

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas Toxicológicas

Tábata Tauani Araujo Chagas

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES HEMOSTÁTICOS, INFLAMATÓRIOS E
DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL**

Belo Horizonte
2025

Tábata Tauani Araujo Chagas

**AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES HEMOSTÁTICOS, INFLAMATÓRIOS E
DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestra em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Natália Ferreira

Belo Horizonte

2025

C433a	Chagas, Tábata Tauani Araujo. Avaliação dos parâmetros cardiovasculares e sua associação com marcadores hemostáticos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com fibrilação atrial [recurso eletrônico] / Tábata Tauani Araujo Chagas. – 2025. 1 recurso eletrônico (130 f. : il.) : pdf Orientadora: Cláudia Natália Ferreira. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas. Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader. 1. Fibrilação atrial – Teses. 2. Biomarcadores – Teses. 3. Arritmias cardíacas – Teses. 4. Endotélio vascular – Teses. I. Ferreira, Cláudia Natália. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título. CDD:616.128
-------	---



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

"AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E SUA ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES HEMOSTÁTICOS, INFLAMATÓRIOS E DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL"

TÁBATA TAUANI ARAUJO CHAGAS

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia sete de março de dois mil e vinte e cinco, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal de Minas Gerais constituída pelos seguintes professores:

Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

UFMG

Estevão Lanna Figueiredo

HOSPITAL ORIZONTI

Ana Paula Lucas Mota

UFMG

Claudia Natalia Ferreira - Orientadora

UFMG

Belo Horizonte, 07 de março de 2025.



Documento assinado eletronicamente por **Claudia Natalia Ferreira, Chefe de setor**, em 11/03/2025, às 14:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, Professora do Magistério Superior**, em 12/03/2025, às 11:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Estêvão Lanna Figueiredo, Usuário Externo**, em 21/03/2025, às 16:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Documento assinado eletronicamente por **Ana Paula Lucas Mota, Professora do Magistério Superior**, em 24/03/2025, às 09:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#)



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3996469** e o código CRC **638E4370**.

Referência: Processo nº 23072.212161/2025-62

SEI nº 3996469

Dedico este trabalho à minha família
e principalmente o meu maior
incentivador, meu pai!

AGRADECIMENTOS

Eu agradeço a Deus por ter me dado a oportunidade de realizar esse sonho de adolescente, ser mestre! Agradeço por ter me proporcionado o trabalho certo e as pessoas certas no tempo que precisei e dito isso, agradeço a minha equipe da Rede MaterDei de Saúde Contorno que deixou florescer dentro de mim uma semente que já estava prestes a nascer. Nesse sentido eu agradeço em especial a farmacêutica e mestre Jéssica Malta. Agradeço aqueles que permitiram com que eu não precisasse trabalhar nos meus dias de aula ou compromisso com os meus estudos, em especial agradeço à minha sempre chefinha Amanda Paiva, que se desdobrou para que essas trocas fossem possíveis. Agradeço à minha colega de trabalho Jessika Roniq pelas inúmeras trocas por mais de seis meses para que eu pudesse participar das minhas aulas às terças e quintas, sendo assim também agradeço ao meu colega Roberto Martins por aceitar trabalhar 24 horas para as minhas trocas noturnas. Não poderia deixar de agradecer à minha amiga Tainá Guerra, que deixou meus plantões mais leves com sua amizade e apoio! Principalmente nos meus dias de 24 horas em que eu só precisava dormir e ela conseguia fazer o meu serviço e o dela! Por fim, agradeço à Elaine por também ter se desdobrado em trocas para poder permitir com que esse sonho fosse possível!

Agradeço à minha família por sempre acreditar mais em mim do que eu mesma, agradeço em especial ao meu parceiro de vida João Victor que segurou todas as minhas falhas e ausências quando eu precisei. Obrigada por nunca ter deixado eu desistir e sempre me apoiar, obrigada por ter tornado esse caminho mais fácil.

