ter exames padronizados coletados no pré-operatório e no pós-operatório, como o ecocardiograma. Tal dado não se fez presente nesse estudo, pois a maioria dos pacientes não apresentava os exames no momento da internação no CTI cardíaco e não havia dados no sistema do hospital sobre esse exame complementar.

Ainda, os dados da glicemia foram obtidos de registros realizados no prontuário, pela equipe de enfermagem do CTI cardíaco. Todavia, não conseguimos um registro padronizado referente aos períodos de coleta. Por isso optamos por utilizar apenas os dados dos pacientes que apresentavam registro de glicemia às 06 horas da manhã do dia seguinte à cirurgia. Ademais, limitações técnicas impediram as análises de T3 e T4. Dessa forma, só foi possível apresentar os resultados da análise de TSH.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso trabalho caracterizou o perfil hormonal de pacientes que passaram pela cirurgia RVM. As alterações hormonais encontradas parecem se correlacionar com a sobrevivência dos pacientes. A adiponectina foi o hormônio com resultados mais significativos, apresentando diferença em todos os períodos de coleta. É possível que sua presença aumentada nos pacientes do grupo óbito esteja associada a uma ação contrarreguladora da adiponectina em prol de diminuir o estado pró-inflamatório e de promover melhora na função sistólica. Entretanto, não são apresentados dados conclusivos a esse respeito e esse papel da adiponectina precisa ser melhor esclarecido na literatura.

Acerca do TSH, é possível assinalar que ele apresentou maiores concentrações hormonais no grupo sobrevivência às 72 horas de pós-operatório. Todavia, no pré-operatório e no intraoperatório as concentrações de TSH foram maiores no grupo óbito. Hipotetizamos que os pacientes do grupo óbito apresentassem, no pré-operatório, um estado de hipotireoidismo subclínico e que esse fator tenha influenciado no risco de óbito em até 1 ano após a cirurgia RVM.

A insulina apresentou maior concentração plasmática no grupo sobrevivência no intraoperatório, tal achado pode indicar um mecanismo compensatório à perda de volume sanguíneo durante a cirurgia e também um mecanismo que possibilita ao miocárdio a oxidação da glicose e menor consumo de oxigênio durante a cirurgia.

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos óbito e sobrevivência, quando analisada a leptina. Isso indica que a leptina não apresenta papel biomarcador para o risco de óbito do paciente que realiza a cirurgia RVM.

Portanto, são necessários mais estudos para complementar essas análises e identificar as vias hormonais que participam desses processos e influenciam na sobrevivência do paciente que passa pela cirurgia RVM.

## REFERÊNCIAS

- ACHARI, Arunkumar E.; JAIN, Sushil K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 18, n. 6, 2017. DOI: 10.3390/ijms18061321.
- ADAMSKA, Agnieszka; RACZKOWSKI, Andrzej; STACHURSKA, Zofia; KONDRACIUK, Marcin; KRĘTOWSKI, Adam Jacek; ADAMSKI, Marcin; KOWALSKA, Irina; KAMIŃSKI, Karol Adam. Body Composition and Serum Concentration of Thyroid Hormones in Euthyroid Men and Women from General Population. **Journal of Clinical Medicine**, [S. l.], v. 11, n. 8, p. 1–11, 2022. DOI: 10.3390/jcm11082118.
- AHIMA, Rexford S.; ANTWI, Daniel A. Brain Regulation of Appetite and Satiety. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S. l.], v. 37, n. 4, p. 811–823, 2008. DOI: 10.1016/j.ecl.2008.08.005.
- AL-SOFYANI, Khoulood Abdulrahman; UDDIN, Mohammed Shahab; QULISY, Ebtehal Ahmed; AL-RADI, Osman Osama. Patterns and Determinants of Change in Cortisol Levels and Thyroid Function as a Function of Cardiac Risk in Children Undergoing Cardiac Surgery. **International Journal of Pediatrics (United Kingdom)**, [S. l.], v. 2022, 2022. DOI: 10.1155/2022/6730666.
- AL MOHAREB, Ohoud; AL SAQAABY, Moath; EKHZAIMY, Aishah; HAMZA, Muaawia; ALMALKI, Mussa H.; BAMEHRIZ, Fahad; ABUKHATER, Muhammad; BREMA, Imad. The Relationship Between Thyroid Function and Body Composition, Leptin, Adiponectin, and Insulin Sensitivity in Morbidly Obese Euthyroid Subjects Compared to Non-obese Subjects. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, [S. l.], v. 14, 2021. DOI: 10.1177/1179551420988523.
- ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . **Circulation**, [S. l.], v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- ALJAFARY, Meneerah Abdulrahman; AL-SUHAIMI, Ebtesam Abdullah. Adiponectin System (Rescue Hormone): The Missing Link between Metabolic and Cardiovascular Diseases. **Pharmaceutics**, [S. l.], v. 14, n. 7, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071430.
- AMITANI, Marie; ASAKAWA, Akihiro; AMITANI, Haruka; INUI, Akio. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. **Frontiers in Neuroscience**, [S. l.], v. 7, n. 51, p. 1–12, 2013. DOI: 10.3389/fnins.2013.00051.
- ANDERSSON, Charlotte; VASAN, Ramachandran S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. **Nature Reviews Cardiology**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 230–240, 2018. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.154. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2017.154>.

ANTONPOULOS, Alexios S. et al. Mutual regulation of epicardial adipose tissue and myocardial redox state by PPAR- $\gamma$ /adiponectin signalling. **Circulation Research**, [S. l.], v. 118, n. 5, p. 842–855, 2016. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.307856.

ASCHBACHER, Kirstin; RODRIGUEZ-FERNANDEZ, Maria; VAN WIETMARSCHEN, Herman; JANET TOMIYAMA, A.; JAIN, Shamini; EPEL, Elissa; DOYLE, Francis J.; VAN DER GREEF, Jan. The hypothalamic- pituitary -adrenal -leptin axis and metabolic health: A systems approach to resilience, robustness and control. **Interface Focus**, [S. l.], v. 4, n. 5, 2014. DOI: 10.1098/rsfs.2014.0020.

AVEZUM, Álvaro; PIEGAS, Leopoldo Soares; PEREIRA, Júlio César R. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na Região Metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 84, n. 3, p. 206–213, 2005. DOI: 10.1590/s0066-782x2005000300003.

AYDOGAN, Berna İmge; SAHIN, Mustafa. Adipocytokines in Thyroid Dysfunction. **ISRN Inflammation**, [S. l.], p. 1–7, 2013. DOI: 10.1155/2013/646271.

BALISTRERI, Carmela Rita; CARUSO, Calogero; CANDORE, Giuseppina. The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. **Mediators of Inflammation**, [S. l.], v. 802078, 2010. DOI: 10.1155/2010/802078.

BALSAN, G. A.; VIEIRA, J. L.; OLIVEIRA, A. M.; PORTAL, V. L. Balsan, G. A., Vieira, J. L., Oliveira, A. M., & Portal, V. L. (2015). Adipocinas. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* (1992), 61(1), 72–80. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.01.072>. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 72–80, 2015.

BARCELLOS, Sônia Regina; COSTANZI, Angelita Paganin; STRELOW, Francieli Alessandra; RIBEIRO VIEIRA, Cristiane Fabíola; SIMONETTO, Débora Pagno; DE

SOUZA, Emiliane Nogueira. Cirurgia cardíaca: perfil clínico dos pacientes e acompanhamento em 30 dias. **Revista SOBECC**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 43–49, 2021. DOI: 10.5327/z1414-4425202100010007.

BARROSO, Taianah Almeida; MARINS, Lucas Braga; ALVES, Renata; GONÇALVES, Ana Caroline Souza; BARROSO, Sérgio Girão; ROCHA, Gabrielle de Souza. Association of Central Obesity with The Incidence of Cardiovascular Diseases and Risk Factors. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 416–424, 2017. DOI: 10.5935/2359-4802.20170073.

BELTOWSKI, Jerzy. Leptin and the Regulation of Renal Sodium Handling and Renal Na<sup>+</sup>- Transporting ATPases: Role in the Pathogenesis of Arterial Hypertension. **Current Cardiology Reviews**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 31–40, 2010. DOI: 10.2174/157340310790231644.

BIOLO, Andreia; SHIBATA, Rei; OUCHI, Noriyuki; KIHARA, Shinji; SONODA, Mina; WALSH, Kenneth; SAM, Flora. Determinants of Adiponectin Levels in Patients With

Chronic Systolic Heart Failure. **American Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 105, n. 8, p. 1147–1152, 2010. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.12.015.

BJØRBAEK, Christian; ELMQUIST, Joel K.; DANIEL FRANTZ, † J; SHOELSON, Steven E.; FLIER, Jeffrey S. Identification of SOCS-3 as a Potential Mediator of Central Leptin Resistance cytokine-like signal transduction by stimulating the JAK-STAT pathway via the long leptin receptor isoform (Bau-mann et al. **Molecular Cell**, [S. l.], v. 1, p. 619–625, 1998. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765\(00\)80062-3.pdf](https://www.cell.com/molecular-cell/pdf/S1097-2765(00)80062-3.pdf).

BRASIL. RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012. **MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE**, [S. l.], p. 32, 2012. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//resolucao-cns-466-12.pdf>.

BRASIL. Norma Operacional CNS Nº 001/2013. **MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE NORMA CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE**, [S. l.], p. 1–17, 2013. a. Disponível em: [http://www.hgb.rj.saude.gov.br/ceap/Norma\\_Operacional\\_001-2013.pdf](http://www.hgb.rj.saude.gov.br/ceap/Norma_Operacional_001-2013.pdf).

BRASIL. **Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica : diabetes mellitus**. 36. ed. Brasília: Departamento de Atenção básica, 2013. b. v. 11

BRASIL. Protocolos de encaminhamento da atenção básica para a atenção especializada: Cardiologia. **Ministério da saúde**, [S. l.], v. II, p. 23, 2016. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_atencao\\_basica\\_especializada\\_cardiologia\\_v\\_II.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_atencao_basica_especializada_cardiologia_v_II.pdf).

BUI, Anh L.; HORWICH, Tamara B.; FONAROW, Gregg C. Epidemiology and risk profile of heart failure. **Nature Reviews Cardiology**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 30–41, 2011. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.165.

BURCHFIEL, Cecil M.; SHARP, Dan S.; CURB, J. David; RODRIGUEZ, Beatriz L.; ABBOTT, Robert D.; ARAKAKI, Richard; YANO, Katsuhiko. Hyperinsulinemia and cardiovascular disease in elderly men: The Honolulu Heart Program. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 450–457, 1998. DOI: 10.1161/01.ATV.18.3.450.

CAMPOS, Samara Bomfim Gomes; BARROS-NETO, Joao Araujo; GUEDES, Glauciane da Silva; MOURA, Fabiana Andrea. Pre-Operative Fasting: Why Abbreviate? **ABCD Arq Bras Cir Dig**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 10–13, 2018.

CARVALHO, Bruna Vogel Portella; SILVA, Rosane Seeger Da. Perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes submetidos à cirurgia cardíaca Sociodemographic and clinical profile of patients submitted to cardiac surgery Perfil socio demográfico y clínico de pacientes realizados cirugía cardíaca. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 1–10, 2022. Disponível em: [file:///C:/Users/Alana/Downloads/30150-Article-346978-1-10-20220602 \(1\).pdf](file:///C:/Users/Alana/Downloads/30150-Article-346978-1-10-20220602 (1).pdf).

CAVUSOGLU, Erdal; CHOPRA, Vineet; BATTALA, Venkata; RUWENDE, Cyril; YANAMADALA, Sunitha; ENG, Calvin; PINSKY, David J.; MARMUR, Jonathan D. Baseline Plasma Adiponectin Levels as a Predictor of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients Referred for Coronary Angiography. **American Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 101, n. 8, p. 1073–1078, 2008. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.12.008.

CAVUSOGLU, Erdal; RUWENDE, Cyril; CHOPRA, Vineet; YANAMADALA, Sunitha; ENG, Calvin; CLARK, Luther T.; PINSKY, David J.; MARMUR, Jonathan D. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 27, n. 19, p. 2300–2309, 2006. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl153.

CESENA, Fernando. Friedewald, Martin/Hopkins, or Sampson/NIH: Which is the Best Method to Estimate LDL-Cholesterol? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 119, n. 2, p. 234–235, 2022. DOI: 10.5935/abc.20170121.

CHEN, Shmuel; SHAUER, Ayelet; ZWAS, Donna R.; LOTAN, Chaim; KEREN, Andre; GOTSMAN, Israel. The effect of thyroid function on clinical outcome in patients with heart failure. **European Journal of Heart Failure**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 217–226, 2014. DOI: 10.1002/ehf.42.

CHEN, Teresa K.; KNICELY, Daphne H.; MORGAN E. GRAMS. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. **JAMA**, [S. l.], v. 322, n. 13, p. 1294–1304, 2019. DOI: 10.1097/00007611-197912000-00026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7015670/pdf/nihms-1069237.pdf>.

CHRISTOU, Georgios A.; ANDRIOPOULOU, Christina E.; LIAKOPOULOU, Alexandra; TSAPE, Eirini; APOSTOLAKIS, Efstratios; TSELEPIS, Alexandros D.;

KONSTANDI, Maria; FRÜHBECK, Gema; KIORTSIS, Dimitrios N. Unraveling the role of resistin, retinol-binding protein 4 and adiponectin produced by epicardial adipose tissue in cardiac structure and function: evidence of a paracrine effect. **Hormones**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 321–330, 2023. DOI: 10.1007/s42000-023-00447-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00447-5>.

COLLET, Tinh-Hai et al. Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. **Arch Intern Med.**, [S. l.], v. 172, n. 10, 2012. DOI: 10.1001/archinternmed.2012.402.Subclinical.

COMBS, Terry P.; MARLISS, Errol B. Adiponectin signaling in the liver. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 137–147, 2014. DOI: 10.1007/s11154-013-9280-6.

DALILA, Nawar; FRIKKE-SCHMIDT, Ruth; NORDESTGAARD, Børge G.; TYBJÆRG-HANSEN, Anne. Plasma TSH and cardiovascular disease in the general population: A Mendelian randomization study of 105,224 individuals. **Atherosclerosis**, [S. l.], v. 376, n. May, p. 26–33, 2023. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.05.018.

DANG, Keke et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. **Cardiovascular Diabetology**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1–12, 2024. DOI: 10.1186/s12933-023-02115-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02115-9>.

DE MEYTS, Pierre. Insulin and its receptor: Structure, function and evolution. **BioEssays**, [S. l.], v. 26, n. 12, p. 1351–1362, 2004. DOI: 10.1002/bies.20151.

DEEPA, Sathyaseelan S.; DONG, Lily Q. Appl1: Role in adiponectin signaling and beyond. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 296, n. 1, 2009. DOI: 10.1152/ajpendo.90731.2008.

DIANO, Sabrina; HORVATH, Tamas L. Type 3 Deiodinase in Hypoxia: To Cool or to Kill? **Cell Metabolism**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 363–364, 2008. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.04.008.

DORDETTO, Priscila Rangel; PINTO, Grazielle Cristina; ROSA, Tatiana Cristina Silva de Camargo. **pacientes submetidos à cirurgia cardíaca: caracterização sociodemográfica, perfil clínico-epidemiológico e complicações**, 2016. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/25868/pdf>.

DÖRR, Marcus; ROBINSON, Daniel M.; WALLASCHOFSKI, Henri; SCHWAHN, Christian; JOHN, Ulrich; FELIX, Stephan B.; VÖLZKE, Henry. Brief report: Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 91, n. 2, p. 530–534, 2006. DOI: 10.1210/jc.2005-1786.

DOS SANTOS, Juliano; MEIRA, Karina Cardoso; CAMACHO, Amanda Rodrigues; SALVADOR, Pétala Tuani Candido de Oliveira; GUIMARÃES, Raphael Mendonça; PIERIN, Ângela Maria Geraldo; SIMÕES, Taynãna Cesar; FREIRE, Flávio Henrique Miranda de Araújo. Mortality due to acute myocardial infarction in Brazil and its geographical regions: Analyzing the effect of age-period-cohort. **Ciencia e Saude Coletiva**, [S. l.], v. 23, n. 5, p. 1621–1634, 2018. DOI: 10.1590/1413-81232018235.16092016.

EKMEN, Nergis; HELVACI, Aysen; GUNALDI, Meral; SASANI, Hadi; YILDIRMAK, Sembol Turkmen. Leptin as an important link between obesity and cardiovascular risk factors in men with acute myocardial infarction. **Indian Heart Journal**, [S. l.], v. 68, n. 2, p. 132–137, 2016. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.07.032. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2015.07.032>.

EL AMROUSY, Doaa; EL-AFIFY, Dalia; SALAH, Shaimaa. Insulin resistance, leptin and adiponectin in lean and hypothyroid children and adolescents with obesity. **BMC Pediatrics**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 4–9, 2022. DOI: 10.1186/s12887-022-03318-x. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03318-x>.

ESPINOZA GARCÍA, Astrid Selene; MARTÍNEZ MORENO, Alma Gabriela; REYES CASTILLO, Zyanya. The role of ghrelin and leptin in feeding behavior: Genetic and molecular evidence. **Endocrinologia, Diabetes y Nutricion**, [S. l.], v. 68, n. 9, p.

654–663, 2021. DOI: 10.1016/j.endinu.2020.10.011.

ESSICK, Eric E.; WILSON, Richard M.; PIMENTEL, David R.; SHIMANO, Masayuki; BAID, Simoni; OUCHI, Noriyuki; SAM, Flora. Adiponectin Modulates Oxidative Stress-Induced Autophagy in Cardiomyocytes. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 8, n. 7, p. 1–13, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0068697.

ETTLESON, Matthew D. Cardiovascular outcomes in subclinical thyroid disease: an update. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, [S. l.], v. 30, n. 5, p. 218–224, 2023. DOI: 10.1097/MED.0000000000000818.

EZGI, Kalaycioglu; MUSTAFA, Cetin; GOKHAN, Ozyildiz Ali; TUNCAY, Kiris; TURHA, Turan. Is Adiponectin Elevation Associated with Left Atrial Remodeling and Impaired Mechanical Functions? (a Speckle Tracking Study). **Kardiologiya**, [S. l.], v. 61, n. 5, p. 65–70, 2021. DOI: 10.18087/CARDIO.2021.5.N1522.

FAVERO, Gaia; PAGANELLI, Corrado; BUFFOLI, Barbara; RODELLA, Luigi Fabrizio; REZZANI, Rita. Endothelium and Its Alterations in Cardiovascular Diseases : Life Style Intervention. [S. l.], v. 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/801896.

FISHER, Ff M.; TRUJILLO, M. E.; HANIF, W.; BARNETT, A. H.; MCTERNAN, P. G.; SCHERER, P. E.; KUMAR, S. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. **Diabetologia**, [S. l.], v. 48, n. 6, p. 1084–1087, 2005. DOI: 10.1007/s00125-005-1758-7.