Não poderia jamais deixar de agradecer à melhor orientadora que Deus poderia me encaminhar, Cláudia Natalia. Foi muito mais que uma orientadora. Uma amiga, conselheira que sempre esteve disposta a tudo que eu precisei, atrevo-me a dizer que a melhor parte desse mestrado é ter tido a sua companhia! Obrigada Claudinha, por esses dois anos que caminhamos juntas, sempre com muito apoio!

Por fim, agradeço ao meu pai que sempre foi a minha maior força e motivação!

RESUMO

A Fibrilação Atrial (FA) é uma arritmia supraventricular, cuja fisiopatologia pode ser considerada multifatorial. Diante das modificações causadas pela FA, os indivíduos apresentam risco tromboembólico elevado, tornando a anticoagulação terapêutica primordial na promoção da qualidade de vida desses pacientes. Diante disso, esse trabalho objetivou-se em avaliar novos biomarcadores cardiovasculares e sua associação com marcadores hemostáticos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com fibrilação atrial em uso de rivaroxabana ($n=29$) ou varfarina ($n=45$) em comparação a um grupo controle sem fibrilação atrial ($n=62$). Foram realizadas as dosagens específicas de cada biomarcador através do painel LUMINEX. Os resultados mostraram que o grupo com FA, em comparação aos controles, apresentaram medianas significativamente mais elevadas de BNP e NTproBNP ($p=0,035$) assim como o endocan-1 ($p=0,001$) enquanto o nível de PIGF apresentou mediana menor nesse grupo ($p=0,049$). Não houve diferença significativa entre os grupos referente aos outros biomarcadores, CXCL6, CXCL16 e OSM, com valores de $p=0,820$; $p=0,143$ e $p=0,400$ respectivamente. Os participantes portadores de FA em uso de varfarina apresentaram níveis séricos mais elevados de BNP ($p=0,022$) quando comparado ao controle, enquanto os valores de PIGF foram mais elevados nos participantes do grupo controle ($p=0,045$). Níveis de endocan foram significativamente mais elevados no grupo anticoagulado com rivaroxabana ($p=0,005$ e varfarina ($p=0,016$). A atividade física regular demonstrou influência positiva no valor de 53,8% na redução do biomarcador NTproBNP enquanto o avanço da idade foi associado ao aumento de 0,97%o biomarcador de lesão endotelial, endocan. Foram determinadas correlações entre os biomarcadores cardiovasculares, parâmetros inflamatórios e perfil lipídico incluindo: correlação positiva e fraca entre BNP e NTproBNP ($r=0,38$ $p=0,001$); moderada (0,46; $p<0,001$) entre o NTproBNP e PIGF, do mesmo modo entre o IP-10 e endocan (0,40; $p=0,002$). Por fim, correlação negativa moderada (-0,40; $p=0,001$) entre endocan e colesterol. Diante disso, relacionou-se a lesão endotelial com a FA e potenciais marcadores de predição de ocorrência e progressão da doença. Os resultados, evidenciaram a lesão endotelial como um fator na fisiopatologia da FA, destacando as possibilidades de inovação na prevenção, tratamento e manejo de pacientes com essa arritmia.

Palavras-chave: fibrilação atrial; biomarcadores cardiovasculares; lesão endotelial.

ABSTRACT

Atrial fibrillation is a supraventricular arrhythmia, whose pathophysiology can be considered multifactorial. Due to the changes caused by AF, individuals are at increased risk of thromboembolism, making therapeutic anticoagulation essential for promoting the quality of life of these patients. In this context, the objective of this study was to evaluate new cardiovascular biomarkers and their association with hemostatic, inflammatory, and oxidative stress markers in patients with atrial fibrillation using rivaroxaban (n=29) or warfarin (n=45), compared to a control group without atrial fibrillation (n=62). Specific measurements of each biomarker were performed using the LUMINEX panel. The results showed that the AF group, compared to the controls, had significantly higher median levels of BNP and NT-proBNP ($p=0.035$), as well as endocan-1 ($p=0.001$), while PIGF levels were lower in this group ($p=0.049$). There were no significant differences between the groups regarding the other biomarkers—CXCL6, CXCL16, and OSM—with p-values of 0.820, 0.143, and 0.400, respectively. AF participants using warfarin showed higher serum levels of BNP ($p=0.022$) compared to the control group, while PIGF levels were higher among control group participants ($p=0.045$). Endocan levels were significantly higher in the group anticoagulated with rivaroxaban ($p=0.005$) and warfarin ($p=0.016$). Regular physical activity showed a positive influence, contributing to a 53.8% reduction in NT-proBNP levels, while advancing age was associated with a 0.97% increase in the endothelial injury biomarker, endocan. Correlations were identified between cardiovascular biomarkers, inflammatory parameters, and lipid profile, including: a positive and weak correlation between BNP and NTproBNP ($r=0.38$ $p=0.001$), moderate positive correlation (0.46 ; $p<0.001$) between NT-proBNP and PIGF, as well as between IP-10 and endocan (0.40 ; $p=0.002$). Lastly, a moderate negative correlation was found between endocan and cholesterol (-0.40 ; $p=0.001$). Based on these findings, endothelial injury was associated with AF and identified as a potential marker for predicting disease occurrence and progression. The results highlight endothelial injury as a contributing factor in the pathophysiology of AF, pointing to opportunities for innovation in the prevention, treatment, and management of patients with this arrhythmia.

Keywords: atrial fibrillation; cardiovascular biomarkers; Endothelial Injury.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formação dos hormônios natriuréticos a partir da clivagem do precursor Pre-pro-BNP	27
Figura 2 - Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares	34
Figura 3 - Fluxograma do processamento das amostras pelo LUMINEX.....	43
Figura 4 - Níveis plasmáticos dos parâmetros laboratoriais avaliados.....	49
Figura 5 - Níveis plasmáticos dos parâmetros laboratoriais avaliados.....	53
Figura 6 - Níveis plasmáticos dos parâmetros cardiovasculares avaliados.....	56
Figura 7 - Níveis plasmáticos dos parâmetros cardiovasculares avaliados.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Definições e classificações para o padrão temporal da FA	21
Tabela 2: Definições atualizadas para a pontuação CHA2DS2-VA.	35
Tabela 3: Características demográficas e clínicas dos grupos controle e FA.....	45
Tabela 4: Características demográficas e clínicas dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana.	46
Tabela 5: Caracterização laboratorial dos grupos controle e FA.....	47
Tabela 6: Caracterização laboratorial dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana. ..	51
Tabela 7: Parâmetros cardiovasculares comparando-se os grupos controle e FA.....	55
Tabela 8: Parâmetros cardiovasculares comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana	59
Tabela 9: Correlação de Spearman entre marcadores cardiovasculares e os parâmetros inflamatórios estudados	62
Tabela 10: Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcador NTproBNP e variáveis do estudo.	64
Tabela 11: Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcador Endocan-1 e variáveis do estudo.	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Aminoácidos
ANG-2	Angiopoietina-2
ACKRs	Receptores De Quimiocinas Atípicas Desintegrina E Metaloprotease Com Domínios
ADAMTS-13	Trombospondina-13
ALT	Alanina Aminotransferase
ANP	Peptídeo Natriurético Atrial
ARIC	Estudo De Risco De Aterosclerose Em Comunidades
AST	Aspartato Aminotransferase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNP	Peptídeo Natriurético Tipo B
CCKRs	Receptores De Quimiocinas Convencionais C: insuficiência cardíaca congestiva H: hipertensão
CHA ₂ DS ₂ -VASc	A ₂ DS ₂ : idade ≥ 75 anos; Diabetes Mellitus; Acidente Vascular Cerebral V: Doença vascular ASc: idade de 65 a 74 anos e gênero feminino
CLC	Citocina Semelhante À Cardiotrofina
CNP	Peptídeo Natriurético Tipo C
CNTF	Fator Neurotrófico Ciliar
COEF	Coeficiente De Regressão
CrCl	<i>Clearance</i> De Creatinina
CREA	Creatinina
CT-1	Cardiotrofina 1
CVE	Cardioversão Elétrica
CXCL16	Ligante 16 da quimiocina CXC
CXCL6	Ligante 6 da quimiocina CXC
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCC	Doença Cardíaca Coronária
DCV	Doenças Cardiovasculares
DKK-3	Proteína 3 relacionada a Dickkopf

DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DOACS	Anticoagulantes Orais Diretos
EDRF	Fator Relaxante de Origem Endotelial
ENDOCAN	Molécula-1 específica de célula endotelial
EP DE COEF	Erro Padrão Do Coeficiente
FA	Fibrilação Atrial
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos
FLT1	Receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular
FXa	Fator De Coagulação X Ativado
GDF-15	Fator De Diferenciação De Crescimento -15
GGT	Gama Glutamil Transferase
GPCR	Receptores Acoplados À Proteína G
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDLc	Colesterol Presente Na Lipoproteína De Alta Densidade
HP	Haptoglobina
HR	Razão de risco
IAM	Infarto Agudo Do Miocárdio
IC	Insuficiência Cardíaca
IC95%	Intervalo De Confiança 95%
ICAM 1	Molécula De Adesão Intercelular-1
IDI	Índice De Melhoria De Discriminação Integrada
IFN	Interferon
IL-11	Interleucina-11
IL-27	Interleucina-27
IL-6	Interleucina-6
IL-8	Interleucina 8
IMC	Índice De Massa Corporal
IP-10	Proteína 10 Induzida Pelo Interferon- Γ
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IVK	Inibidores Da Vitamina K
LDL	Lipoproteína De Baixa Densidade
LDLc	Colesterol Presente Na Lipoproteína De Baixa Densidade

LFA-1	Antígeno-1 Associado À Função Leucocitária
LIF	Fator Inibitório De Leucemia
LIPOCALIN2/NGAL	Lipocalina Associada À Gelatinase Neutrofílica
MCP-1	Proteína Quimiotática De Monócitos-1
MIG	Monocina Induzida Por Interferon- Γ
MPO	Mieloperoxidase.
NO	Óxido Nítrico
NOACS	Novos Anticoagulantes Orais
NP'S	Peptídeos Natriuréticos
NT-proBNP	Pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal
OSM	Oncostatina-M
OSMR	Receptores de OSM
PAI-1	Inibidor Do Ativador De Plasminogênio
PCR	Proteína C-Reativa
PIGF	Fator de crescimento placentário
RANTES	Quimiocina Regulada Sob Ativação, Expressa E Secretada Por Células T Normais
RNI	Relação Normatizada Internacional
RR	Risco Relativo
SAA	Proteína Amiloide Sérica A
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
sICAM-1	Molécula De Adesão Intercelular Solúvel
SUS	Sistema Único De Saúde
sVCAM-1	Molécula De Adesão Celular Solúvel-1
TAFI	Inibidor De Fibrinólise Ativado Por Trombina
TF	Fator Tecidual
TFPI	Inibidor Da Via Do Fator Tecidual
TGFE	Taxa De Filtração Glomerular Estimada
TGF- β	Fator De Crescimento Transformador- β
TNF	Fator De Necrose Tumoral
TP	Tempo De Protrombina
TTR	Tempo Na Faixa Terapêutica
VCAM-1	Molécula De Adesão Celular Vascular-1