FONSECA, Roferson Rogério da Silva; DA CRUZ PRESTES, Rebeca; SPADONI CAMPIGOTTO, Roberto; SANTOS VIEIRA, Viviane; BATISTA SOUSA JUNIOR, Gilson; ASER SOUSA FREITAS, Igor; RIBEIRO DE SOUSA CASTRO, Ana Júlia; FALEIROS FILHO, Aureo Geraldo. Análise da mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio: um estudo epidemiológico. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 2511–2520, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n4p2511-2520.

FRANCULA-ZANINOVIC, Sonja; NOLA, Iskra A. Management of Measurable Variable Cardiovascular Disease' Risk Factors. **Current Cardiology Reviews**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 153–163, 2018. DOI: 10.2174/1573403x14666180222102312.

FRÖHLICH, Hanna; FREY, Norbert; FRANKENSTEIN, Lutz; TÄGER, Tobias. The Obesity Paradox in Heart Failure: Is It Still Valid in Light of New Therapies? **Cardiology (Switzerland)**, [S. l.], v. 147, n. 5–6, p. 529–538, 2022. DOI: 10.1159/000527332.

FUNCKE, Jan Bernd; SCHERER, Philipp E. Beyond adiponectin and leptin: Adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. **Journal of Lipid Research**, [S. l.], v. 60, n. 10, p. 1648–1697, 2019. DOI: 10.1194/jlr.R094060.

GABRIEL, Edmo Atique; GABRIEL, Sthefano Atique. Inflammatory Response in Cardiovascular Surgery. **Inflammatory Response in Cardiovascular Surgery**, [S. l.], p. 265–274, 2013. DOI: 10.1007/978-1-4471-4429-8.

GRECO, Marianna; DE SANTO, Marzia; COMANDÈ, Alessandra; BELSITO, Emilia Lucia; ANDÒ, Sebastiano; LIGUORI, Angelo; LEGGIO, Antonella. Leptin-activity modulators and their potential pharmaceutical applications. **Biomolecules**, [S. l.], v. 11, n. 7, 2021. DOI: 10.3390/biom11071045.

GRUZDEVA, Olga; BORODKINA, Daria; UCHASOVA, Evgenya; DYLEVA, Yulia; BARBARASH, Olga. Leptin resistance: Underlying mechanisms and diagnosis. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, [S. l.], v. 12, p. 191–198, 2019. DOI: 10.2147/DMSO.S182406.

GRUZDEVA, Olga; UCHASOVA, Evgenya; DYLEVA, Yulia; AKBASHEVA, Olga; KARETNIKOVA, Victoria; SHILOV, Aleksandr; BARBARASH, Olga. Effect of different doses of statins on the development of type 2 diabetes mellitus in patients with myocardial infarction. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, [S. l.], v. 10, p. 481–489, 2017. DOI: 10.2147/DMSO.S149463.

GUO, Bing Yan; LI, Yong Jun; HAN, Rui; YANG, Shao Ling; SHI, Ying Hui; HAN, De Rong; ZHOU, Hong; WANG, Mei. Telmisartan attenuates isoproterenol-induced cardiac remodeling in rats via regulation of cardiac adiponectin expression. **Acta Pharmacologica Sinica**, [S. l.], v. 32, n. 4, p. 449–455, 2011. DOI: 10.1038/aps.2010.231.

HAAS, C.; WANGENSTEEN, T.; GIEZENDANNER, N.; KRATZER, A.; BÄR, W. Clinical review: Thyroid hormone replacement in children after cardiac surgery – is it worth a try? **Critical Care**, [S. l.], v. 10, n. 213, 2006. DOI: 10.1186/cc4924.

HAGERMAN, Andres; SCHORER, Raoul; PUTZU, Alessandro; KELI-BARCELOS, Gleicy; LICKER, Marc. Cardioprotective Effects of Glucose-Insulin-Potassium Infusion in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 167–181, 2024. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2022.11.002.

HALL, Michael E.; HARMANCEY, Romain; STEC, David E. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. **World Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. 511–524, 2015. DOI: 10.4330/wjc.v7.i9.511.

HANNA, Ramy M.; STREJA, Elani; KALANTAR-ZADEH, Kamyar. Burden of Anemia in Chronic Kidney Disease: Beyond Erythropoietin. **Advances in Therapy**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 52–75, 2021. DOI: 10.1007/s12325-020-01524-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01524-6>.

HUANG, Paul L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. **DMM Disease Models and Mechanisms**, [S. l.], v. 2, n. 5–6, p. 231–237, 2009. DOI: 10.1242/dmm.001180.

IGLESIAS, Pedro; ALVAREZ FIDALGO, Pilar; CODOCEO, Rosa; DÍEZ, Juan J. Serum concentrations of adipocytokines in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism before and after control of thyroid function. **Clinical Endocrinology**, [S. l.], v. 59, n. 5, p. 621–629, 2003. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01897.x.

INOUE, Kosuke; RITZ, Beate; BRENT, Gregory A.; EBRAHIMI, Ramin; RHEE, Connie M.; LEUNG, Angela M. Association of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease with Mortality. **JAMA Network Open**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 1–12, 2020. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20745.

JASWAL, Jagdip S.; KEUNG, Wendy; WANG, Wei; USSHER, John R.; LOPASCHUK, Gary D. Targeting fatty acid and carbohydrate oxidation - A novel therapeutic intervention in the ischemic and failing heart. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**, [S. l.], v. 1813, n. 7, p. 1333–1350, 2011. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.015.

JENKE, Alexander; YAZDANYAR, Mariam; MIYAHARA, Shunsuke; CHEKHOEVA, Agunda; IMMOHR, Moritz Benjamin; KISTNER, Julia; BOEKEN, Udo; LICHTENBERG, Artur; AKHYARI, Payam. Adiporon attenuates inflammation and impairment of cardiac function associated with cardiopulmonary bypass–induced systemic inflammatory response syndrome. **Journal of the American Heart Association**, [S. l.], v. 10, n. 6, 2021. DOI: 10.1161/JAHA.120.018097.

KAIN, David; SIMON, Amos J.; GREENBERG, Avraham; ZVI, Danny Ben; GILBURD, Boris; SCHNEIDERMAN, Jacob. Cardiac leptin overexpression in the context of acute MI and reperfusion potentiates myocardial remodeling and left ventricular dysfunction. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 1–19, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0203902.

KANG, Ki-woon; OK, Minho; LEE, Seong-kyu; LEE, Seong-kyu. Leptin as a Key between Obesity and Cardiovascular Disease. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, [S. l.], v. 29, p. 248–259, 2020.

KEIKHAEI, Niloofar; HEIDARI, Zahra. Alteratio ns of Se erum Lep ptin Leve els in Pat ients wit th Autoim mmune Thyroid Disorder s. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, [S. l.], v. 35, n. 166, 2021.

KELESIDIS, Theodore; KELESIDIS, Iosif; CHOU, Sharon; MANTZOROS, Christos S. Narrative review: The role of leptin in human physiology: Emerging clinical applications. **Annals of Internal Medicine**, [S. l.], v. 152, n. 2, p. 93–100, 2010. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008.

KELLY, Meghan; RUDERMAN, Neil B.; TOMAS, Eva. AMP-activated protein kinase and its regulation by adiponectin and interleukin-6. **Scandinavian Journal of Food and Nutrition**, [S. l.], v. 50, n. SUPPL. 2, p. 85–91, 2006. DOI: 10.1080/17482970601076305.

KHAN, Asad; VAN ITERSON, Erik H.; LAFFIN, Luke J. The obesity paradox in heart failure: What is the role of cardiorespiratory fitness? **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, [S. l.], v. 88, n. 8, p. 449–458, 2021. DOI: 10.3949/ccjm.88a.20098.

KHORAMIPOUR, Kayvan; CHAMARI, Karim; HEKMATIKAR, Amirhosein Ahmadi; ZIYAIYAN, Amirhosein; TAHERKHANI, Shima; ELGUINDY, Nihal M.; BRAGAZZI, Nicola Luigi. Diseases, and effects of nutrition. **Nutrients**, [S. l.], v. 13, p. 1180, 2021.

KIM, Hana; KONG, Sung Hye; MOON, Jae Hoon; KIM, Sang Yoon; PARK, Kay Hyun; KIM, Jun Sung; CHOH, Joong Haeng; PARK, Young Joo; LIM, Cheong. Subclinical hypothyroidism affects the long-term outcomes of patients who undergo coronary artery bypass grafting surgery but not heart valve surgery. **Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 35, n. 2, p. 308–318, 2020. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.2.308.

KIM, Min Hyun; KIM, Hyeyoung. Role of Leptin in the Digestive System. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 12, n. April, p. 1–11, 2021. DOI: 10.3389/fphar.2021.660040.

KISTORP, Caroline; FABER, Jens; GALATIUS, Søren; GUSTAFSSON, Finn; FRYSTYK, Jan; FLYVBJERG, Allan; HILDEBRANDT, Per. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. **Circulation**, [S. l.], v. 112, n. 12, p. 1756–1762, 2005. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.530972.

KITA, Shunbun; MAEDA, Norikazu; SHIMOMURA, Ichihiro. Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. **Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], v. 129, n. 10, p. 4041–4049, 2019. DOI: 10.1172/JCI129193.

KITAOKA, Hiroaki; KUBO, Toru; OKAWA, Makoto; YAMASAKI, Naohito; MATSUMURA, Yoshihisa; NISHINAGA, Masanori; DOI, Yoshinori L. Plasma adiponectin levels and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. **International Heart Journal**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 51–55, 2010. DOI: 10.1536/ihj.51.51.

KIZER, Jorge R. et al. Change in circulating adiponectin in advanced old age: Determinants and impact on physical function and mortality. the cardiovascular health study all stars study. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, [S. l.], v. 65 A, n. 11, p. 1208–1214, 2010. DOI: 10.1093/gerona/glq122.

KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. **Obesity Reviews**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 21–34, 2007. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2006.00270.x.

KOH, Kwang Kon; PARK, Sang Min; MICHAEL J. QUON. Leptin and Cardiovascular Disease: Response to Therapeutic Interventions. **Circulation**, [S. l.], v. 117, n. 25, p. 3238–3249, 2008. DOI: 10.1161/circulationaha.107.741645.

KORCZYNSKA, Justyna; CZUMAJ, Aleksandra; CHMIELEWSKI, Michał; SWIERCZYNSKI, Julian; SLEDZINSKI, Tomasz. The causes and potential injurious effects of elevated serum leptin levels in chronic kidney disease patients. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 9, 2021. DOI: 10.3390/ijms22094685.

KOSMAS, Constantine E.; BOUSVAROU, Maria D.; KOSTARA, Christina E.; PAPAKONSTANTINO, Evangelia J.; SALAMOU, Evdokia; GUZMAN, Eliscer. Insulin resistance and cardiovascular disease. **Journal of International Medical**

**Research**, [S. l.], v. 51, n. 3, 2023. DOI: 10.1177/03000605231164548.

KUMAR, Akshay; AVISHAY, Dor Mordehay; JONES, Calvin Richard; SHAIKH, Juber Dastagir; KAUR, Roopvir; ALJADAH, Michael; KICHLOO, Asim; SHIWALKAR, Nimisha; KESHAVAMURTHY, Suresh. Sudden cardiac death: Epidemiology, pathogenesis and management. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 147–158, 2021. DOI: 10.31083/J.RCM.2021.01.207.

L, Lind; CHRISTIAN, Berne; HANS, Lithell. **Prevalence of insulin resistance in essential hypertension**, 1995.

LANDECHO, Manuel F.; TUERO, Carlota; VALENTÍ, Víctor; BILBAO, Idoia; DE LA HIGUERA, Magdalena; FRÜHBECK, Gema. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. **Nutrients**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 1–16, 2019. DOI: 10.3390/nu11112664.

LANG, Hong; WAN, Xin; MA, Mengqing; PENG, Hui; ZHANG, Hao; SUN, Qing; ZHU, Li; CAO, Changchun. Low Triiodothyronine Syndrome Increased the Incidence of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. **International Journal of General Medicine**, [S. l.], v. 15, n. December 2021, p. 867–876, 2022. DOI: 10.2147/IJGM.S349993.

LI, Li; WU, Li Ling. Adiponectin and Interleukin-6 in Inflammation-Associated Disease. **Vitamins and Hormones**, [S. l.], v. 90, p. 375–395, 2012. DOI: 10.1016/B978-0-12-398313-8.00014-2.

LI, Mengwei; CHI, Xiaowei; WANG, Ying; SETRERRAHMANE, Sarra; XIE, Wenwei; XU, Hanmei. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 1–25, 2022. DOI: 10.1038/s41392-022-01073-0.

LI, Song; HAN, Xiaohu; SONG, Jing; DONG, Ming; XIE, Ting. Mechanism of Action and Risk Prediction of Adiponectin in Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Bioscience - Landmark**, [S. l.], v. 29, n. 8, p. 1–16, 2024. a. DOI: 10.31083/j.fbl2908286.

LI, Yunfei; ZHAI, Wenqian; GUO, Zhigang; REN, Min; SHUHAIBER, Jeffrey; RAJA, Shahzad G.; LAMPRIDIS, Savvas; HAN, Jiange. Relationship between preoperative FT3 levels and new-onset atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. **Journal of Thoracic Disease**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 4525–4534, 2024. b. DOI: 10.21037/jtd-24-655.

LIN, Wen Hao; ZHOU, Si Jia; CHEN, Xiu Hua; CAO, Hua; CHEN, Qiang. Changes of serum TSH, FT3, and FT4 levels in infants received surgical correction of congenital heart disease under cardiopulmonary bypass. **BMC Cardiovascular Disorders**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1–6, 2023. DOI: 10.1186/s12872-023-03590-4.

LIU, Jiarui; LAI, Futing; HOU, Yujia; ZHENG, Ruimao. Leptin signaling and leptin resistance. **Frontiers of Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 207–222, 2022. DOI: 10.1007/s11684-013-0263-5.

LIU, Wei; ZHOU, Xianghai; LI, Yufeng; ZHANG, Simin; CAI, Xiaoling; ZHANG, Rui; GONG, Siqian; HAN, Xueyao; JI, Linong. Serum leptin, resistin, and adiponectin levels in obese and non-obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: A population-based study. **Medicine (United States)**, [S. l.], v. 99, n. 6, p. 1–7, 2020. DOI: 10.1097/MD.00000000000019052.

LUO, Liping; LIU, Meilian. Adipose tissue in control of metabolism Liping. **J Endocrinol.**, [S. l.], v. 231, n. 3, p. R77–R99, 2016. DOI: 10.1530/JOE-16-0211.Adipose.

MADO, Hubert; SZCZUREK, Wioletta; GAŚSIOR, Mariusz; SZYGUŁA-JURKIEWICZ, Bożena. Adiponectin in heart failure. **Future Cardiology**, [S. l.], v. 17, n. 4, p. 755–762, 2021. DOI: 10.2217/fca-2020-0095.

MALBERG, Jessica E. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, [S. l.], v. 29, n. 3, p. 196–205, 2004.

MALLI, Foteini; PAPAIOANNOU, Andriana I.; GOURGOULIANIS, Konstantinos I.; DANIIL, Zoe. The role of leptin in the respiratory system: An overview. **Respiratory Research**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 152, 2010. DOI: 10.1186/1465-9921-11-152. Disponível em: <http://respiratory-research.com/content/11/1/152>.

MALTA, Deborah Carvalho; GONÇALVES, Renata Patrícia Fonseca; MACHADO, Ísis Eloah; FREITAS, Maria Imaculada de Fátima; AZEREDO, Cimar; SZWARCOWALD, Celia Landman. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 21, n. Supl 1, 2018. DOI: 10.1590/1980-549720180021.supl.1.

MANDAL, Palash; PRITCHARD, Michele T.; NAGY, Laura E. Anti-inflammatory pathways and alcoholic liver disease: Role of an adiponectin/interleukin-10/heme oxygenase-1 pathway. **World Journal of Gastroenterology**, [S. l.], v. 16, n. 11, p. 1330–1336, 2010. DOI: 10.3748/wjg.v16.i11.1330.

MANRIQUE-ACEVEDO, Camila; CHINNAKOTLA, Bhavana; PADILLA, Jaume; MARTINEZ-LEMUS, Luis A.; GOZAL, David. Obesity and cardiovascular disease in women. **International Journal of Obesity**, [S. l.], v. 44, n. 6, p. 1210–1226, 2020. DOI: 10.1038/s41366-020-0548-0.

MARK, Allyn L. Selective leptin resistance revisited. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S. l.], v. 305, n. 6, 2013. DOI: 10.1152/ajpregu.00180.2013.

MARTELLI, Davide; BROOKS, Virginia L. Leptin Increases: Physiological Roles in the Control of Sympathetic Nerve Activity, Energy Balance, and the Hypothalamic–Pituitary–Thyroid Axis. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 24, n. 3, 2023. DOI: 10.3390/ijms24032684.

MARTIN, Lisa J.; WOO, Jessica G.; DANIELS, Stephen R.; GOODMAN, Elizabeth; DOLAN, Lawrence M. The relationships of adiponectin with insulin and lipids are strengthened with increasing adiposity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 90, n. 7, p. 4255–4259, 2005. DOI: 10.1210/jc.2005-0019.

MARTIN, Seth S.; QASIM, Atif; REILLY, Muredach P. Leptin Resistance. A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 52, n. 15, p. 1201–1210, 2008. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.05.060.

MAYER, Otto et al. Is There Really an Association of High Circulating Adiponectin Concentration and Mortality or Morbidity Risk in Stable Coronary Artery Disease? **Hormone and Metabolic Research**, [S. l.], v. 52, n. 12, p. 861–868, 2020. DOI: 10.1055/a-1212-8759.

MCDANIEL, Huey G.; PAPAPIETRO, Silvio E.; ROGERS, William J.; MANTLE, John A.; SMITH, L. R.; RUSSELL, Richard O.; RACKLEY, Charles E. Glucose-insulin-potassium induced alterations in individual plasma free fatty acids in patients with acute myocardial infarction. **American Heart Journal**, [S. l.], v. 102, n. 1, p. 10–15, 1981. DOI: 10.1016/0002-8703(81)90406-3.

MENZAGHI, Claudia; TRISCHITTA, Vincenzo. The adiponectin paradox for all-cause and cardiovascular mortality. **Diabetes**, [S. l.], v. 67, n. 1, p. 12–22, 2018. DOI: 10.2337/dbi17-0016.

MIKKELSEN, Martin M.; HANSEN, Troels K.; GJEDSTED, Jakob; ANDERSEN, Niels H.; CHRISTENSEN, Thomas D.; HJORTDAL, Vibeke E.; JOHNSEN, Søren P. Insulin resistance, adiponectin and adverse outcomes following elective cardiac surgery: A prospective follow-up study. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 129, 2010. DOI: 10.1186/1749-8090-5-129. Disponível em: <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/5/1/129>.