VE	Ventrículo Esquerdo
VEGF	Fatores De Crescimento Endotelial Vascular
xMAP	Multiplexação De Esferas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	17
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
2.1 Doenças Cardiovasculares	19
2.2 Fibrilação Atrial	19
2.3 Endotélio Vascular	22
2.4 Marcadores Cardiovasculares.....	24
2.4.1 Molécula-1 específica de célula endotelial (ENDOCAN)	24
2.4.2 Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) e Pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP).....	25
2.4.3 Ligante 16 da quimiocina 16 (CXCL16) e Ligante 6 da quimiocina 6 (CXCL6).....	28
2.4.4 Fator de crescimento placentário (PIGF).....	30
2.4.5 Oncostatina-M (OSM)	31
2.5 Hemostasia E Coagulação	33
2.5.1 Terapia Anticoagulante	34
2.5.2 Varfarina	36
2.5.3 Rivaroxabana.....	38
3 OBJETIVOS	39
3.1. Objetivos primários.....	39
3.2 Objetivos Secundários.....	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS	40
4.1 Aspectos Éticos	40
4.2 Desenho Do Estudo	40
4.3 Casuística	40
4.4 Critérios De Inclusão	40
4.5 Controle.....	41
4.6 Critérios De Exclusão.....	41
4.7 Amostras Biológicas	41
4.8 Delineamento Experimental	42
4.9 Análise Estatística.....	43
5 RESULTADOS	45
5.1 Características demográficas e clínicas dos participantes do estudo	45
5.2 Caracterização laboratorial dos participantes do estudo	47
5.3 Análise dos parâmetros cardiovasculares	55
5.4 Correlação dos marcadores cardiovasculares com parâmetros inflamatórios estudados em trabalhos anteriores	61

5.5 Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcadores cardiovasculares e variáveis do estudo.	63
6 DISCUSSÃO	66
6.1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com Fibrilação Atrial.....	66
6.2 Avaliação dos biomarcadores cardiovasculares.....	69
6.2.1 BNP e NT-proBNP	69
6.2.2 ENDOCAN.....	71
6.2.3 PIGF	73
6.2.4 CXCL6, CXCL16 e OSM	74
6.3 Avaliação da correlação dos biomarcadores relacionados a doenças cardiovasculares e parâmetros do perfil lipídico, inflamatórios e hemostático, da coagulação e fibrinólise.	76
6.4 Avaliação do Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcadores cardiovasculares e as variáveis do estudo.	78
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	80
7.1 Conclusões.....	80
7.2 Limitações do Estudo	81
REFERÊNCIAS	82
APÊNDICES	111
ANEXOS	120

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

No mundo, a prevalência das doenças cardiovasculares (DCV) quase duplicou, passando de 271 milhões em 1990 para 523 milhões em 2019 (ROTH *et al.*, 2020). No Brasil, as doenças cardiovasculares ocupam a posição de principal causa de óbito (NASCIMENTO *et al.*, 2022). A fibrilação atrial (FA) é uma arritmia supraventricular caracterizada pela desorganização da atividade elétrica atrial, resultante de excitação de alta frequência. Sua fisiopatologia multifatorial envolve alterações hemodinâmicas, eletrofisiológicas, estruturais e autonômicas, ocorrendo devido à interação entre estímulos desencadeantes e processos de sustentação sobre um substrato miocárdico predisposto (CINTRA; FIGUEIREDO, 2021)

A fibrilação atrial é a doença cardíaca subjacente mais prevalente que aumenta a propensão ao tromboembolismo (GOLDBERGER *et al.*, 2015). O risco da ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com FA é de 4 a 5 vezes maior do que nos outros indivíduos que apresentam essa complicação não relacionado à FA. Além disso, o AVC associado a fibrilação pode apresentar desfechos mais graves, com maiores taxas de morte e incapacidade ((DULLI; STANKO; LEVINE, 2003; KUMBHANI *et al.*, 2021). O risco de tromboembolismos na FA pode ter como possível justificativa a tríade de Virchow que associa o processo de formação de trombos à lesão endotelial/endocárdica, estase sanguínea e hipercoagulabilidade (BROTMAN *et al.*, 2004).

O endotélio é uma camada única de células que reveste a parte interna dos vasos sanguíneos. Ele desempenha um papel fundamental na homeostase vascular, coagulação, inflamação, regulação da pressão arterial e angiogênese (ALTOROK; WANG; KAHALEH, 2014), essas células quando apresentam dano influenciam no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O estudo de biomarcadores que possibilitam avaliar a relação do endotélio vascular com diferentes doenças cardiovasculares, se torna relevante uma vez que podem ajudar a alcançar um diagnóstico ideal da doença ou prever o prognóstico (TRONCOSO *et al.*, 2021).

Dentre estes marcadores, encontram-se Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) e N-Terminal Pro B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP); Endothelial Cell Specific Molecule-1 (Endocan); Ligante 16 da quimiocina CXC (CXCL16); Ligante 6 da quimiocina CXC (CXCL6); Fator de crescimento placentário (PIGF), Oncostatina-M (OSM). Peptídeos natriuréticos, como o BNP e o NT-proBNP, são considerados os biomarcadores mais promissores para aprimorar a detecção de FA após um AVC (NOUBIAP *et al.*, 2021). O PIGF tem sido relacionado especialmente em processos

envolvendo a inflamação, remodelamento cardíaco e estresse oxidativo, bem como a OSM e as quimiocinas CXCL6 e CXCL16. Enquanto a associação entre o endocan e FA tem sido investigada, principalmente devido a sua relação com disfunção endotelial (MIMBRERO GUILLAMON *et al.*, 2020; ZHAO, Tianming *et al.*, 2018). Considerando a íntima relação entre lesão endotelial, inflamação e hipercoagulabilidade com a fisiopatologia da doença e seus desdobramentos, é possível sugerir uma associação entre eles.

Diante da fisiopatologia multifatorial da FA e o agravamento dos eventos tromboembólicos nesses pacientes justifica-se a importância da avaliação dos parâmetros de lesão endotelial e de marcadores associados a doenças cardiovasculares em pacientes com FA. Buscando obter uma compreensão mais detalhada sobre os mecanismos subjacentes da doença contribuindo com avanço do diagnóstico da FA, além de auxiliar na estratificação de risco, tratamento e no monitoramento terapêutico.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doenças Cardiovasculares

No mundo, a prevalência das doenças cardiovasculares quase duplicou, passando de 271 milhões em 1990 para 523 milhões em 2019 (ROTH *et al.*, 2020). No Brasil de acordo com os dados do Estudo Global *Burden of Disease* de 2019 e as informações oriundas da base de dados do Sistema Único de Saúde (SUS), as doenças cardiovasculares ocupam a posição de principal causa de óbito (NASCIMENTO *et al.*, 2022). No âmbito das DCV, a doença arterial coronariana (DAC) figurou como a principal responsável por mortes no país, seguida pelo acidente vascular cerebral entre os anos de 1990 e 2019 (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Além disso, é provável que a incidência de doenças cardiovasculares experimente um crescimento significativo nas próximas décadas, especialmente nas regiões do Norte da África, Ásia Ocidental e América Latina. Isso se deve à projeção de um aumento substancial na população acima de 65 anos, esperando-se que o número de indivíduos nessa faixa etária seja duplicado entre os anos de 2019 e 2050 (ROTH *et al.*, 2020). Os fatores que contribuem para o risco do desenvolvimento de DCV envolvem condições como desnutrição, tabagismo, consumo de álcool, estresse, presença de obesidade, padrão de vida sedentário, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e predisposição genética (HOLVOET, 2012; PRÉCOMA *et al.*, 2019). Em 2010, o estudo *Women's Health Study* foi conduzido com o objetivo de caracterizar a relação entre alterações no índice de massa corporal (IMC) e FA incidente em uma grande coorte de mulheres que apresentou resultados significativos associando linearmente o aumento do IMC com o crescente aparecimento de FA (TEDROW *et al.*, 2010). A elevada tendência às DCV observada na população obesa pode ser explicada pela capacidade intrínseca do excesso de adiposidade em provocar, de maneira autônoma, modificações na estrutura e função cardíaca (PARTO; LAVIE, 2017). A prática regular de atividade física e exercícios demonstram vantagens significativas na redução da incidência, morbidade e mortalidade associadas às doenças cardiovasculares (ELLIOTT *et al.*, 2018).