MINGOTE, Evelin et al. High TSH and low T4 as prognostic markers in older patients. **Hormones**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. 350–355, 2012. DOI: 10.14310/horm.2002.1364.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria Nº 2.952, de 14 de Dezembro de 2011. **Diário Oficial da União**, [S. l.], v. 2011, p. 12–16, 2011.

MITSIADES, Nicholas et al. Circulating adiponectin is inversely associated with risk of thyroid cancer: In vivo and in vitro studies. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 96, n. 12, 2011. DOI: 10.1210/jc.2010-1908.

MOON, Shinje; KIM, Min Joo; YU, Jae Myung; YOO, Hyung Joon; PARK, Young Joo. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. **Thyroid**, [S. l.], v. 28, n. 9, p. 1101–1110, 2018. DOI: 10.1089/thy.2017.0414.

MUDJANARKO, Sony Wibisono; IRAWATI, Anugrahini; TINDUH, Damayanti. Effects of aerobic exercise on adiponectin levels potentially mediated by vitamin D in type 2

diabetic patients. **Endocrine Regulations**, [S. l.], v. 56, n. 3, p. 201–208, 2022. DOI: 10.2478/enr-2022-0021.

MULLUR, Rashmi; LIU, Yan Yun; BRENT, Gregory A. Thyroid hormone regulation of metabolism. **Physiological Reviews**, [S. l.], v. 94, n. 2, p. 355–382, 2014. DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.

MYERS, Martin G.; LEIBEL, Rudolph L.; SEELEY, Randy J.; SCHWARTZ, Michael W. Obesity and leptin resistance: Distinguishing cause from effect. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 21, n. 11, p. 643–651, 2010. DOI: 10.1016/j.tem.2010.08.002.

NAGASAWA, Motonori et al. High plasma adiponectin levels are associated with frailty in a general old-old population: The Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians study. **Geriatrics and Gerontology International**, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 839–846, 2018. DOI: 10.1111/ggi.13258.

NAOT, Dorit; MUSSON, David S.; CORNISH, Jillian. The Activity of Adiponectin in Bone. **Calcified Tissue International**, [S. l.], v. 100, n. 5, p. 486–499, 2017. DOI: 10.1007/s00223-016-0216-5.

NOGUEIRA, Danielle; FAERSTEIN, Eduardo; COELI, Claudia Medina; CHOR, Dora; DE SOUZA LOPES, Claudia; WERNECK, Guilherme Loureiro. Reconhecimento, tratamento e controle da hipertensão arterial: Estudo Pró-Saúde, Brasil. **Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 103–109, 2010. DOI: 10.1590/s1020-49892010000200003.

NORTH, Brian J.; SINCLAIR, David A. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease Brian. **Stem Cells**, [S. l.], v. 110, n. 8, p. 1097–1108, 2012. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246876.The.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes De et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, [S. l.], v. 121, n. 2, p. e20240079, 2022. DOI: 10.36660/abc.20240079.

ORMAZABAL, Valeska; NAIR, Soumyalekshmi; ELFEKY, Omar; AGUAYO, Claudio; SALOMON, Carlos; ZUÑIGA, Felipe A. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. **Cardiovascular Diabetology**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1–14, 2018. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0762-4>.

OZDEMIR, Didem; DAGDELEN, Selcuk; USMAN, Aydan. Serum adiponectin levels and changes in glucose metabolism before and after treatment for thyroid dysfunction. **Internal Medicine**, [S. l.], v. 54, n. 15, p. 1849–1857, 2015. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.0668.

PARK, S.; KIM, D. S.; KWON, D. Y.; YANG, H. J. Long-term central infusion of adiponectin improves energy and glucose homeostasis by decreasing fat storage and suppressing hepatic gluconeogenesis without changing food intake. **Journal of Neuroendocrinology**, [S. l.], v. 23, n. 8, p. 687–698, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-

2826.2011.02165.x.

PATRIZIO, Armando et al. Hypothyroidism and metabolic cardiovascular disease. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 15, n. June, p. 1–6, 2024. DOI: 10.3389/fendo.2024.1408684.

PAZ-FILHO, Gilberto; MASTRONARDI, Claudio; FRANCO, Carina Bertoldi; WANG, Kevin Boyang; WONG, Ma-Li; LICINIO, Julio. Leptin: molecular mechanisms, systemic pro-inflammatory effects, and clinical implications. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 56, n. 9, p. 597–607, 2012. DOI: 10.1590/s0004-27302012000900001.

PHAM, Duc Vinh; PARK, Pil Hoon. Adiponectin triggers breast cancer cell death via fatty acid metabolic reprogramming. **Journal of Experimental and Clinical Cancer Research**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 1–20, 2022. DOI: 10.1186/s13046-021-02223-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02223-y>.

PICÓ, Catalina; PALOU, Mariona; POMAR, Catalina Amadora; RODRÍGUEZ, Ana María; PALOU, Andreu. Leptin as a key regulator of the adipose organ. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 13–30, 2022. DOI: 10.1007/s11154-021-09687-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09687-5>.

POETSCH, Mareike S.; STRANO, Anna; GUAN, Kaomei. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 11, n. June, p. 1–13, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.00354.

RAMAN, Priya; KHANAL, Saugat. Leptin in atherosclerosis: Focus on macrophages, endothelial and smooth muscle cells. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 11, 2021. DOI: 10.3390/ijms22115446.

RAMOS, Cristiane Fonte; ZAMONER, Ariane. Thyroid hormone and leptin in the testis. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 5, n. NOV, p. 1–12, 2014. DOI: 10.3389/fendo.2014.00198.

RANDOLPH, Gwendalyn J. Mechanisms that regulate macrophage burden in atherosclerosis. **Circulation Research**, [S. l.], v. 114, n. 11, p. 1757–1771, 2014. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301174.

RAZVI, Salman; JABBAR, Avais; PINGITORE, Alessandro; DANZI, Sara; BIONDI, Bernadette; KLEIN, Irwin; PEETERS, Robin; ZAMAN, Azfar; IERVASI, Giorgio. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 71, n. 16, p. 1781–1796, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.045.

REIS, Morgana Maria Rampe; LIMA, Eliane de Fátima Almeida; CASAGRANDE, Rita Inês; FIORESI, Mirian; LEITE, Franciele Marabotti Costa; PRIMO, Cândida Caniçali. **PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA CARDÍACA**, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufpe.br/revistas/index.php/revistaenfermagem/article/view/238020/>

31797.

RIPPE, James M. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease. **American Journal of Lifestyle Medicine**, [S. l.], v. 13, n. 2, p. 204–212, 2019. DOI: 10.1177/1559827618812395.

SAAD, Nancy S. et al. Effect of hypothyroidism on contractile performance of isolated end-stage failing human myocardium. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 17, n. 4 April, p. 1–17, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0265731. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0265731>.

SAEED, Anum; KAMPANGKAEW, June; NAMBI, Vijay. Prevention of Cardiovascular Disease in Women. **METHODIST DEBAKEY CARDIOVASC J**, [S. l.], v. 13, n. 4, p. 183–184, 2017.

SALARI, Nader; MORDDARVANJOGHI, Fatemeh; ABDOLMALEKI, Amir; RASOULPOOR, Shabnam; KHALEGHI, Ali Asghar; HEZARKHANI, Leila Afshar; SHOHAIMI, Shamarina; MOHAMMADI, Masoud. The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. **BMC Cardiovascular Disorders**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 1–12, 2023. DOI: 10.1186/s12872-023-03231-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03231-w>.

SALTIEL, Alan R. The Journal of Clinical Investigation REVIEW SERIES: 100TH ANNIVERSARY OF INSULIN'S DISCOVERY Series Editor: Rexford Ahima. **The Journal of Clinical Investigation**, [S. l.], n. 17, p. 1–12, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI142241>.

SANYAL, Debmalya; RAYCHAUDHURI, Moutusi. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. **Indian Journal of Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 20, n. 4, p. 554–557, 2016. DOI: 10.4103/2230-8210.183454.

SAPNA, Vyakaranam; SWATI, Vanaparthi; NORI, Srinivas; SATYANARAYANA, Palarapu; APARNA BHONGIR, Varma. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism Sapna. **International Journal of Research in Medical Sciences**, [S. l.], v. 4, n. 9, p. 147–153, 2014. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20150159.

SAWAGUCHI, Tatsuya et al. Association of serum leptin and adiponectin concentrations with echocardiographic parameters and pathophysiological states in patients with cardiovascular disease receiving cardiovascular surgery. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 14, n. 11, p. 1–18, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0225008.

SAXENA, Tarun; ALI, Azeema Ozefa; SAXENA, Manjari. Pathophysiology of essential hypertension: an update. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, [S. l.], v. 16, n. 12, p. 879–887, 2018. DOI: 10.1080/14779072.2018.1540301. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1540301>.

SAXTON, Robert A.; CAVENEY, Nathanael A.; MOYA-GARZON, Maria Dolores; HOUSEHOLDER, Karsten D.; RODRIGUEZ, Grayson E.; BURDSALL, Kylie A.; LONG, Jonathan Z.; GARCIA, K. Christopher. Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation. **Nature Communications**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 1–10,

2023. DOI: 10.1038/s41467-023-37169-6.

SAZLINA, Shariff Ghazali; SOORYANARAYANA, Rajini; HO, Bee Kiau; AZAHADI OMAR, Mohd; KRISHNAPILLAI, Ambigga Devi; TOHIT, Noorlaili Mohd; ABIDIN, Sheleaswani Inche Zainal; ARIARATNAM, Suthahar; AHMAD, Noor Ani. Cardiovascular disease risk factors among older people: Data from the National Health and Morbidity Survey 2015. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 15, n. 10 October, p. 1–11, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0240826. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240826>.

SCHERER, Philipp E.; WILLIAMS, Suzanne; FOGLIANO, Michael; BALDINI, Giulia; LODISH, Harvey F. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 270, n. 45, p. 26746–26749, 1995. DOI: 10.1074/jbc.270.45.26746.

SCHNABEL, Renate et al. Association of adiponectin with adverse outcome in coronary artery disease patients: Results from the AtheroGene study. **European Heart Journal**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 649–657, 2008. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn009.

SCHULTZ, William M. et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. **Circulation**, [S. l.], v. 137, n. 20, p. 2166–2178, 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652. Socioeconomic.

SHIBATA, Rei; SATO, Kaori; KUMADA, Masahiro; IZUMIYA, Yasuhiro; SONODA, Mina; KIHARA, Shinji; OUCHI, Noriyuki; WALSH, Kenneth. Adiponectin accumulates in myocardial tissue that has been damaged by ischemia-reperfusion injury via leakage from the vascular compartment. **Cardiovascular Research**, [S. l.], v. 74, n. 3, p. 471–479, 2007. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.02.010.

SHIMANO, Masayuki; OUCHI, Noriyuki; SHIBATA, Rei; OHASHI, Koji; PIMENTEL, David R.; MUROHARA, Toyooki; WALSH, Kenneth. Adiponectin deficiency exacerbates cardiac dysfunction following pressure overload through disruption of an AMPK- dependent angiogenic response. **Bone**, [S. l.], v. 49, n. 2, p. 210–220, 2010. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.02.021. Adiponectin.

STERN, Jennifer H.; RUTKOWSKI1, Joseph M.; SCHERER, Philipp E. Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis Through Adipose Tissue Crosstalk. **Cell Metab.**, [S. l.], v. 23, n. 5, p. 770–784, 2007. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.04.011. Adiponectin.

SUE, Laura Y.; LEUNG, Angela M. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 11, n. October, p. 1–8, 2020. DOI: 10.3389/fendo.2020.591588.

SWIRSKI, Filip K.; NAHRENDORF, Matthias. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. **Science**, [S. l.], v. 339, n. 6116, p. 161–166, 2013. DOI: 10.1126/science.1230719.

TANAKA, Atsushi; IMAI, Takumi; SHIMABUKURO, Michio; TAGUCHI, Isao; SEZAI, Akira; TOYODA, Shigeru; WATADA, Hirotaka; AKO, Junya; NODE, Koichi.

Association between serum insulin levels and heart failure-related parameters in patients with type 2 diabetes and heart failure treated with canagliflozin: a post-hoc analysis of the randomized CANDLE trial. **Cardiovascular Diabetology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 1–11, 2022. DOI: 10.1186/s12933-022-01589-3. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01589-3>.

TANG, W. H. Wilson; SHRESTHA, Kevin; TONG, Wilson; WANG, Zeneng; TROUGHTON, Richard W.; BOROWSKI, Allen G.; KLEIN, Allan L.; HAZEN, Stanley L. Nitric Oxide Bioavailability and Adiponectin Production in Chronic Systolic Heart Failure: Relation to Severity of Cardiac Dysfunction. **Transl Res.**, [S. l.], v. 162, n. 1, p. 26–33, 2014. DOI: 10.1016/j.trsl.2013.02.005. Nitric.

TENGİZ, İstemihan; ÖNSEL TÜRK, Uğur; ALIOĞLU, Emin; KIRILMAZ, Bahadır; TAMER, Gülden S.; TÜZÜN, Nurullah; ERCAN, Ertuğrul. The relationship between adiponectin, NT-pro-BNP and left ventricular ejection fraction in non-cachectic patients with systolic heart failure: An observational study. **Anadolu Kardiyoloji Dergisi**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 221–226, 2013. DOI: 10.5152/akd.2013.067.

TIAN, Ling; LUO, Nanlan; ZHU, Xiaolin; CHUNG, Byung-Hong; GARVEY, W. Timothy; FU, Yuchang. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1 Signaling Axis Suppresses Human Foam Cell Formation; Differential Ability of AdipoR1 and AdipoR2 to Regulate Inflammatory Cytokine Responses. **Atherosclerosis**, [S. l.], v. 221, n. 1, p. 66–75, 2012. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.014. Adiponectin-AdipoR1/2-APPL1. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3288755/pdf/nihms345889.pdf>.

TILG, Herbert; MOSCHEN, Alexander R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. **Hepatology**, [S. l.], v. 52, n. 5, p. 1836–1846, 2010. DOI: 10.1002/hep.24001.

TÓTH, Krisztina; SZABÓ, András; MENYHÁRD, Júlia; BENKE, Kálmán; RADOVITS, Tamás; PÓLOS, Miklós; MERKELY, Béla; GÁL, János; SZÉKELY, Andrea. Poor Preoperative Nutritional Status, but Not Hormone Levels, Are Associated With Mortality After Cardiac Surgery. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**, [S. l.], v. 36, n. 8, p. 3074–3083, 2022. DOI: 10.1053/j.jvca.2022.04.035.

TSAO, Connie W. et al. **Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report from the American Heart Association**. [s.l.: s.n.]. v. 145 DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052.

VERNOOY, Juanita H. J.; UBAGS, Niki D. J.; BRUSSELLE, Guy G.; TAVERNIER, Jan; SURATT, Benjamin T.; JOOS, Guy F.; WOUTERS, Emiel F. M.; BRACKE, Ken R. Leptin as regulator of pulmonary immune responses: Involvement in respiratory diseases. **Pulmonary Pharmacology and Therapeutics**, [S. l.], v. 26, n. 4, p. 464–472, 2013. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.03.016.

WALPOT, Jeroen et al. Adiponectin serum level is an independent and incremental predictor of all-cause mortality after transcatheter aortic valve replacement. **Clinical Cardiology**, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 1060–1069, 2022. DOI: 10.1002/clc.23892.

WANG, Shi Pan; XUE, Yuan; LI, Hai Yang; JIANG, Wen Jian; ZHANG, Hong Jia. High-TSH Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Postoperative Mortality in Acute Type A Aortic Dissection. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 13, n. April, p. 1–8, 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.844787.

WANG, Yang; HU, Chengping. Leptin and Asthma: What Are the Interactive Correlations? **Biomolecules**, [S. l.], v. 12, n. 12, p. 1–18, 2022. DOI: 10.3390/biom12121780.

WERDERMANN, Martin et al. Insulin and obesity transform hypothalamic-pituitary-adrenal axis stemness and function in a hyperactive state. **Molecular Metabolism**, [S. l.], v. 43, n. November 2020, p. 101112, 2021. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101112. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101112>.

WILKINSON, Michael J. et al. Ten-hour time-restricted eating reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipids in patients with metabolic syndrome. **Cell Metab.**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 92–104, 2020. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.11.004.Ten-hour.

XU, Yanning et al. The optimal healthy ranges of thyroid function defined by the risk of cardiovascular disease and mortality: systematic review and individual participant data meta-analysis. **The Lancet Diabetes and Endocrinology**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 743–754, 2023. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00227-9.

YADAV, Amita; KATARIA, Megha A.; SAINI, Vandana; YADAV, Anil. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. **Clinica Chimica Acta**, [S. l.], v. 417, p. 80–84, 2013. DOI: 10.1016/j.cca.2012.12.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007>.

YAJING WANG, XIN L. MA, And Wayne Bond Lau. Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. **Trends Endocrinol Metab.**, [S. l.], v. 28, n. 7, p. 139–148, 2017. DOI: 10.4049/jimmunol.1801473.The.

YANG, Chongbo et al. Thyrotropin aggravates atherosclerosis by promoting macrophage inflammation in plaques. **Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 216, n. 5, p. 1182–1198, 2019. DOI: 10.1084/jem.20181473.

YANG, Qingmei; FU, Chensheng; XIAO, Jing; YE, Zhibin. Uric acid upregulates the adiponectin-adiponectin receptor 1 pathway in renal proximal tubule epithelial cells. **Molecular Medicine Reports**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 3545–3554, 2018. DOI: 10.3892/mmr.2017.8315.

YARANDI, Shadi S.; HEBBAR, Gautam; SAUER, Cary G.; COLE, Conrad R.; ZIEGLER, Thomas R. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: Modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. **Nutrition**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 269–275, 2011. DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.004.

YAUUA, Suk Yu; LIA, Ang; HOOC, Ruby L. C.; CHINGB, Yick Pang; CHRISTIED, Brian R.; LEEA, Tatia M. C.; XUC, Aimin; SOA, Kwok Fai. Physical exercise-induced

hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 111, n. 44, p. 15810–15815, 2014. DOI: 10.1073/pnas.1415219111.

YU, Edward; MALIK, Vasanti S.; HU, Frank B. Reprint of: Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 72, n. 23, p. 2951–2963, 2018. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.019.

YU, Haiying; YANG, Yan; ZHANG, Muxun; LU, Huiling; ZHANG, Jianhua; WANG, Hongwei; CIANFLONE, Katherine. Thyroid status influence on adiponectin, acylation stimulating protein (ASP) and complement C3 in hyperthyroid and hypothyroid subjects. **Nutrition and Metabolism**, [S. l.], v. 3, n. 13, p. 1–8, 2006. DOI: 10.1186/1743-7075-3-13.

ZHANG, Di; WANG, Xuezheng; LU, Xin Yun. Adiponectin exerts neurotrophic effects on dendritic arborization, spinogenesis, and neurogenesis of the dentate gyrus of male mice. **Endocrinology**, [S. l.], v. 157, n. 7, p. 2853–2869, 2016. DOI: 10.1210/en.2015-2078.

ZHANG, Shuai et al. The metabolic score for insulin resistance in the prediction of major adverse cardiovascular events in patients after coronary artery bypass surgery: a multicenter retrospective cohort study. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 1–12, 2023. DOI: 10.1186/s13098-023-01133-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13098-023-01133-7>.

ZHANG, Yiyang; PROENCA, Ricardo; MAFFEI, Margherita; BARONE, Marisa; LEOPOLD, Lori; FRIEDMAN, Jeffrey M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, [S. l.], v. 372, n. 6505, p. 425–432, 1994. DOI: 10.1038/372425a0.

ZHAO, Shangang; KUSMINSKI, Christine M.; SCHERER, Philipp E. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. **Circulation Research**, [S. l.], v. 128, n. 1, p. 136–149, 2021. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.314458.

ZHOU, Heather; SONG, Xiaomin; BRIGGS, Mike; VIOLAND, Bernard; SALSGIVER, William; GULVE, Eric A.; LUO, Yi. Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [S. l.], v. 338, n. 2, p. 793–799, 2005. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.10.007.

ZHOU, Lijun et al. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 284, n. 33, p. 22426–22435, 2009. DOI: 10.1074/jbc.M109.028357. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M109.028357>.

ZHU, Tongjian; CHEN, Mingxian; WANG, Meng; WANG, Zhuo; WANG, Songyun; HU, He; MA, Kezhong; JIANG, Hong. Association between adiponectin-to-leptin ratio

and heart rate variability in new-onset paroxysmal atrial fibrillation: A retrospective cohort study. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 1–11, 2021. DOI: 10.1111/anec.12896.

ZIMMERMANN-BELSING, Tina; BRABANT, Georg; HOLST, Jens Juul; FELDT-RASMUSSEN, Ulla. Circulating leptin and thyroid dysfunction. **European Journal of Endocrinology**, [S. l.], v. 149, n. 4, p. 257–271, 2003. DOI: 10.1530/eje.0.1490257.

## APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa denominada **Correlação entre concentrações plasmáticas de adiponectina, leptina, vitamina D e a recuperação pós-operatória do paciente cardíaco**, realizada no âmbito do **Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental** e que diz respeito a uma Tese de Doutorado.

1. OBJETIVO: Analisar as concentrações hormonais de leptina, adiponectina e VD em pacientes que passam por cirurgia cardiovascular, correlacionando com achados clínicos de eletrocardiograma, ecocardiograma, teste ergométrico, incidência de eventos cardiovasculares com potencial de letalidade como fibrilação atrial (FA), taquicardia ventricular (TV), atividade elétrica sem pulso (AESP), assistolia e desfecho do quadro clínico.

2. PROCEDIMENTOS: a sua participação ocorrerá antes, durante e após a cirurgia. Antes da cirurgia, no pré-operatório, o sr./sra. responderá uma entrevista sobre seu histórico de saúde, terá avaliação do seu Índice de Massa Corporal (IMC), Índice de Adiposidade corporal (IAC), Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular (IMMEA) e risco cardíaco e cirúrgico, através de instrumentos específicos como o da American Society of Anesthesiologists (ASA), Índice de Risco Cardíaco Revisado (RCRI) e a escala da New York Heart Association (NYHA). Após essa avaliação o sr. /sra. terá seu sangue coletado para análise de hormônio e seguirá o fluxo normal de internação e atenção hospitalar. Durante a cirurgia o seu sangue será coletado uma vez. Após a cirurgia, acompanharemos os parâmetros de Ventilação Mecânica, tipo de dieta utilizada pelo sr. /sra., e coletaremos o seu sangue 24 horas, 7 dias, 30 dias e 90 dias após o procedimento cirúrgico. Além disso, acompanharemos o sr. /sra. durante 3 meses após a cirurgia, tendo acesso aos resultados dos exames cardiológicos realizados.

3. POTENCIAIS RISCOS E BENEFÍCIOS: Toda pesquisa oferece algum tipo de risco. Nesta pesquisa, o risco pode ser avaliado como mínimo, uma vez que faremos uso de dados que já são coletados do paciente cardíaco e ainda ampliaremos o número de avaliações. Isto é, pode haver risco de ansiedade, devido à participação em um estudo e do maior conhecimento sobre alterações em seu estado de saúde. Além disso, o sr. /sra. pode apresentar vermelhidão, dor e equimoses na região em que for coletado o sangue ou apresentar sintomas de infecção sistêmica, como febre, calafrios, dificuldade respiratória, tremores e pressão alta. Objetivando minimizar esses riscos, o sr. /sra. tem a possibilidade de garantia de que será realizada a devida limpeza da pele e do cateter de infusão venosa com solução antisséptica alcoólica (álcool 70%), para minimizar o risco de infecção de corrente sanguínea. Caso queira desistir de participar da pesquisa em qualquer momento, não sofrerá nenhum dano por isso. Por outro lado, são esperados os seguintes benefícios da participação na pesquisa: o sr. /sra. poderá ter acesso às suas concentrações hormonais de leptina, adiponectina e fatores inflamatórios que não são comumente dosados em pacientes, tendo maior conhecimento de seu estado de saúde. Além disso, o sr. /sra. poderá contribuir com o desenvolvimento da pesquisa científica e incentivar a realização de pesquisas que

promovam melhor atenção aos pacientes cardíacos cirúrgicos.

4. GARANTIA DE SIGILO: os dados da pesquisa serão publicados/divulgados em livros e revistas científicas. Asseguramos que a sua privacidade será respeitada e o seu nome ou qualquer informação que possa, de alguma forma, o (a) identificar, será mantida em sigilo. O (a) pesquisador (a) responsável se compromete a manter os dados da pesquisa em arquivo, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa.

5. LIBERDADE DE RECUSA: a sua participação neste estudo é voluntária e não é obrigatória. Você poderá se recusar a participar do estudo ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar. Se desejar sair da pesquisa você não sofrerá qualquer prejuízo.

6. CUSTOS, REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO: a participação neste estudo não terá custos adicionais para você. Também não haverá qualquer tipo de pagamento devido a sua participação no estudo. Fica garantida indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, nos termos da Lei e dentro do escopo do Sistema único de Saúde.

7. ESCLARECIMENTOS ADICIONAIS, CRÍTICAS, SUGESTÕES E RECLAMAÇÕES:

Você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará como(a) pesquisador(a). Caso você concorde em participar, as páginas serão rubricadas e a última página será assinada por você e pelo(a) pesquisador(a). O(a) pesquisador(a) garante a você livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. Você poderá ter acesso ao(a) pesquisador(a) Alana Galvão Costa Guimarães pelo telefone (22)9-8117-0415 ou pelo e- mail: [alana.costa@outlook.com](mailto:alana.costa@outlook.com). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ. Av. Vinte e Oito de Setembro, 77 Térreo - Vila Isabel - Cep 20551-030. TEL: 21 2868-8253 – Email: [cep-hupe@uerj.br](mailto:cep-hupe@uerj.br).

## CONSENTIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_ li e concordo em participar da pesquisa.

|                               |                      |
|-------------------------------|----------------------|
| Assinatura do(a) participante | Data: ____/____/____ |
|-------------------------------|----------------------|

Eu, \_\_\_\_\_ obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do(a) participante da pesquisa.

|                                 |                      |
|---------------------------------|----------------------|
| Assinatura do(a) pesquisador(a) | Data: ____/____/____ |
|---------------------------------|----------------------|

**APÊNDICE B - Entrevista estruturada – PROJETOS BPA E LEPTINA**

|                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                       |                         |                       |                            |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------|
| Nome:                                                                                                                                                                                                                               |                               |                       | Prontuário:             |                       |                            |             |
| Peso:                                                                                                                                                                                                                               |                               | Altura:               |                         | Data da IH:           |                            |             |
| Sexo:                                                                                                                                                                                                                               | Cor:                          |                       | Idade:                  |                       | Religião:                  |             |
| Condições de moradia                                                                                                                                                                                                                |                               |                       |                         | Profissão             |                            |             |
| Rural( ) urbana( ) com saneamento( ) sem saneamento( )                                                                                                                                                                              |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| Escolaridade                                                                                                                                                                                                                        |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| Fundamental Completo<br>( )                                                                                                                                                                                                         | Fundamental Incompleto<br>( ) | Médio completo<br>( ) | Médio incompleto<br>( ) | Superior Completo ( ) | Superior Incompleto<br>( ) |             |
| Renda                                                                                                                                                                                                                               |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| <1 salário ( )                                                                                                                                                                                                                      | >1 e <2 ( )                   | >2 e <3 ( )           | >3 e <4 ( )             | >4 e <5 ( )           | >5 e <6 ( )                | >6 e <7 ( ) |
| Estado civil: casado/a( ) divorciado/a( ) viúvo/a( ) solteiro/a( )                                                                                                                                                                  |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| Comorbidades                                                                                                                                                                                                                        |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| HAS ( )                                                                                                                                                                                                                             | DMII ( )                      | AVE ( )               | IAM ( )                 | Anemia ( )            | Dislipidemia( )            | IRC ( )     |
| Cirurgia proposta                                                                                                                                                                                                                   |                               |                       | Risco cirurgico         |                       |                            |             |
| Tempo de cc                                                                                                                                                                                                                         |                               |                       | Tempo de cec            |                       |                            |             |
| Medicações em uso: losartana( ) atenolol ( ) aas( ) insulina ( ) captopril( ) enalapril( ) metoprolol( ) propranolol( ) furosemida( ) hidroclorotiazida( ) sinvastatina ( ) rosuvastatina ( ) isossorbida ( ) amiodarona ( ) outro: |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| Tabagista: sim ( ) não( )                                                                                                                                                                                                           |                               | Tempo                 |                         | Maços/dia             |                            |             |
| Etilista: sim( ) não( )                                                                                                                                                                                                             |                               | Tempo                 |                         | Nº de vezes na semana |                            |             |
| Dispositivos em uso                                                                                                                                                                                                                 |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| Pré-op: cvc( ) pam( ) avp( ) macroneb( ) vni( ) hd( ) cateter hd( ) cvd( ) nº total:                                                                                                                                                |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| Intra-op: toto/tqt( ) cvc( ) pam( ) avp( ) dreno mediast( ) cvd( ) hd( ) cateter hd( ) nº total:                                                                                                                                    |                               |                       |                         |                       |                            |             |
| Pós-op:                                                                                                                                                                                                                             |                               |                       |                         |                       |                            |             |

|                                                                                                             |                                                                                   |                         |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 24h                                                                                                         | Tot( ) cvc( ) pam( ) avp( ) dreno mediast( ) cvd( ) hd( ) cateter hd( ) nº total: |                         |                         |
| 72h                                                                                                         | Tot( ) cvc( ) pam( ) avp( ) dreno mediast( ) cvd( ) hd( ) cateter hd( ) nº total: |                         |                         |
| Nº DE DIAS EM USO: TOT/TQT( ) CVC( ) PAM( ) AVP( ) DRENO MEDIATE( ) CVD( ) HD( ) CATETER HD( )              |                                                                                   |                         |                         |
| Consumo de enlatados por semana                                                                             |                                                                                   |                         |                         |
| 1x ou menos( ) entre 2 e 3( ) entre 3 e 4( ) entre 4 e 5( ) mais que 5x na semana( ) não soube informar ( ) |                                                                                   |                         |                         |
| Uso de recipientes de plástico por semana                                                                   |                                                                                   |                         |                         |
| 1x ou menos( ) entre 2 e 3( ) entre 3 e 4( ) entre 4 e 5( ) mais que 5x na semana( ) não soube informar ( ) |                                                                                   |                         |                         |
| Uso de filme plástico de pvc                                                                                |                                                                                   |                         |                         |
| 1x ou menos( ) entre 2 e 3( ) entre 3 e 4( ) entre 4 e 5( ) mais que 5x na semana( ) não soube informar ( ) |                                                                                   |                         |                         |
| Recipientes tem selo bpa free?                                                                              | Sim( ) não( )<br>Não soube informar ( )                                           | Já ouviu falar no bpa?  | Sim( ) não( )           |
| Dados ecocardiograma                                                                                        |                                                                                   |                         |                         |
| Dve:                                                                                                        | Dvd:                                                                              | Dae:                    | Dad:                    |
| Diâmetro diastólico ve:                                                                                     | Diâmetro sistólico ve:                                                            | Massa do ve:            | Fração de ejeção do ve: |
| Fração de encurtamento do ve:                                                                               | Espessura do siv:                                                                 | Diâmetro diastólico vd: | Diâmetro da aorta:      |

## APÊNDICE C – Artigo publicado

Environmental Toxicology and Pharmacology 97 (2023) 104040



Contents lists available at ScienceDirect

Environmental Toxicology and Pharmacology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/etap](http://www.elsevier.com/locate/etap)

## Human exposure to bisphenol A (BPA) through medical-hospital devices: A systematic review

Alana Galvão Costa Guimarães<sup>a</sup>, Vania Lima Coutinho<sup>a,b</sup>, Armando Meyer<sup>c</sup>, Patrícia Cristina Lisboa<sup>a,\*</sup>, Egberto Gaspar de Moura<sup>a</sup><sup>a</sup> Biology Institute, State University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil<sup>b</sup> College of Nursing, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil<sup>c</sup> Public Health Institute, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil

## ARTICLE INFO

Edited by Malcolm D. Tingle

## Keywords:

Bisphenol A (BPA)  
Endocrine-disrupting chemicals  
Medical-hospital devices  
Systematic review

## ABSTRACT

This systematic review explored the literature pertaining to patient exposure to bisphenol A (BPA) through medical-hospital devices. The acronym PICO: Patient (Medical-hospital devices), Intervention/Exposure (Bisphenol A), Comparison (Different grades of exposure) and Outcome (Assessment of exposure levels) was used. The databases used were LILACS, IBECs, MEDLINE, Capes Journal Portal, Food Science Source, FSTA and CINAHL with Full Text from EBSCO, Embase and Scopus by Elsevier, Web of Science and SCIELO. A total of 9747 references were found. After removing duplicate records, 7129 studies remained. After applying exclusion criteria and qualitative analysis, 12 articles remained. Studies have shown associations between the use of medical-hospital devices and patients' exposure to BPA. For chronic renal patients, there was an association between plasma BPA and disease severity. This review identifies that exposure to BPA is increased after the use of medical-hospital devices. More studies that address the clinical outcome of patients exposed to medical-hospital materials containing BPA are needed.

## 1. Introduction

Endocrine disruptors are of great concern in the scientific community because many studies suggest that they can be harmful to several species (Rochester and Bolden, 2015; Kim et al., 2019; Repossi et al., 2016; Niu et al., 2020). BPA is an endocrine disruptor that was first synthesized in 1891 to produce polycarbonate (PC) and epoxy resins (Repossi et al., 2016; Jalal et al., 2017; Turgut et al., 2016; Cimmino et al., 2020).

This monomer is part of many products, such as children's toys, plastic pots, tableware, dental sealants, food packaging coatings, and plumbing and medical devices (Shafei et al., 2018; Ribeiro et al., 2017). It is a toxic product resulting in dysfunction in cell degradation pathways, neurodegeneration, and metabolic, reproductive and kidney disorders (Song et al., 2019; Liu et al., 2015).

BPA has been used in medical products for the fixation of prostheses (Goto et al., 2019; Liang et al., 2006; Iribarne-Durán et al., 2018) in haemodialysis equipment (Turgut et al., 2016; Sugimura et al., 2001), as well as other hospital equipment, such as enteral tube feeding

equipment, tracheal tubes, gloves, and intravenous catheters (Iribarne-Durán et al., 2019; Matthieu et al., 2003).

BPA can cross the placental barrier (Tang et al., 2020; Mao et al., 2020), and is present in the urine and blood of mothers and newborns (Zhang et al., 2013). In addition, BPA is found in the blood of intensive care patients (Huygh et al., 2015). It can be absorbed by the epidermis, inhaled, and accumulated in different human tissues (Cimmino et al., 2020; Jalal et al., 2017). It was also found in breast milk (Lee et al., 2018). Toxicological studies have shown that patients who use hospital medical equipment for an extended period of time may be more exposed to BPA than the general population (Fischer et al., 2013; Testai et al., 2016).

Thus, the objective of this study was to systematically review the entire body of knowledge produced about the exposure of patients to BPA through medical-hospital devices.

\* Correspondence to: Departamento de Ciências Fisiológicas, 5o andar. Instituto de Biologia - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Av. 28 de Setembro, 87, Rio de Janeiro, RJ 20551-031, Brazil.

E-mail addresses: [pclisboa@uerj.br](mailto:pclisboa@uerj.br), [pclisboa.uerj@yahoo.com.br](mailto:pclisboa.uerj@yahoo.com.br) (P.C. Lisboa).

<https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.104040>

Received 6 July 2022; Received in revised form 7 December 2022; Accepted 12 December 2022

Available online 15 December 2022

1382-6689/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 2. Materials and methods

A systematic review was carried out to summarize the available results of experimental studies. The acronym Patient, Intervention/Exposure, Comparison and Outcome (PICO) was used (Table 1). The element of comparison did not apply to the present question.

The bibliographic search was carried out in January 2021, guided by a librarian specializing in the identification of terms in the controlled vocabularies of the Health Sciences Descriptors (DECS), Medical Subject Heading (MESH) and Embase Subject Headings (Emtree) and in the development of search strategies in scientific databases (Table 2).

The databases defined were the Regional Portal of the Virtual Health Library (VHL) and its main databases on Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), as well as the Bibliographic Index Español en Ciencias de la Salud (IBECS). The Medical Literature Analysis and Retrieval System – MEDLINE was also accessed through the PubMed Portal and the Capes Periodicals Portal in the following databases: Food Science Source, Food Science and Technology Abstracts (FSTA) and CINAHL with Full Text from EBSCO, Embase and Scopus by Elsevier, Web of Science (Clarivate Analytics) and Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

To evaluate all the content produced thus far about exposure to BPA from medical devices, the literature search was not restricted to any period. The selection process was conducted using Rayyan software (Qatar Computing Research Institute, QCRI), an online system that assists researchers in the methodology of systematic reviews, specifically in the study selection process.

A “blind” selection was performed by the evaluators using the Blind ON or Blind OFF buttons, and at the end, the selected articles were exported. We used the PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses flowchart to record all bibliographic searches and the study selection process through the identification, selection, eligibility, and inclusion stages (Fig. 1).

Papers, unpublished papers (accepted) and congress abstracts were selected and/or excluded by title, abstract and by whether a complete text was available. The method is shown in Fig. 1 PRISMA flowchart. The established inclusion criteria were full articles of clinical research published in any language and that contained the BPA dose as a result from contact with medical-hospital devices. Articles on animal research, experimental studies, incomplete works, conference proceedings abstracts, and other reviews and articles accepted but not published were excluded.

## 3. Results

A total of 9747 references were identified through the execution of the search strategy for each database. After removing duplicate records, 7129 studies remained. The exclusion steps by title and abstract were followed, and 22 articles remained for full text reading. Of the full texts analysed qualitatively, 22 remained after applying the exclusion criteria, and we ended up with 12 articles (Fig. 1).

All articles described the results of research carried out with patients. The total number of patients involved in clinical studies was 2305. The lowest sample size found was 18 participants, and the highest was 538. One related study collected 912 urine samples; however, it did not specify the number of patients involved (Vrbík et al., 2016). Table 3 classifies the studies by author, year, design of study, chosen population

**Table 1**  
Acronym PICO.

| P | Medical-hospital devices;      |
|---|--------------------------------|
| I | Bisphenol A;                   |
| C | Different grades of exposure;  |
| O | Assessment of exposure levels. |

Acronym PICO used to direct the search strategy.

**Table 2**  
Database search strategy.

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PUBMED</b> | ((“equipment and supplies”[MeSH Terms]) OR (“Equipment[Title/Abstract] AND Supplies[Title/Abstract] OR Supplies[Title/Abstract] OR Inventor*[Title/Abstract] OR Inventory[Title/Abstract] OR “Medical Device”[Title/Abstract] OR “Medical devices”[Title/Abstract] OR Devices[Title/Abstract] OR Device [Title/Abstract] OR Equipment[Title/Abstract] OR Probe[Title/Abstract] OR Catheters[Title/Abstract] OR bioinstrumentation [Title/Abstract] OR “biological instrumentation”[Title/Abstract] OR “biomedical device”[Title/Abstract] OR “biomedical equipment”[Title/Abstract] OR “biomedical instrumentation”[Title/Abstract] OR “clinical device”[Title/Abstract] OR “clinical equipment”[Title/Abstract] OR “medical apparatus”[Title/Abstract] OR “medical apparatus”[Title/Abstract] OR “medical equipment”[Title/Abstract] OR “medical instrument”[Title/Abstract] OR “medical instrumentation”[Title/Abstract] OR “medical supplies”[Title/Abstract] OR drain[Title/Abstract] OR Tube[Title/Abstract]) AND ((bisphenol A glycidyl methacrylate”[MeSH Terms]) OR (“Bisphenol A Glycidyl Methacrylate”[Title/Abstract] OR “Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate”[Title/Abstract] OR “Methacrylate, Bisphenol A-Glycidyl”[Title/Abstract] OR “Bis(Phenol A-Glycidyl Methacrylate)”[Title/Abstract] OR “Bis-GMA[Title/Abstract] OR “Bis GMA”[Title/Abstract] OR “Bis(Phenol A-Glycidyl Methacrylate)”[Title/Abstract] OR “Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate Homopolymer”[Title/Abstract] OR “Bisphenol A Glycidyl Methacrylate Homopolymer”[Title/Abstract] OR “Bis (Phenol A-Glycidyl Methacrylate), Homopolymer”[Title/Abstract] OR “Poly(Bis-GMA)”[Title/Abstract] OR “Bis-GMA Resin”[Title/Abstract] OR “Bis GMA Resin”[Title/Abstract] OR “Bis-GMA Resins”[Title/Abstract] OR “Resin, Bis-GMA”[Title/Abstract] OR “Resins, Bis-GMA”[Title/Abstract] OR “Bisphenol A-Glycidyl Methacrylate Polymer”[Title/Abstract] OR “Bisphenol A Glycidyl Methacrylate Polymer”[Title/Abstract] OR “Bis-GMA Polymer”[Title/Abstract] OR “Bis GMA Polymer”[Title/Abstract] OR “Bis-GMA Polymers”[Title/Abstract] OR “Polymer, Bis-GMA”[Title/Abstract] OR “Polymers, Bis-GMA”[Title/Abstract] OR “Concise Enamel Bond”[Title/Abstract] OR “Bond, Concise Enamel”[Title/Abstract] OR “Enamel Bond, Concise”[Title/Abstract] OR “Concise Enamel Bond System”[Title/Abstract] OR “Concise Resin”[Title/Abstract] OR “Concise Resins”[Title/Abstract] OR “Resin, Concise”[Title/Abstract] OR “Resins, Concise”[Title/Abstract] OR “Concise Composite Resin”[Title/Abstract] OR “Composite Resin, Concise”[Title/Abstract] OR “Composite Resins, Concise”[Title/Abstract] OR “Concise Composite Resins”[Title/Abstract] OR “Resin, Concise Composite”[Title/Abstract] OR “Resins, Concise Composite”[Title/Abstract] OR “Concise White Sealant”[Title/Abstract] OR “Silux [Title/Abstract] OR Delton[Title/Abstract] OR “Kerr Pit[Title/Abstract] AND Fissure Sealant”[Title/Abstract] OR “Kerr Sealer”[Title/Abstract] OR “Nuva-Seal”[Title/Abstract] OR “Nuva Seal”[Title/Abstract] OR “Panavia Opaque”[Title/Abstract] OR “Opaque, Panavia”[Title/Abstract] OR Retroplast[Title/Abstract] OR Adaptic[Title/Abstract] OR “Conclude Resin”[Title/Abstract] OR “Resin, Conclude”[Title/Abstract] OR “Conclude Composite Resin”[Title/Abstract] OR “Composite Resin, Conclude”[Title/Abstract] OR “Resin, Conclude Composite”[Title/Abstract] OR “bisphenol A”[Title/Abstract] OR BPA[Title/Abstract])) |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

or chosen analytes, sample number, age group, sample collection times, vehicle of exposure to BPA, form of analysis and results.

### 3.1. Available literature

After selection using the PRISMA flowchart, every article found in the qualitative synthesis of the bibliographic search was considered eligible for analysis. In Table 3, the studies were classified according to author/year, study design, patient/analyse/sample (n), mean age of participants, sample collection location/times, display devices, methods and findings.

### 3.2. Eligible patient groups

Among the 12 studies included, there were six types of patient

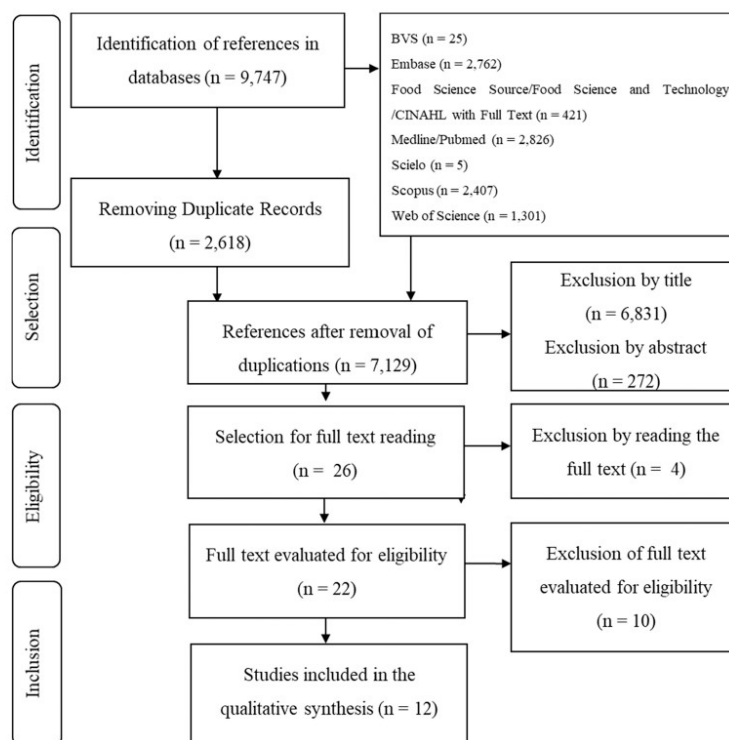


Fig. 1. PRISMA flowchart\*. Flowchart to systematic review.

Adapted from Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses (PRISMA).

groups: three studies analysed infant samples (Calafat et al., 2009; Duty et al., 2013; Gaynor et al., 2019), one study analysed samples of children and teenagers with chronic kidney disease (CKD) (Malits et al., 2018), four of adult patients on haemodialysis therapy (Shen et al., 2015; Bosch-Panadero et al., 2016; Mas et al., 2018; Krieter et al., 2013) and one study of diabetic patients on haemodialysis therapy (Turgut et al., 2016). One study analysed samples from adults in an intensive care unit (ICU) (Huygh et al., 2015). One study analysed samples from parturient patients (Vandentorren et al., 2011), and another study did not specify the characteristics of its analysis population (Vrbík et al., 2016). These data can be seen in Table 3.

### 3.3. Exposure time

Pertaining to the exposure period of the patients to medical-hospital devices, one article reported the collection of samples after an exposure time ranging from one to three days (Calafat et al., 2009), one article established the time of two days (Huygh et al., 2015) and another article had an exposure time of three days (Duty et al., 2013). Two haemodialysis studies exposed adult patients for six and three months (Mas et al., 2018; Bosch-Panadero et al., 2016), one haemodialysis study exposed adult patients for four weeks (Krieter et al., 2013) and another study performed collection after three hours of exposure (Yue Shen et al., 2019). One study collected samples over 24 h but did not report the exposure time of its population (Vrbík et al., 2016). Another study reported an exposure time of four hours (Turgut et al., 2016). One study reported an exposure time of  $80.1 \pm 18.6$  min (Gaynor et al., 2019), and

the other two studies did not report exposure time (Vandentorren et al., 2011; Malits et al., 2018). These data can be seen in Table 4.

### 3.4. Increased BPA level after exposure

Calafat et al. (2009) observed a positive correlation ( $r = 0.86$ ) between free and conjugated BPA in the urine of infants. The mean concentrations of free and conjugated BPA were  $1.7 \mu\text{g/l}$  and  $28.6 \mu\text{g/l}$ , respectively. The authors also observed a significant difference between concentrations of BPA for infants based on gestational age (younger infants:  $242 \mu\text{g/l}$ ; older infants:  $29 \mu\text{g/l}$ ; Kruskal–Wallis  $p$  value = 0.06). Three studies reported a positive correlation between the increase in BPA and the higher number of samples collected per patient (Calafat et al., 2009; Huygh et al., 2015; Duty et al., 2013).

Duty et al. (2013) observed a positive correlation between the increase in the number of invasive medical devices used and the increase in BPA levels in the patient's urine; however, it was not statistically significant for the groups "low-intensity medical device use" and "high-intensity medical device use" ( $13.2 \mu\text{g/l}$  and  $18.5 \mu\text{g/l}$ , respectively,  $p = 0.13$ ). Nevertheless, when the authors analysed the number of medical devices used, an important difference was observed between the "0–3 medical devices group" compared to the "4 or more medical devices group" ( $13.9 \mu\text{g/l}$  and  $36.6 \mu\text{g/l}$ , respectively,  $p = 0.01$ ).

Furthermore, Duty et al. (2013) analysed exposure to BPA through medical devices and found an important level of BPA in patients who used nasogastric tubes (using =  $23 \mu\text{g/l}$  and not using =  $9 \mu\text{g/l}$ ,  $p = 0.003$ ). Additionally, they did not find significant differences

**Table 3**  
Classification of included studies.

| Devices                                                                                                                                            | Author / Year               | Study design                       | Patients (n)                          | Middle age                      | Kind of sample                 | BPA positively related to other endocrine disruptors | Sample Collection Location / Times of collection                                                                   | Methods                 | Findings                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bottle-feeding, nasogastric tube, nasal tube for oxygen, vascular catheter, tracheal tube, chest tube and cardiopulmonary bypass used by children. | Calafat et al. (2009).      | Cross-sectional                    | 41 infants                            | ≤ 44 weeks                      | Urine                          | Yes                                                  | Neonatal Intensive Care Unit                                                                                       | HPLC                    | "Infants can be exposed to endocrine disruptors and their toxicity at levels higher than those reported for the general population."                                                             |
|                                                                                                                                                    | Duty et al. (2013).         | Cross-sectional                    | 55 newborns                           | 34 weeks (range, 27 – 40 weeks) | Urine, breast milk and formula | No                                                   | Neonatal Intensive Care Unit                                                                                       | HPLC-MS/MS              | "Urinary BPA concentrations increased with the use of medical devices."                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                    | Gaynor et al. 2018.         | Cross-sectional                    | 18 infants                            | 5±4 days                        | Urine                          | Yes                                                  | Surgical center / 1 collection before and one after surgery.                                                       | HPLC                    | "There is considerable perioperative exposure of neonates to BPA during cardiac operations using CPB. Infant concentrations of BPA were higher than maternal concentrations."                    |
| Venous catheter, tracheal tube, chest tube, nasogastric tube, used by adult patients.                                                              | Huygh et al. (2015).        | Cross-sectional                    | 23 adult patients                     | 56,8 years                      | Urine and Blood                | Yes                                                  | Intensive Care Unit / 1 preoperative collection + 1 collection for each day of ICU stay                            | LC-ESI-MS/MS            | "It reports high levels of BPA in the serum and urine of humans in continuous exposure to plastic devices during the period of biomonitoring in the ICU."                                        |
|                                                                                                                                                    | Vrbík et al. (2016).        | Cross-sectional                    | 912 urine samples. 198 serum samples. | Uninformed                      | Urine and Blood                | Yes                                                  | Urine collected within 24 h (does not mention the exposure time of patients).                                      | HPLC-MS/MS and CG-MS/MS | "BPA were above the established limit. In the case of urine, more than 50 % of the analysis results were above the established limit."                                                           |
| Dialysis filters                                                                                                                                   | Krieter et al. (2013)       | Prospective, randomized, crossover | 152 adult patients                    | 69.7±12.6 years                 | Blood                          | No                                                   | One collection before the start of the first hemodialysis in the study and the other collection after 4 weeks      | High sensitivity ELISA  | "The very high BPA levels in this population put the controversial debate about potential hazards of low-dose consequences of BPA in the general population into perspective."                   |
|                                                                                                                                                    | Bosch-Panadero et al. 2015. | Cross-sectional                    | 69 adult patients                     | Uninformed                      | Blood                          | No                                                   | Were collected a baseline sampling/ a new sampling at the end of 3 months/ and new sampling at the end of 6 months | High sensitivity ELISA  | "Hemodialysis patients have higher blood levels of BPA than controls. Dialyzers with membranes containing BPA increase serum BPA levels over 3 months and also after each hemodialysis session." |
|                                                                                                                                                    | Turgut et al. (2016).       | Cross-sectional                    | 47 adult patients                     | 50±16 years                     | Blood                          | No                                                   | Before and after HD session                                                                                        | HPLC                    | "Were demonstrated significantly rising serum BPA levels in hemodialysis patients after a                                                                                                        |

(continued on next page)

Table 3 (continued)

| Devices                     | Author / Year               | Study design       | Patients (n)                       | Middle age | Kind of sample | BPA positively related to other endocrine disruptors | Sample Collection Location / Times of collection                              | Methods                | Findings                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|------------|----------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | Mas et al. (2018).          | Cross-sectional    | 72 adult patients                  | Uninformed | Blood          | No                                                   | At the end of 3 months / At the end of 6 months                               | High sensitivity ELISA | single hemodialysis session. Were observed significantly higher predialysis serum BPA levels in patients with diabetes mellitus." "For patients on BPA-containing dialyzers, a switch to a non-BPA dialyzer was associated with a decrease in plasma BPA levels that were not seen in patients switched to BPA-containing dialyzers." |
|                             | Shen et al. (2019).         | Cross-sectional    | 124 adult patients                 | 63 years   | Blood          | Yes                                                  | Only 1 collection from each group (Control, severe CKD, moderate CKD, HD, PD) | HPLC                   | "Hemodialysis patients have higher levels of BPA than those on Peritoneal Dialysis. The choice of dialysis filters can affect serum levels of this endocrine disruptor."                                                                                                                                                              |
| Unspecified medical devices | Vandentorren et al. (2011). | Cross-sectional    | 258 urine samples from parturients | Uninformed | Urine          | Yes                                                  | In the obstetric center                                                       | LC-MS/MS               | "The results suggest that BPA contamination can occur both through catheterization and through urinary catheters during biomonitoring at delivery."                                                                                                                                                                                   |
|                             | Malits et al. (2018).       | Prospective cohort | 538 children and teenagers         | 1–17 years | Urine          | No                                                   | In the baseline study visit                                                   | Nm                     | "The results show that urinary excretion of BPA is lower than in the general population."                                                                                                                                                                                                                                             |

BPA: Bisphenol A. CG-MS/MS: Gas Chromatography with Mass Spectrometry. LC-MS/MS: Liquid Chromatography with tandem mass spectrometry. LC-ESI-MS/MS: Liquid Chromatography Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometric. HPLC: High Performance Liquid Chromatography. HPLC-MS/MS: High performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay. CKD: chronic kidney disease. HD: hemodialysis. PD: Peritoneal dialysis. ICU: Intensive Care Unit. CPB: cardiopulmonary bypass. Nm: Not mentioned.

between urinary concentrations before and after feeding breast milk (before = 21.8 µg/l and after = 21.7 µg/l,  $p$  = not mentioned) and formula (before = 13.4 µg/l and after = 15.4 µg/l,  $p$  = not mentioned).

Vandentorren et al. (2011) reported a high free BPA level in women having caesarean/forceps delivery when compared to women having natural delivery (0.7 µg/l and 0.3 µg/l, respectively,  $p$  = 0.036). Additionally, the authors reported that the total BPA concentration found in all parturient women was 2.5 µg/l, and the free BPA concentration was 0.4 µg/l.

Gaynor et al. (2019) did not observe significant differences for BPA concentrations in the pre- and postoperative periods of infants with congenital heart defects who passed for cardiopulmonary bypass (pre-exposure=9.8 µg/l and postexposure=13.9 µg/l,  $p$  = 0.193). Huygh et al. (2015) reported a nonsignificant difference in BPA levels between patients in the control group and the ICU group (1.2 µg/l and 1.3 µg/l, respectively, with  $p$  = 0.278). Furthermore, the authors compare the ICU group with the patients in the Continuous Veno-Venous Haemofiltration (CVVH), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and CVVH+ECMO groups. They observed an important difference between

the ICU group and patients in the CVVH+ECMO group (1.3 µg/l and 122 µg/l, respectively,  $p$  < 0.001). Indeed, among the other groups, the difference in BPA levels was less pronounced (CVVH= 3.9 µg/l,  $p$  = 0.228 and ECMO= 11.2 µg/l,  $p$  = 0.313).

Shen et al. (2019) observed an increase in serum BPA levels in four analysis groups: severe renal injury group (CKD stage 4), 14.3 ng/ml; haemodialysis group (HD), 1.01 ng/ml; moderate renal injury group (CKD stage 3), 2.79 ng/ml ( $p$  < 0.05); and peritoneal dialysis (PD) group, 1.01 ng/ml ( $p$  < 0.05). However, no results from control groups are reported.

Additionally, Krieter et al. (2013) identified higher levels of BPA in patients with severely impaired renal function. Patients in CKD stage 5 (nondialysis) and 5D (maintenance dialysis) had blood BPA levels that were more expressively elevated ( $1.6 \pm 1.8$  ng/ml,  $p$  < 0.05 and  $10.0 \pm 6.6$  ng/ml,  $p$  < 0.001, respectively). CKD stages 3 and 4 groups (both nondialysis) had similar results ( $0.7 \pm 1.0$  ng/ml and  $0.7 \pm 0.7$  ng/ml, respectively). CKD stages 2 and 1 groups (both nondialysis) had BPA levels below the detection limit of 0.2 ng/ml, similar to the control group. Additionally, the authors did not find a difference between

**Table 4**  
Main conclusions of clinical studies.

| Article                    | Country | Exposure time                         | Type of sample                       | Mean concentration of BPA ng/ml                                                                    |                     | Before exposure | After exposure     |                   | % of exposure | P value pre vs post exposure                                                               |
|----------------------------|---------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|--------------------|-------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Calafat et al. (2009)      | USA     | At least 3 days                       | Urine                                | BPA concentrations for infants based on gestational age (25–27 weeks= younger; 28–34 weeks= older) |                     | Nm              | Younger: 242 µg/l  | Older: 29 µg/l    | Nm            | Kruskal-Wallis p-value= 0.06                                                               |
|                            |         |                                       |                                      | Mean BPA Concentrations                                                                            | Total BPA Free BPA  | Nm              | 30.3 µg/l          |                   | Nm            | Spearman correlation between total and free BPA in urinary samples. $r = 0.86$ $p = 0.036$ |
|                            |         |                                       |                                      |                                                                                                    |                     | Nm              | 1.8 µg/l           |                   | Nm            |                                                                                            |
| Vandentorren et al. (2011) | France  | Unmeasurable                          | Urine                                | Women having natural delivery                                                                      |                     | Nm              | Free BPA 0.3       |                   | Nm            |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Women having caesarean/Forceps delivery                                                            |                     | Nm              | Free BPA 0.7       |                   | Nm            |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | All parturient women                                                                               |                     | Nm              | Total BPA 2.5 µg/l | Free BPA 0.4 µg/l | Nm            | Nm                                                                                         |
| Duty et al. (2013)         | USA     | At least 3 days                       | Concentration in nutritional samples | Total BPA                                                                                          | Breast Milk Formula | Nm              | 1.1 µg/L           |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      | Free BPA                                                                                           | Breast Milk Formula |                 | <LOD               |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Percent free BPA                                                                                   | Breast Milk Formula |                 | 0.4                |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       | Urine                                | Urinary concentrations before and after feeding                                                    | Breast Milk Formula | 21.8 µg/l       | 21.7 µg/l          |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      |                                                                                                    | Breast Milk Formula | 13.4 µg/l       | 15.4 µg/l          |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      | Low-intensity medical device use group                                                             |                     | Nm              | 13.2 µg/l          |                   | Nm            | p value for difference between low and high= 13                                            |
|                            |         |                                       |                                      | High-intensity medical device use group                                                            |                     | Nm              | 18.5 µg/l          |                   | Nm            |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Medical device                                                                                     |                     | Used            | Not used           |                   | –             |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Use of 4 or more medical devices                                                                   |                     | 36.6 µg/l       | 13.9 µg/l          |                   | Nm            | P value 0.02                                                                               |
|                            |         |                                       |                                      | x Use of 0–3 medical devices                                                                       |                     |                 |                    |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Nasal Cannula                                                                                      |                     | 40 µg/l         | 26 µg/l            |                   | Nm            | 0.024                                                                                      |
|                            |         |                                       |                                      | CPAP                                                                                               |                     | 38 µg/l         | 13 µg/l            |                   | Nm            | 0.034                                                                                      |
|                            |         |                                       |                                      | Ventilator                                                                                         |                     | 17 µg/l         | 31 µg/l            |                   | Nm            | 0.5                                                                                        |
|                            |         |                                       |                                      | Peripheral venous access                                                                           |                     | 18 µg/l         | 12 µg/l            |                   | Nm            | 0.55                                                                                       |
| Krieter et al. (2013)      | Germany | 4 weeks of thrice-weekly hemodialysis | Blood                                | Central venous access                                                                              |                     | 17 µg/l         | 39 µg/l            |                   | Nm            | 0.54                                                                                       |
|                            |         |                                       |                                      | Nasogastric tube                                                                                   |                     | 23 µg/l         | 9 µg/l             |                   | Nm            | 0.003                                                                                      |
|                            |         |                                       |                                      | Control Group                                                                                      |                     |                 |                    |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      | Below the detection limit of 0.2 ng/ml                                                             |                     |                 |                    |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Below the detection limit of 0.2 ng/ml                                                             |                     |                 |                    |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Below the detection limit of 0.2 ng/ml                                                             |                     |                 |                    |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | Below the detection limit of 0.2 ng/ml                                                             |                     |                 |                    |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      | CKD stage 1                                                                                        |                     |                 |                    |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      | CKD stage 2                                                                                        |                     |                 |                    |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      | CKD stage 3                                                                                        |                     | Nm              | 0.7 ± 1.0 ng/ml    |                   | Nm            | p < 0.01                                                                                   |
| Huygh et al. (2015)        | Belgium | Between 3 and 4 days                  | Urine                                | Control                                                                                            |                     | 1.2 µg/l        | Nm                 |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      | ICU                                                                                                |                     | Nm              | 1.3 µg/l           |                   | Nm            | p = 0.278                                                                                  |
|                            |         |                                       |                                      | CVVH                                                                                               |                     | Nm              | 3.9 µg/l           |                   | Nm            | p = 0.228                                                                                  |
|                            |         |                                       | Blood                                | ECMO                                                                                               |                     | Nm              | 11.2 µg/l          |                   | Nm            | p = 0.313                                                                                  |
|                            |         |                                       |                                      | CVVH+ECMO                                                                                          |                     | Nm              | 122 µg/l           |                   | Nm            | p = 0.001                                                                                  |
|                            |         |                                       |                                      | Control                                                                                            |                     | 0.043           | Nm                 |                   | Nm            | Nm                                                                                         |
|                            |         |                                       |                                      | ICU                                                                                                |                     | Nm              | 2.9 µg/l           |                   | Nm            | p < 0.001                                                                                  |
|                            |         |                                       |                                      | CVVH                                                                                               |                     | Nm              | 0.7 µg/l           |                   | Nm            | p = 0.001                                                                                  |
|                            |         |                                       |                                      | ECMO                                                                                               |                     | Nm              | 28.4 µg/l          |                   | Nm            | p = 0.131                                                                                  |
|                            |         |                                       |                                      | CVVH+ECMO                                                                                          |                     | Nm              | 14.7 µg/l          |                   | Nm            | p = 0.001                                                                                  |
|                            | Spain   |                                       | Blood                                | PS                                                                                                 |                     | 46.3 ng/ml      | 78.4 ng/ml         |                   | (+) 68 %      | p = 0.05                                                                                   |
|                            |         |                                       |                                      |                                                                                                    |                     |                 |                    |                   |               |                                                                                            |
|                            |         |                                       |                                      |                                                                                                    |                     |                 |                    |                   |               |                                                                                            |

(continued on next page)

Table 4 (continued)

| Article                           | Country        | Exposure time                               | Type of sample  | Mean concentration of BPA ng/ml                                     | Before exposure  | After exposure     | % of exposure | P value pre vs post exposure |
|-----------------------------------|----------------|---------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------|------------------|--------------------|---------------|------------------------------|
| <b>Bosch-Panadero et al. 2015</b> |                | Single hemodialysis session                 |                 |                                                                     |                  |                    |               |                              |
|                                   |                | 3 months PS                                 |                 | PS X PN                                                             | 48.8 ng/ml       | 69.1 ng/ml         | (+) 44 %      | p < 0.05                     |
|                                   |                | 3 months PN                                 |                 | PN X PS                                                             | 70.6 ng/ml       | 47.1 ng/ml         | (-) 33 %      | p < 0.05                     |
| <b>Vrbík et al. (2016)</b>        | Czech Republic | Nm                                          | Urine and Blood | Values in blood serum > LOQ [ % ]                                   | LOQ = 2.6 µg/l   | Nm                 | (+) 36.9 %    | Nm                           |
|                                   |                |                                             |                 | Values in urine > LOQ [ % ]                                         | LOQ = 2.6 µg/l   | Nm                 | (+) 48.6 %    | Nm                           |
| <b>Turgut et al. (2016)</b>       | Turkey         | 4 h 3 times a week                          | Blood           | (Predialysis X Postdialysis)                                        | 4.06 µg/l        | 5.57 µg/l          | Nm            | p < 0.0001                   |
|                                   |                |                                             |                 | (Predialysis diabetic patients X Predialysis non-diabetic patients) | 4.4 µg/l         | 3.9 µg/l           | Nm            | p = 0.025                    |
| <b>Mas et al. (2018)</b>          | Spain          | –                                           | Blood           | Control                                                             | 2 ng/ml          | Nm                 | Nm            | Nm                           |
|                                   |                | Predialysis serum BPA levels after 3 months |                 | PN                                                                  | 11.42 ng/ml      | 7.23 ng/ml         | Nm            | p < 0.01                     |
|                                   |                |                                             |                 | PS                                                                  | 11.14 ng/ml      | 11.86 ng/ml        | Nm            | Nm                           |
|                                   |                | Single OL-HDF session                       |                 | PN X PS                                                             | 8.98 ng/ml       | 8.43 ng/ml         | Nm            | Nm                           |
|                                   |                | 6 months PN / 3 months PS                   |                 | PS X PN                                                             | 23.42 ng/ml      | 6.44 ng/ml         | (-) 72 %      | p < 0.01                     |
|                                   |                | 6 months PS / 3 months PN                   |                 | PN X PS                                                             | 8.98 ng/ml       | 11.14 ng/ml        | Nm            | Nm                           |
|                                   |                |                                             |                 | PS X PN                                                             | 23.42 ng/ml      | 11.42 ng/ml        | (-) 51 %      | p < 0.01                     |
| <b>Gaynor et al. 2018</b>         | USA            | 80.1 ± 18.6 min                             | Urine           | Infants                                                             | Pre-op: 9.8 µg/l | Post-op: 13.9 µg/l | Nm            | p = 0.193                    |
| <b>Malits et al. (2018)</b>       | EUA            | Nm                                          | Urine           | CKiD Group                                                          | Nm               | 0.69 ng/ml         | Nm            | Nm                           |
| <b>Shen et al. (2019)</b>         | China          | 3 h                                         | Blood           | Control                                                             | Nm               | Nm                 | Nm            | Nm                           |
|                                   |                |                                             |                 | Moderate Renal Injury Group                                         | Nm               | 2.79 ng/ml         | Nm            | p < 0.05                     |
|                                   |                |                                             |                 | Severe Renal Injury Group                                           | Nm               | 14.3 ng/ml         | Nm            | Nm                           |
|                                   |                |                                             |                 | HD Group                                                            | Nm               | 1.01 ng/ml         | Nm            | Nm                           |
|                                   |                |                                             |                 | PD Group                                                            | Nm               | 1.01 ng/ml         | Nm            | p < 0.05                     |

CKD: chronic kidney disease. CKiD: chronic kidney disease in children. CPAP: continuous positive airway pressure. HD: hemodialysis. PD: peritoneal dialysis. PN: polynephron. PS: polysulfone. ICU: intensive care unit. PE: plasma exchange. CVVH: continuous veno-venous hemofiltration. CVVHDF: continuous venovenous hemodiafiltration. ECMO: extracorporeal membrane oxygenation. Nm: not mentioned.

patients using polysulfone (PS) or polyethersulfone dialysis membranes (9.1 and 11.9 ng/ml, respectively, the p value was not mentioned). Furthermore, the research described the BPA comparison between smokers (4 ± 0.7 vs. 4.2 ± 0.2, p = 0.501) and nonsmokers (5.5 ± 1.2 vs. 5.9 ± 0.8, p = 0.117) a between prehemodialysis and post-hemodialysis patients.

Bosch-Panadero et al. (2016) compared the use of two different dialysis membranes alternating the groups after three months. The study showed that mean BPA levels increased 44 % after three months of continuous use of the PS dialysis membrane (48.8 ± 6.8–69.1 ± 10.1 ng/ml), and serum BPA decreased by 33 % after three months of polynephron PN dialysis membrane use (70.6 ± 8.4–47.1 ± 7.5 ng/ml, p < 0.05). Additionally, the authors demonstrated an increase of 68 % in BPA levels after a single haemodialysis session with a PS membrane (46.3 ng/ml to 78.4 ng/ml, p = 0.05).

Another study reported a nonsignificant increase in serum BPA levels after changing the dialysis membrane from PN to PS (8.98 ± 7.88–11.14 ± 15.98 ng/ml) and a 51 % decrease in BPA levels after changing from PS to PN (23.42 ± 20.88–11.42 ± 12.38 ng/ml, p < 0.01) (Mas et al., 2018). Furthermore, after a single online haemodiafiltration (OL-HDF) session, they observed a decrease of 72 % in BPA levels after switching the haemodialysis membranes from PS to PN (23.42 ng/ml to 6.44 ng/ml, p < 0.01). Additionally, after three months of using PN membranes, the BPA level of BPA decreased from 11.42 ng/ml to 7.23 ng/ml, p < 0.01. The patients using PS membranes did not exhibit a difference (from 11.14 ng/ml to 11.86 ng/ml).

The study by Vrbík et al. (2016) reported the presence of BPA with reference to the limit of quantification (LOQ) of 2.6 µg/l. BPA was 48.6 % > LOQ in urine and 36.9 % > LOQ in blood serum. In addition, according to Turgut et al. (2016), after a single dialysis session, there was a significant increase in serum BPA levels (predialysis = 4.06 ± 0.73 and

postdialysis = 5.57 ± 1.2, p < 0.0001). Additionally, the authors observed no difference in BPA levels between predialysis diabetic patients and predialysis nondiabetic patients (4.4 µg/l and 3.9 µg/l, respectively, p = 0.025) (Turgut et al., 2016a). Moreover, according to Malits et al. (2018), the urinary levels of children and adolescents with CKD had an average BPA concentration of 0.69 ng/ml, lower than that found in a report by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the general population (Centers for Disease Control and Prevention, 2019). The data cited are summarized in Table 4.

### 3.5. Relationship of BPA with patient's health status and outcomes

Two studies related the increase or decrease in BPA levels to worsening or improving the patient's health status. Shen et al. (2019) associated the exposure of CKD patients to BPA with a lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) when compared to the control group (42.3 ml/min/m<sup>2</sup> and 92.76 ml/min/m<sup>2</sup>, respectively, p < 0.001). This indicates that patients diagnosed with CKD have a positive correlation between worsening renal function and exposure to BPA. However, Malits et al. (2018) did not observe a relationship between exposure to BPA and a decrease in eGFR. Shen et al. (2019) also reported a statistically significant correlation between exposure to BPA and decreased haemoglobin (p < 0.001). In fact, Macczak et al. (2016) noted that BPA induces erythrocyte apoptosis in vitro, which can induce anaemia. Additionally, Krieter et al. (2013) observed a correlation between an increase in BPA levels in plasma, a decrease in eGFR and a decrease in 24-h urine excretion.

### 3.6. Analytical methods

Regarding the analytical methods used, four articles used high-

performance liquid chromatography (HPLC) (Calafat et al., 2009; Gaynor et al., 2018; Shen et al., 2019; Turgut et al., 2016), three used high-sensitivity enzyme immunoassay (high-sensitivity ELISA) (Krieter et al., 2013; Mas et al., 2018; Bosch-Panadero et al., 2016) and the remaining studies used liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) (Vandentorren et al., 2011), liquid chromatography with tandem mass spectrometry (HPLC-MS/MS) (Duty et al., 2013), and liquid chromatography with electrospray ionization and mass spectrometry (LC-ESI-MS/MS) (Huygh et al., 2015). A single study used two analytical methods: liquid chromatography with tandem mass spectrometry and gas chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS/MS and CG-MS/MS) (Vrbik et al., 2016). One study did not report the analytical method used (Malits et al., 2018). The data cited are summarized in Table 3.

### 3.7. Risk of bias

The assessment of the risk of bias and the quality of scientific evidence was performed using the Newcastle–Ottawa scale, as it is intended to assess cohort and case–control studies in the context of a systematic review (Brazilian Health Ministry, 2014). Each item is equivalent to one point, and the comparability aspect can be worth up to two points. The maximum possible score achieved by a study is nine points, and the minimum is zero. The more points a study accumulates, the higher the quality of evidence (Table 5).

The results of this review consisted only of observational studies characterized as a cross-sectional cohort, with a low score on the Newcastle–Ottawa scale and thus considered to have low evidence. None of the articles developed a methodology to adjust for confounding factors, variables that correlated with exposure and the outcome of interest. In the present review, such factors were related to the consumption of canned foods, habits related to the daily use of plastic objects, and health comorbidities.

## 4. Discussion

This is the first systematic review of patient exposure to BPA through medical-hospital devices. We identified that exposure to BPA is increased after the use of medical-hospital devices. For chronic renal patients, there was a positive association between plasma BPA and disease severity. It is possible to observe that only four papers showed data about free BPA levels (Calafat et al., 2009; Duty et al., 2013; Vandentorren et al., 2011). Other papers considered that both BPA forms, free and conjugated, must be taken into account in the evaluation of the real oestrogenic potential of BPA (Arbuckle et al., 2015; Volkel et al., 2011; Zhang et al., 2014) because, despite free BPA having the highest oestrogenic activity, conjugated BPA also contributes to the total activity, despite having lower oestrogenic activity (Shimizu et al., 2002; Chao et al., 2021).

In general, an increase in the serum and urinary concentrations of BPA was observed after patient exposure to medical-hospital devices. However, in some studies, these levels were not significant when compared to levels before the exposure, and confounding factors in the data were also identified due to the material used for sample collection and the lack of clarification as to the time of collection. As this is an issue with few clinical studies, the lack of standards for obtaining samples and the possibility of contaminants in the devices used for the collection are elements that make the predictive assessment of BPA levels difficult.

The problem arising from the use of different devices to collect urine samples from patients can be exemplified by some studies. Gaynor et al. (2018) reported the collection of urine from a Foley catheter plastic bag of unspecified composition (Yamamoto et al., 2016). Calafat et al. (2009) collected urine samples from "cotton gauze placed in the infant's diaper or from cotton filling the diaper". This study did not mention if a test evaluating diaper material was conducted. As already described in the literature, medical devices are often produced with plastics that contain BPA and/or its analogues, and these have the ability to leach

**Table 5**  
Newcastle–Ottawa scale (Hartling et al., 2012).

| Article                    | Selection                                |                                     |                           |                                                                          | Comparability | Outcome               |                                                 |                                  | – |
|----------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|---|
|                            | Representativeness of the exposed cohort | Selection of the non-exposed cohort | Ascertainment of exposure | Demonstration that outcome of interest was not present at start of study |               | Assessment of outcome | Was follow-up long enough for outcomes to occur | Adequacy of follow up of cohorts |   |
| Calafat et al. (2009)      | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | –                                               | –                                | 2 |
| Vandentorren et al. (2011) | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | –                                               | –                                | 2 |
| Duty et al. (2013)         | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | *                                               | –                                | 2 |
| Krieter et al. (2013)      | –                                        | *                                   | *                         | –                                                                        | **            | *                     | *                                               | –                                | 6 |
| Huygh et al. (2015)        | –                                        | *                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | –                                               | –                                | 3 |
| Bosch-Panadero et al. 2015 | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | *                                               | –                                | 3 |
| Turgut et al. (2016)       | –                                        | *                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | *                                               | –                                | 4 |
| Vrbik et al. (2016)        | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | *                                               | –                                | 3 |
| Mas et al. (2018)          | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | *                                               | –                                | 3 |
| Gaynor et al. 2018         | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | –                                               | –                                | 2 |
| Malits et al. (2018)       | –                                        | –                                   | *                         | –                                                                        | –             | *                     | –                                               | –                                | 2 |
| Shen et al. (2019)         | –                                        | *                                   | *                         | –                                                                        | **            | *                     | *                                               | –                                | 6 |

Risk of bias evaluation: each article can receive one point on each topic "selection" and "outcome". In the criteria "comparability" can receive one or two points.

into the human body (Chao et al., 2018). Thus, without complete knowledge about the device composition, it is difficult to relate BPA effects to other device component effects.

Another group of studies reviewed here pertains to patients with chronic kidney diseases who show higher blood BPA levels due to the use of plastic devices in HD patients, especially those with severe CKD with a progressive decrease in renal function that also reduces the urinary elimination of BPA. This has already been observed by Turgut et al. (2016), who reported higher levels of BPA in patients on haemodialysis therapy, as noted by four other studies (Krieter et al., 2013; Mas et al., 2018; Bosch-Panadero et al., 2016; Yue Shen et al., 2019). However, a study with 538 children and teenagers with CKD found low urinary BPA levels (Malits et al., 2018). Additionally, Malits et al. (2018) suggested that the lower blood BPA levels in children and teenagers may be related to glomerular hyperfiltration. It is suggested that there is an increase in eGFR after exposure of rats to BPA, according to evidence that observes the induction of apoptosis of renal podocytes that constitute the glomerular filtration barrier (Olea-Herrero et al., 2014). It is possible that patients from the Malits et al. (2018) study are less critical than the other studies that showed a positive correlation between BPA blood levels and worsening of the disease, or that BPA in children can impair the glomerular filtration barrier, unlike in adult individuals.

There was no association between BPA levels and laboratory findings for most of the studies. However, Shen et al. (2019) found an inverse relationship between BPA and haemoglobin ( $p < 0.001$ ). In a study with male rats, low haematocrit and low red blood cells were observed after BPA exposure (150 mg/kg body weight) by gavage for four weeks (Ulutaş et al., 2011). Moselhy et al. (2015) also observed a decrease in red blood cells, haemoglobin and packed cell volume after exposure to BPA (125 and 250 mg/kg of body weight) by gavage for seventy consecutive days in male rats (Moselhy et al., 2015). However, such values are much higher compared to the values to which humans are exposed; for example, patients have shown BPA intakes from 0.00037 mg/kg/day (Teegarden & Hanson-Drury, 2013) to 0.048 mg/day (Thomson et al., 2003; Vandenberg et al., 2007). Thus, more experimental and clinical studies that are comparable are needed to clarify these mechanisms, not only regarding the dosage but also in exposure time. Despite these limitations, BPA seems to be a risk for hematological parameters.

BPA levels were also positively related to the presence of other endocrine disruptors, such as BPB, BPF, BPS, DEHP and other phthalates, as mentioned in Table 6 (Calafat et al., 2009; Gaynor et al., 2018; Huygh et al., 2015; Malits et al., 2018; Shen et al., 2019; Vandentorren et al., 2011; Vrbík et al., 2016). The literature shows that BPS has more potent steroidogenic activity than BPA, stimulating increasing levels of progesterone (Huang et al., 2020; Rowdhwil and Chen, 2018). Phthalates are related to increased susceptibility to prostate cancer and lower testosterone production (Frederiksen et al., 2007; Radke et al., 2018). No adjustment for confounding factors related to reproductive issues was addressed by the studies included here.

Another relevant factor is the analytical methods used by the studies. The articles that reported the most significant results related to the increase in serum BPA levels after haemodialysis used ELISAs (Bosch-Panadero et al., 2016; Mas et al., 2018). Studies report that ELISA is not considered an adequate way to measure BPA in human samples due to the nonspecific recognition of anti-BPA antibodies and because it is easily affected by irregular noise, such as matrix effects (Fukata, 2006; Sajiki et al., 2008).

It is important to note that there is no exposure limit established by the FDA (Baid et al., 2014; U.S. Food and Drug Administration, 2008) for parenteral and airway exposure to BPA. In fact, contribution to assess the risk of exposure to BPA through medical devices is related to ingestion exposure levels, because exposure through medical devices is estimated by leakage of BPA from PVC, according to the European Union (European Commission, 2015; SCENIHR, 2015; Scientific Committees, 2014). Ayar et al. (2021), one of two recently published studies about

**Table 6**  
Endocrine disruptors related.

| Display Devices                                                                                                                                    | Author / Year                                                                                                               | Endocrine disruptors related                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bottle-feeding, nasogastric tube, nasal tube for oxygen, vascular catheter, tracheal tube, chest tube and cardiopulmonary bypass used by children. | Calafat et al. (2009).<br>Duty et al. (2013).<br>Gaynor et al. 2018.                                                        | di(2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites.<br>Nm<br>di(2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Venous catheter, tracheal tube, chest tube, nasogastric tube, used by adult patients.                                                              | Huygh et al. (2015).<br>Vrbík et al. (2016).                                                                                | di(2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites.<br>di(2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Dialysis filters                                                                                                                                   | Krieter et al. (2013).<br>Bosch-Panadero et al. 2015.<br>Turgut et al. (2016).<br>Mas et al. (2018).<br>Shen et al. (2019). | Nm<br>Nm<br>Nm<br>BPB, BPS and BPS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Unspecified medical devices                                                                                                                        | Vandentorren et al. (2011).<br>Malits et al. (2018).                                                                        | di(2-ethylhexyl) phthalate and its metabolites.<br>Phthalic Acid (PA),<br>Monomethylphthalate (MMP),<br>Monoethylphthalate (MEP),<br>Mono-n-butylphthalate (MBP),<br>Mono-isobutylphthalate (MiBP), Monobenzyl phthalate (MBZP), Mono(3-carboxypropyl) phthalate, (MCP), HMW Mono-(7-carboxy-n-heptyl) phthalate, (MCHPP), Mono-(2-ethyl-5-carboxypentyl), phthalate (MECPP), Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl), phthalate (MEHHP), Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate, (MEOHP), Mono-[(2-carboxymethyl) hexyl], phthalate (MCMHP), Mono-hexylphthalate (MHxP), Mono-2-heptyl phthalate (MHpP), Mono-(8-methyl-1-nonyl) phthalate, (MIDP), Monoisopropyl phthalate (MIPRP). |

BPS: Bisphenol S. BPB: Bisphenol B. BPF: Bisphenol F. Nm: not mentioned.

BPA and medical devices not included in the period of the current review, showed the highest level of total BPA in patients using endotracheal tubes. Duty et al. (2013) showed that patients using continuous positive airway pressure (CPAP) and nasal cannula equipment are more exposed to BPA. Studies report that approximately 30.7 % of the BPA released in the air is deposited in the lung alveolar region (Chao et al., 2015; Matsumoto et al., 2005). Thus, there is a gap in knowledge about the amount of BPA released into the airways of patients who use nebulization equipment.

Only four papers showed the same data about free BPA levels (Calafat et al., 2009; Duty et al., 2013; Vandentorren et al., 2011). The other ten articles did not refer to any evaluation of the levels of free BPA compared to total BPA (Bosch-Panadero et al., 2016; Gaynor et al., 2018; Huygh et al., 2015; Iribarne-Durán et al., 2019; Malits et al., 2018; Mas et al., 2018; Shen et al., 2019; Turgut et al., 2016; Vrbík et al., 2016).

Moreover, Calafat et al. (2009) observed an important difference between BPA levels in younger and older infants. The authors attribute this difference to glucuronosyltransferase and sulfotransferase activity, with the majority of BPA being excreted in the conjugated form. Additionally, the expression of these enzymes changes substantially in the first two years of life until adulthood (Naji-Talakari et al., 2021). Indeed,

the authors explain that there is a lack of control for confounding factors, such as pregnant eating habits, a problem present in most studies.

Additionally, two studies about BPA exposure in children and teenagers using medical devices in the Paediatric Intensive Care Unit (Ayar et al., 2021, 2022) were found. Ayar et al., (2021, 2022) analysed patients' BPA exposure time and each type of medical device. These authors did not find a significant difference comparing acute exposure vs. chronic exposure. Accordingly, different degrees of exposure had no difference in plasma BPA levels in the following four groups: 1- acute mild exposure, 2- acute medium exposure, 3- acute severe exposure and 4- chronic exposure. The other 12 studies reported here failed to evaluate this important issue. Additionally, they referred to an important difference in paediatric patients' BPA levels after the use of some medical devices; patients in endotracheal intubation for more than 3 days had higher BPA levels than the patients with less than 3 days, and both groups had higher BPA levels than patients without intubation. Furthermore, patients undergoing multiple intravenous treatments had a 43 % higher BPA level than the group without venous treatment. Similarly, patients using 4 or more medical devices had a higher BPA level (Ayar et al., 2022; Ayar, Yalçın et al., 2021). However, they had opposite results because some patients without medical devices had higher total BPA levels, and some patients using medical devices had lower total BPA levels. This happened in patients with tracheostomy, permanent nasogastric tubes, all kinds of drains and inhaler treatments. The authors explain that this device aspect should be studied more to be fully understood. We hypothesize, based on Malits et al. (2018), that health improvement conditions or glomerular hyperfiltration could explain the lower total BPA levels in children due to better BPA renal clearance.

The difficulties encountered in carrying out this review were shared by Hwang et al. (2018) in a systematic review on BPA and diabetes mellitus II. The lack of clinical research on the subject and the difficulty of controlling previous exposure in studies with humans has proven to be a complicating factor that requires a better approach. The scarce production of clinical studies and the low level of evidence in the articles result in weak evidence about the effects of BPA in humans exposed to medical devices.

## 5. Conclusion

This is the first systematic review of patient exposure to BPA through medical-hospital devices. More research is needed to elucidate the correlations between exposure to BPA through medical-hospital devices and clinical findings. Some studies have unclear methodological issues and lack control over confounding variables, which would require greater specificity to produce better evidence on the subject. Another weakness found was the lack of assessment of free BPA levels, which differ from total BPA.

Despite the methodological weaknesses of the studies, they reported that patients exposed to medical-hospital devices for a prolonged time have higher serum and urinary BPA levels. However, one main limitation of most of these studies was not determining the basal BPA levels in the patients before medical device exposure. This reinforces the need for further studies on the subject so that stronger evidence is provided about exposure to endocrine-disrupting chemicals through medical-hospital devices and its consequences to patient recovery, as well as the lack of toxicological studies to determine the safety margin. Although the toxicological effects of BPA exposure through medical devices are not known, it is noteworthy that in all reviewed studies, BPA is present in significant amounts in the blood and urine of patients, regardless of age or route of administration. Thus, the potential risk should not be ruled out and, therefore, special care should be taken when using medical devices that contain this endocrine disruptor.

## Funding

This research was supported by National Council for Scientific and Technological Development (CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of the State of Rio de Janeiro (FAPERJ - Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro) and Coordination and Improvement of Higher Level or Education Personnel (CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

## CRediT authorship contribution statement

**Alana G. C. Guimarães:** Conceptualization, Methodology, Visualization, Data curation, Writing – original draft preparation. **Vania L. Coutinho:** Conceptualization, Methodology, Visualization. **Armando Meyer:** Methodology, Visualization, Writing – original draft preparation. **Patrícia C. Lisboa:** Supervision, Visualization, Writing – original draft preparation, Writing – review & Editing. **Egberto G. Moura:** Supervision, Visualization, Writing – original draft preparation, Writing – review & editing.

## Author contribution statement

AGCG and VLC designed the study and were responsible for the research method. All authors wrote the manuscript. All authors contributed to and approved the final manuscript.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Data Availability

Data will be made available on request.

## Acknowledgments

The authors are grateful to Mrs. Bruna Maiara Ferreira Barreto Pires for technical assistance.

## References

- Ayar, G., Yalçın, S.S., Yürün, A., Emekşiz, S., Balci, A., Erkekoglu, P., 2022. Associations between pediatric intensive care procedures and urinary free-BPA levels. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 29 (9), 13555–13563. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-16677-2>.
- Ayar, G., Yalçın, S.S., Emekşiz, S., Yürün, A., Balci, A., Kocer-Gumusel, B., Erkekoglu, P., 2021. The association between urinary BPA levels and medical equipment among pediatric intensive care patients. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 83. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103585>.
- Baid, A.S., Aguila, C.M.M., Anderson, S., Aungst, J., Bowyer, J., Brown, R.P., Calis, K.A., Camacho, L., Carpenter, J., Chong, W.H., Cochran, C.J., Delclos, B., Doerge, D., Du, D., Ferguson, S., Fisher, J., Fitzpatrick, S., Graves, Q., Gu, Y., Guo, J., Hansen, D., Hungerford, L., Ivey, N.S., Jacobs, A.C., Katz, E., Kwon, H., Mahmood, I., McKinney, L., Mitkus, R., Noonan, G., Rice, P., Shackelford, M., Struble, E., Torosyan, Y., Wolpert, B., Yang, H., Yanoff, L.B., 2014. Update Rev. Lit. Data Bisphenol A (CAS RN 80-05-7).
- Bosch-Panadero, E., Mas, S., Sanchez-Ospina, D., Camarero, V., Pérez-Gómez, M.V., Saez-Calero, I., Abaigar, P., Ortiz, A., Egido, J., González-Parra, E., 2016. The choice of hemodialysis membrane affects bisphenol A levels in blood. *J. Am. Soc. Nephrol.* 27 (5), 1566–1574. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015030312>.
- Brazilian Health Ministry, 2014. *Dir. Metodol.: Elab. De. revisão Sist. e metanálise De. Estud. Obs. Comp. sobre fatores De. Risco e prognóstico* (www.saude.gov.br).
- Calafat, A.M., Weuve, J., Ye, X., Jia, L.T., Hu, H., Ringer, S., Huttner, K., Hauser, R., 2009. Exposure to bisphenol A and other phenols in neonatal intensive care unit premature infants. *Environ. Health Perspect.* 117 (4), 639–644. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800265>.
- Centers for Disease Control and Prevention, 2019. Fourth Natl. Rep. Hum. Expo. Environ. Chem. Update (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>).

- Chao, Y., Chen, J., Yang, W., Ho, T., Yen, F., 2018. Exposure hazard to bisphenol A for labor and particle size distribution at polycarbonate molding plants. *Iran. J. Public Health* 44 (6). <https://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph/article/view/3298>.
- Cimmino, I., Fiory, P., Perruolo, G., Miele, C., Beguinot, F., Formisano, P., Oriente, F., 2020. Potential mechanisms of bisphenol A (BPA) contributing to human disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (16), 5761. <https://doi.org/10.3390/ijms21165761>.
- Duty, S.M., Mendonca, K., Hauser, R., Calafat, A.M., Ye, X., Meeker, J.D., Ackerman, R., Cullinane, J., Faller, J., Ringer, S., 2013. Potential sources of bisphenol A in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 131 (3), 483–489. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1380>.
- European Commission. (2015). Bisphenol A in medical devices Is exposure to BPA through the use of medical devices. 2015. [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/docs/citizens\\_bpa\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/docs/citizens_bpa_en.pdf).
- Fischer, C.J., Bickel, G.M., Muehlethaler, V., Palmero, D., Tolsa, J.F., 2013. Phthalates in the NICU: Is it safe? *Int. J. Paediatr. Child Health* 49 (9), E413–E419. <https://doi.org/10.1111/jpc.12244>.
- Fukata, H., Miyagawa, H., Yamazaki, N., Mori, C., 2006. Comparison of elisa- and LC-MS-based methodologies for the exposure assessment of bisphenol A. *Toxicol. Mech. Methods* 16 (8), 427–430. <https://doi.org/10.1080/15375620600697404>.
- Gaynor, J.W., Ittenbach, R.F., Calafat, A.M., Burnham, N.B., Bradman, A., Bellinger, D.C., Henretig, F.M., Wehrung, E.E., Ward, J.L., Russell, W.W., Spray, T.L., 2019. Perioperative exposure to suspect neurotoxicants from medical devices in newborns with congenital heart defects. *Ann. Thorac. Surg.* 107 (2), 567–572. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.06.035>.
- Goto, K., Kuroda, Y., Kawai, T., Kawabae, K., Matsuda, S., 2019. The use of a bioactive bone cement containing apatite-wollastonite glass-ceramic filler and bisphenol-A-glycidyl methacrylate resin for acetabular fixation in total hip arthroplasty: long-term follow-up results of a clinical trial. *Bone Jt. J.* 101-B (7), 787–792. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B7.BJ-2018-1391.R2>.
- Hartling, L., Hamm, M., Milne, A., Vandermeer, B., Santaguida, P.L., Ansari, M., Tsertsvadze, A., Hempel, S., Shekelle, P., Dryden, D.M., 2012. Validity and inter-rater reliability testing of quality assessment instruments. *Agency Healthc. Res. Qual. (US)* 1–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22536612>.
- Huygh, J., Clotman, K., Malarvannan, G., Covaci, A., Schepens, T., Verbrugghe, W., Dirinck, E., Van Gaal, L., Jorens, P.G., 2015. Considerable exposure to the endocrine disrupting chemicals phthalates and bisphenol-A in intensive care unit (ICU) patients. *Environ. Int.* 81, 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.04.008>.
- Iribarne-Durán, L.M., Artacho-Córdón, F., Peña-Caballero, M., Molina-Molina, J.M., Jiménez-Díaz, I., Vela-Soria, F., Serrano, L., Hurtado, J.A., Fernández, M.F., Freire, C., Olea, N., 2019. Presence of bisphenol A and parabens in a neonatal intensive care unit: an exploratory study of potential sources of exposure. *Environ. Health Perspect.* 127 (11), 117004 <https://doi.org/10.1289/EHP5564>.
- Jalal, N., Surendranath, A.R., Pathak, J.L., Yu, S., Chung, C.Y., 2017. Bisphenol A (BPA) the mighty and the mutagenic. *Toxicol. Rep.* 5, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.12.013>.
- Kim, K.Y., Lee, E., Kim, Y., 2019. The association between bisphenol A exposure and obesity in children: a systematic review with meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16 (14), 2521. <https://doi.org/10.3390/ijerph16142521>.
- Krieter, D.H., Canaud, B., Lemke, H.D., Rodriguez, A., Morgenroth, A., von Appen, K., Dragoun, G.P., Wanner, C., 2013. Bisphenol A in chronic kidney disease. *Artif. Organs* 37 (3), 283–290. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2012.01556.x>.
- Lee, J., Choi, K., Park, J., Moon, H.B., Choi, G., Lee, J.J., Suh, E., Kim, H.J., Eun, S.H., Kim, G.H., Cho, G.J., Kim, S.K., Kim, S., Kim, S.Y., Kim, S., Eom, S., Choi, S., Kim, Y. D., Kim, S., 2018. Bisphenol A distribution in serum, urine, placenta, breast milk, and umbilical cord serum in a birth panel of mother-neonate pairs. *Sci. Total Environ.* 626, 1494–1501. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.042>.
- Liang, B., Fujibayashi, S., Fujita, H., Ise, K., Neo, M., Nakamura, T., 2006. Long-term follow-up study of bioactive bone cement in canine total hip arthroplasty. *J. Long-Term. Eff. Med. Implants* 16 (4), 291–299. <https://doi.org/10.1615/jlongtermeffmedimplants.v16.i4.30>.
- Liu, X., Miao, M., Zhou, Z., Gao, E., Chen, J., Wang, J., Sun, F., Yuan, W., Li, D.K., 2015. Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 39 (2), 934–941. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.03.007>.
- Malits, J., Attina, T.M., Karthikraj, R., Kannan, K., Naidu, M., Furth, S., Warady, B.A., Vento, S., Trachtman, H., Trasande, L., 2018. Renal function and exposure to bisphenol A and phthalates in children with chronic kidney disease. *Environ. Res.* 167, 575–582. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.08.006>.
- Mao, J., Jain, A., Denslow, N.D., Nouri, M.Z., Chen, S., Wang, T., Zhu, N., Koh, J., Sarma, S.J., Sumner, B.W., Lei, Z., Sumner, L.W., Bivens, N.J., Roberts, R.M., Tuteja, G., Rosenfeld, C.S., 2020. Bisphenol A and bisphenol S disruptions of the mouse placenta and potential effects on the placenta-brain axis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 117 (9), 4642–4652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1915931117>.
- Mas, S., Bosch-Panadero, E., Abalgar, P., Camarero, V., Mahillo, I., Civantos, E., Sanchez-Ospina, D., Ruiz-Priego, A., Egido, J., Ortiz, A., González-Parra, E., 2018. Influence of dialysis membrane composition on plasma bisphenol A levels during online hemodiafiltration. *PLoS One* 13 (3), e0193288. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193288>.
- Matsumoto, H., Adachi, S., Suzuki, Y., 2005. Bisphenol A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells and its concentration changes over 6 months. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 48 (4), 459–466. <https://doi.org/10.1007/s00244-003-0243-x>.
- Mathieu, L., Godoi, A.F., Lambert, J., Van Grieken, R., 2003. Occupational allergic contact dermatitis from bisphenol A in vinyl gloves. *Contact Dermat.* 49 (6), 281–283. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0241.x>.
- Moselhy, W., Ahmed, W.M.S., Moselhy, W.A., Nabil, T.M., 2015. Bisphenol A toxicity in adult male rats: hematological, biochemical and histopathological approach. *Glob. Veterin.* 14 (2), 228–238. <https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2015.14.02.9332>.
- Naji-Talakar, S., Sharma, S., Martin, L.A., Barnhart, D., & Prasad, B. (2021). 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. Potential Implications of DMET Ontogeny on the Disposition of Commonly Prescribed Drugs in Neonatal and Pediatric Intensive Care Units, 17 (3), 273–289. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1858051>. Potential.
- Niu, P., Lu, X., Liu, B., Li, Y., Liang, X., Wang, S., Guo, Y., 2020. Bioaccumulation investigation of bisphenol A in HepG2 cells and zebrafishes enabled by cobalt magnetic polystyrene microsphere derived carbon based magnetic solid-phase extraction. *Analyst* 145 (4), 1433–1444. <https://doi.org/10.1039/c9an02324k>.
- Olea-Herrero, N., Arenas, M.I., Muñoz-Moreno, C., Moreno-Gómez-Toledano, R., González-Santander, M., Arribas, I., Bosch, R.J., 2014. Bisphenol-A induces podocytopeny with proteinuria in mice. *J. Cell. Physiol.* 229 (12), 2057–2066. <https://doi.org/10.1002/jcp.24665>.
- Reposi, A., Farabegoli, F., Gazzotti, T., Zironi, E., Pagliuca, G., 2016. Bisphenol A in edible part of seafood. *Ital. J. Food Saf.* 5 (2), 5666. <https://doi.org/10.4081/ijfs.2016.5666>.
- Ribeiro, E., Ladeira, C., Viegas, S., 2017. Occupational exposure to bisphenol A (BPA): A reality that still needs to be unveiled. *Toxicol.* 5 (3), 22. <https://doi.org/10.3390/toxics5030022>.
- Rochester, J.R., Bolden, A.L., 2015. Bisphenol S and F: a systematic review and comparison of the hormonal activity of bisphenol A substitutes. *Environ. Health Perspect.* 123 (7), 643–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408989>.
- Rowdhwil, S., Chen, J., 2018. Toxic effects of Di-2-ethylhexyl phthalate: an overview. *BioMed. Res. Int.* 2018, 1750368 <https://doi.org/10.1155/2018/1750368>.
- Sajiki, J., Hasegawa, Y., Hashimoto, H., Makabe, Y., Miyamoto, F., Yanagibori, R., Shin, J., Shimidzu, Y., Morigami, T., 2008. Determination of bisphenol A (BPA) in plasma of hemodialysis patients using three methods: LC/EC/MS, LC/MS, and ELISA. *Toxicol. Mech. Methods* 18 (9), 733–738. <https://doi.org/10.1080/15376510802290900>.
- SCENIHR. (2015). Opinion on The safety of the use of bisphenol A in medical devices (Issue February). <https://doi.org/10.2772/75546>.
- Scientific Committees. (2014). Results of the public consultation on SCENIHR 's preliminary opinion on the safety of the use of bisphenol A in medical devices SCENIHR 's Response. 1–94.
- Shafei, A., Ramzy, M.M., Hegazy, A.I., Husseny, A.K., El-Hadady, U.G., Taha, M.M., Mosa, A.A., 2018. The molecular mechanisms of action of the endocrine disrupting chemical bisphenol A in the development of cancer. *Gene* 647, 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.016>.
- Shen, Y., Liu, T., Shi, Y., Zhuang, F., Lu, J., Zhu, Q., Ding, F., 2019. Bisphenol A analogs in patients with chronic kidney disease and dialysis therapy. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 185, 109684 <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109684>.
- Shen, Y., Liu, T., Shi, Y., Zhuang, F., Lu, J., Zhu, Q., Ding, F., 2019. Bisphenol A analogs in patients with chronic kidney disease and dialysis therapy. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 185, 109684 <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109684>.
- Shen, Y., Zheng, Y., Jiang, J., Liu, Y., Luo, X., Shen, Z., Chen, X., Wang, Y., Dai, Y., Zhao, J., Liang, H., Chen, A., Yuan, W., 2015. Higher urinary bisphenol A concentration is associated with unexplained recurrent miscarriage risk: Evidence from a case-control study in Eastern China. *PLoS ONE* 10 (5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127886>.
- Song, D., Chen, Y., Wang, B., Li, D., Xu, C., Huang, H., Huang, S., Liu, R., 2019. Bisphenol A inhibits autophagosome-lysosome fusion and lipid droplet degradation. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 183, 109492 <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109492>.
- Sugimura, K., Naganuma, T., Kakiya, Y., Okada, C., Sugimura, T., Kishimoto, T., 2001. Endocrine-disrupting chemicals in CAPD dialysate and effluent. *Blood Purif.* 19 (1), 21–23. <https://doi.org/10.1159/000014473>.
- Tang, Z.R., Xu, X.L., Deng, S.L., Lian, Z.X., Yu, K., 2020. Oestrogenic endocrine disruptors in the placenta and the fetus. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (4), 1519. <https://doi.org/10.3390/ijms21041519>.
- Testai, E., Hartmann, P., Rodríguez-Farre, E., Rastogi, S.C., Bustos, J., Gundert-Remy, U., Hensten, A., Kopperud, H.M., Olea, N., Pierma, A., De Jong, W., 2016. The safety of the use of bisphenol A in medical devices. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 79, 106–107. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.01.014>.
- Turgut, F., Sungur, S., Okur, R., Yaprak, M., Ozsan, M., Ustun, I., Gokce, C., 2016. Higher serum bisphenol A levels in diabetic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 42 (1), 77–82. <https://doi.org/10.1159/000445203>.
- Uluç, O.K., Yıldız, N., Durmaz, E., Ahab, M.A., Barlas, N., Çök, I., 2011. An in vivo assessment of the genotoxic potential of bisphenol A and 4-tert-octylphenol in rats. *Arch. Toxicol.* 85 (8), 995–1001. <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0620-y>.
- Vandentorren, S., Zeman, F., Morin, L., Sarter, H., Bidondo, M.L., Oleko, A., Leridon, H., 2011. Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elife pilot study: implications for large-scale biomonitoring studies. *Environ. Res.* 111 (6), 761–764. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2011.05.018>.
- Vrbík, K., Vavrouš, A., Pavlouková, J., Malý, M., Svácina, S., Piecha, R., Lacinová, Z., Müllerová, D., Vrbík, K., Vavrouš, A., Pavlouková, J., Malý, M., Svácina, S., Piecha, R., Lacinová, Z., Müllerová, D., M., Mráz, M., 2016. Stanovení

A.G.C. Guimarães et al.

*Environmental Toxicology and Pharmacology* 97 (2023) 104040

ftalátu a bisfenolu A a jejich metabolitů v různých typech materiálů. *Biochem. Metab.* 24 (45), 153–159.

Yamamoto, J., Minatoya, M., Sasaki, S., Araki, A., Miyashita, C., Matsumura, T., Kishi, R., 2016. Quantifying bisphenol A in maternal and cord whole blood using isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry and maternal characteristics associated with bisphenol A. *Chemosphere* 164, 25–31. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.08.001>.

Zhang, T., Sun, H., Qin, X., Wu, Q., Zhang, Y., Ma, J., Kannan, K., 2013. Benzophenone-type UV filters in urine and blood from children, adults, and pregnant women in China: partitioning between blood and urine as well as maternal and fetal cord blood. *Sci. Total Environ.* 461–462, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.074>.

## ANEXO - Parecer do comitê de ética em pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ADIPONECTINA, LEPTINA, VITAMINA D E A RECUPERAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA DO PACIENTE CARDÍACO

**Pesquisador:** ALANA GALVAO COSTA GUIMARAES

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 42333520.1.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.626.826

#### Apresentação do Projeto:

Transcrição editada do conteúdo registrado do protocolo "Nome do Arquivo: PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_\_1633064" e dos arquivos anexados à Plataforma Brasil.

**INTRODUÇÃO:** alterações na produção de citocinas inflamatórias como a leptina e adiponectina, tem relação com doenças cardiovasculares e com

o prognóstico pós-operatório. Nesse contexto, a leptina se caracteriza como um mediador para o remodelamento miocárdico, através da ativação do

sistema renina-angiotensina-aldosterona afetando múltiplas funções sistêmicas. Por sua vez, a adiponectina é produzida principalmente no tecido

adiposo. Suas principais ações estão relacionadas à diminuição da resistência à insulina e a propriedades antiaterogênicas e anti-inflamatórias,

efetuando um papel cardioprotetor. Entretanto, foi demonstrado que pacientes japoneses em pós-operatório de cirurgia cardíaca apresentaram uma

relação inversa, àquela esperada, entre adiponectina e leptina. Essa relação controversa é conhecida como o "paradoxo da obesidade" e tem

relação direta com a maior sobrevida de pacientes obesos com Insuficiência Cardíaca Congestiva. Diante desses dados, é inequívoca a

necessidade de mais estudos clínicos sobre o assunto, que busquem evidências sobre o potencial

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.626.826

biomarcador cardiovascular da leptina e adiponectina para a ICC e para a sobrevida do paciente cirúrgico cardíaco, procurando compreender qual seria o papel de cada uma nesse contexto. Ademais, procurar-se-á analisar dados referentes à vitamina D (VD), sobre a qual também são inconclusivos os estudos a respeito dos efeitos de sua ação cardiovascular. OBJETIVO: Analisar os níveis hormonais de leptina, adiponectina, VD e insulina em pacientes que passam por cirurgia cardiovascular, correlacionando com achados clínicos. METODOLOGIA: estudo observacional, analítico caracterizado como uma coorte translacional do tipo T1. será desenvolvido com 100 pacientes (homens e mulheres) admitidos à unidade cardiointensiva de um Hospital Universitário na cidade do Rio de Janeiro – RJ, para realização de cirurgia cardíaca. Serão coletados sangue destes pacientes no período pré e pós-operatório imediato à cirurgia. O sangue será coletado, armazenado em vidro, à temperatura ambiente e centrifugado em seguida à 12.000 rpm, à 4°C, por 15 minutos. O plasma será separado para análise. Será realizada avaliação hormonal através de ELISA. Os níveis hormonais serão analisados por teste ANOVA e por odds ratio, com intervalo de confiança de 95%.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

##### **Objetivo Primário:**

Analisar os níveis hormonais de leptina, adiponectina, VD e insulina em pacientes que passam por cirurgia cardiovascular, correlacionando com achados clínicos.

##### **Objetivo Secundário:**

- Correlacionar a maior ou menor presença de adiponectina, leptina, VD e insulina ao prognóstico pós-operatório.
- Avaliar os níveis hormonais e comparar com os achados de Índice de Adiposidade Corporal (IAC) e Índice de Massa Muscular Esquelética Apendicular (IMMEA).

4

- Observar a evolução clínica do paciente, relacionando seus parâmetros ventilatórios bem como a ocorrência de Parada Cardiorrespiratória (PCR).
- Avaliar os níveis de fatores pró-inflamatórios dos pacientes (produção de TNF-alpha,

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.626.826

IL1beta, IL6) por ELISA, no período pré-operatório, ao término da circulação extracorpórea (CEC), no pós-operatório imediato (24 horas), no mediato (7 dias) e tardio (30 e 90 dias).

- Correlacionar achados de eletrocardiograma, ecocardiograma e teste ergométrico, com a incidência de eventos cardiovasculares com potencial de letalidade como Fibrilação Atrial (FA), Fibrilação Ventricular (FV), Taquicardia Ventricular (TV), Atividade Elétrica Sem Pulso (AESP), assistolia e desfecho do quadro clínico.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

##### **Riscos:**

Nesta pesquisa, o risco pode ser avaliado como mínimo, uma vez que faremos uso de dados que já são coletados do paciente cardíaco e ainda ampliaremos o número de avaliações. Isto é, pode haver risco de ansiedade, devido à participação em um estudo e do maior conhecimento, pelo paciente, sobre alterações em seu estado

de saúde. Além disso, pode haver vermelhidão, dor e equimoses na região em que for coletado o sangue ou apresentar sintomas de infecção sistêmica, como febre, calafrios, dificuldade respiratória, tremores e pressão alta. Objetivando minimizar esses riscos, o paciente tem a garantia de que será realizada a devida limpeza da pele e

cateter com solução antisséptica alcoólica (álcool 70%), para minimizar o risco de infecção durante a coleta de sangue.

##### **Benefícios:**

São esperados os seguintes benefícios da

participação na pesquisa: possibilidade de acesso do paciente a seus níveis hormonais de leptina, adiponectina

e fatores inflamatórios que não são comumente dosados, tendo maior conhecimento de seu estado de saúde. Além disso, o paciente poderá contribuir com o desenvolvimento da pesquisa científica e incentivar a realização de pesquisas que promovam melhor atenção aos pacientes cardíacos cirúrgicos.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de um estudo observacional, analítico caracterizado como uma coorte translacional do tipo T1. Esse tipo de pesquisa tem perfil prospectivo, se vinculando à pesquisa

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.626.826

clínica e laboratorial (HULLEY, et al, 2008). Dessa forma, são organizados grupos de expostos e não expostos a um determinado fator e esses grupos são acompanhados por um período de tempo determinado, para posterior análise de resultados. A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível. Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos na pesquisa.

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

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

- 1) Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, datado e assinado
- 2) Projeto de Pesquisa: Adequado
- 3) Orçamento financeiro e fontes de financiamento: adequado/apresentado
- 4) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Adequado
- 5) Cronograma: Adequado
- 6) Documentos pertinentes à inclusão do HUPE: Adequado
- 7) Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: anexados e conforme as normas.

Os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todos dados necessários para apreciação ética e tendo sido avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos iminentes aos participantes envolvidos na pesquisa.

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

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Em consonância com a resolução CNS 466/12 e a Norma Operacional CNS 001/13, o CEP recomenda ao O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.626.826

desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

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

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                           | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1633064.pdf | 25/09/2020<br>20:28:14 |                                 | Aceito   |
| Outros                                                    | ENTREVISTAESTRUTURADA.pdf                     | 25/09/2020<br>20:26:31 | ALANA GALVAO COSTA              | Aceito   |
| Declaração de concordância                                | ANUENCIA.pdf                                  | 25/09/2020<br>20:25:08 | ALANA GALVAO COSTA              | Aceito   |
| Outros                                                    | COLETA_DE_DADOS_PRE_E_POS_OPERATORIOS.pdf     | 25/09/2020<br>20:24:35 | ALANA GALVAO COSTA              | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf                                      | 25/09/2020<br>20:23:33 | ALANA GALVAO COSTA<br>GUIMARAES | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETODETALHADO.pdf                          | 25/09/2020<br>20:23:19 | ALANA GALVAO COSTA<br>GUIMARAES | Aceito   |
| Cronograma                                                | CRONOGRAMA.pdf                                | 25/09/2020<br>20:20:23 | ALANA GALVAO COSTA              | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | FOLHA_DE_ROSTO.pdf                            | 25/09/2020<br>20:18:59 | ALANA GALVAO COSTA              | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 02 de Abril de 2021

**Assinado por:**  
**WILLE OIGMAN**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br



Continuação do Parecer: 4.626.826

**Endereço:** Av. 28 de setembro, nº77 - CePeM - Centro de Pesquisa Clínica Multiusuário - 2º andar/sala nº 28 - prédio  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.551-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2868-8253 **E-mail:** cep@hupe.uerj.br