2.2 Fibrilação Atrial

A Fibrilação Atrial é uma arritmia supraventricular caracterizada pela excitação de alta frequência do átrio resultando em uma completa desorganização da atividade elétrica, dessa forma, promovendo a perda da sístole atrial, com padrão eletrocardiográfico característico e de fácil reconhecimento (CINTRA; FIGUEIREDO, 2021; STAERK *et al.*, 2017). O átrio esquerdo é fundamental no preenchimento do ventrículo esquerdo,

refletindo a gravidade e duração da disfunção diastólica, além de sofrer alterações estruturais, elétricas e iônicas que afetam sua função e predisposição a arritmias (HOIT, 2014; NATTEL *et al.*, 2005; SCHOTTEN *et al.*, 2011). Apresentam também células marca-passo e partes importantes do sistema de condução cardíaca como: nó sinusal, nó átrio ventricular. Secretam também peptídeos natriuréticos como o peptídeo natriurético atrial (ANP) e o peptídeo natriurético cerebral (BNP) que regulam a homeostase dos fluidos (DAVIES; POMERANCE, 1972; GOETTE *et al.*, 2008). A FA é raramente um distúrbio elétrico primário. Mais frequentemente, é desenvolvida como uma manifestação final comum de condições cardíacas e não cardíacas, que são predisponentes a esse quadro (ANDRADE *et al.*, 2014). As adaptações estruturais e funcionais dos átrios à doença cardíaca subjacente ou FA são o resultado da regulação por múltiplas vias de sinalização que podem ocorrer como consequência da doença ou antes do início dela, geralmente desencadeada por doença cardíaca estrutural preexistente (SCHOTTEN *et al.*, 2011).

A fibrilação atrial é a arritmia mais incidente nos idosos e sua prevalência tem aumentado, de acordo com o aumento da expectativa de vida da população mundial (FAVARATO, 2021). O projeto Global *Burden of Disease* estimou uma prevalência mundial de FA em cerca de 46,3 milhões de indivíduos em 2016 e em virtude do envelhecimento sua prevalência aumenta com a idade, alcançando 10-12% em indivíduos de 80 anos ou mais (SANTOS, Kennedy de Oliveira *et al.*, 2023). A prevalência da FA nos Estados Unidos, era quase 6,1 milhões em 2010, e a estimativa para 2030 é de aproximadamente 12,1 milhões de casos, assim como a União Europeia teve uma prevalência de 8,8 milhões em 2020, e a projeção para 2060 é de 17,9 milhões de casos (BENJAMIN *et al.*, 2019). Estima-se que no Brasil a doença já afetou cerca de 1,5 milhões de pacientes enquanto em outros países da América Latina como a Venezuela, atingiu cerca de 230.000 pacientes e a tendência é aumentar para 1 milhão no ano de 2050 (MASSARO; LIP, 2016). No Brasil, anualmente, espera-se 170.000 casos de FA e 240.000 eventos de AVC (SANTOS, Itamar S. *et al.*, 2024).

A fisiopatologia da FA pode ser considerada multifatorial entre eles fatores hemodinâmicos, eletrofisiológicos, estruturais e moduladores. Envolvem uma interação complexa entre um estímulo desencadeante e processos de sustentação que atuam sobre um substrato miocárdico, que pode estar predisposto ao desenvolvimento desse tipo de arritmia (CINTRA; FIGUEIREDO, 2021; HARLING *et al.*, 2017). A fibrilação atrial surge a partir de um substrato atrial vulnerável, cuja formação e composição variam

conforme comorbidades [como hipertensão, diabetes mellitus (DM) e insuficiência cardíaca (IC)], genética, sexo e outros fatores (BOSCH; CIMINI; WALKEY, 2018). Nos adultos, o estilo de vida, tabagismo, álcool, obesidade, esportes radicais e estresse psicológico podem contribuir com a predisposição a esse tipo de arritmia (KORNEJ *et al.*, 2020).

Segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia (VAN GELDER *et al.*, 2024), a fibrilação atrial é tradicionalmente classificada em cinco padrões, com base na apresentação, duração e término espontâneo dos episódios, conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Definições e classificações para o padrão temporal da FA

Classificação temporal	Definição
FA diagnosticada pela primeira vez	FA que não foi diagnosticada anteriormente, independentemente do estado dos sintomas, padrão temporal ou duração
FA paroxística	FA revertida espontaneamente ou com intervenção médica em até 7 dias de seu início. As evidências sugerem que a maioria dos paroxismos autolimitados duram <48 h.
FA persistente	FA que dura mais de 7 dias e requerem o uso de fármacos para resolução.
FA persistente de longa duração	FA contínua com duração mínima de 12 meses, mas na qual o controle do ritmo ainda é uma opção de tratamento em pacientes selecionados
FA permanente	FA para a qual não estão previstas novas tentativas de restauração do ritmo sinusal, após consenso entre o paciente e o médico

Fonte: (VAN GELDER *et al.*, 2024)

Por envolver distúrbios elétricos e miocárdicos, a fibrilação atrial tende a progredir de formas paroxísticas para persistentes devido à remodelação elétrica e estrutural. (INOHARA *et al.*, 2019)

Os idosos apresentam múltiplas comorbidades, entre elas as doenças cardiovasculares como FA e IC, grande parte dessas doenças estão relacionadas a eventos trombóticos como o tromboembolismo venoso (TEV) e AVC (BENJAMIN *et al.*, 2019; FREITAS *et*

al., 2017). O risco da ocorrência de AVC em pacientes com FA é de 4 a 5 vezes maior do que nos outros indivíduos que apresentam essa complicação não relacionado a FA. Além disso, AVC associado a fibrilação atrial pode apresentar desfechos mais graves, com maiores taxas de morte e incapacidade (ELSHEIKH *et al.*, 2024). Isso se deve ao fluxo sanguíneo alterado no átrio esquerdo, associado a sinais elétricos desordenados e à ausência de contrações atriais coordenadas. Além de disfunção endotelial e outras condições pró-trombóticas associadas a patologia. Dessa forma, há a formação de trombo no apêndice atrial esquerdo, que pode se desprender levando à embolia das artérias cerebrais (JAME; BARNES, 2020; LAMASSA *et al.*, 2001). Na América Latina o AVC associado à FA tem sido um problema relevante, tendo em vista principalmente a negligência ao controle dos fatores de risco para a FA nesta população (LIP; BRECHIN; LANE, 2012).

A fibrilação atrial é a doença cardíaca subjacente mais prevalente que aumenta a propensão ao tromboembolismo (GOLDBERGER *et al.*, 2015). A participação da trombogênese na fisiopatologia da FA não é ainda totalmente elucidada, porém tem-se que é determinada por uma confluência de fatores e não está relacionada apenas à estase do atril esquerdo com a contratilidade reduzida (BUKOWSKA *et al.*, 2018). Há mais de um século, Rudolf Virchow propôs uma tríade de eventos que fazem parte do processo da formação de trombos, sendo ela, lesão endotelial/endocárdica, estase sanguínea e hipercoagulabilidade (KUSHNER *et al.*, 2024). Considerando essa tríade, a fibrilação atrial poderia de fato conduzir a um estado pró-trombótico.

2.3 Endotélio Vascular

O endotélio é uma camada única de células que reveste a parte interna dos vasos sanguíneos, desempenhando um papel crucial na manutenção da homeostase vascular. A partir de mediadores endoteliais que garantem a manutenção da integridade dos tecidos, da permeabilidade vascular e da migração de leucócitos. Atua também no controle do tônus vascular, manutenção da homeostase vascular pela secreção de fatores vasoativos, além das suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antiproliferativas e antitrombóticas (BALTA, Sevket *et al.*, 2014; GALLO; SAVOIA, 2024; KARAMAN *et al.*, 2013). O endotélio estimula a liberação de substâncias com ações autócrinas, parácrinas e endócrinas, como o óxido nítrico (NO), o peptídeo natriurético tipo C, a prostaciclina e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Essas moléculas desempenham um papel importante na inibição da proliferação e migração de células musculares lisas, impedem a adesão e agregação de plaquetas e regulam processos

biológicos envolvidos na trombogênese (GALLO; SAVOIA, 2024; GALLO; VOLPE; SAVOIA, 2021). O endotélio assume também um papel crucial na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, por meio da expressão de proteínas de superfície e da secreção de moléculas solúveis (WANG, Xiang-sheng *et al.*, 2015). Anteriormente o endotélio era compreendido como o “invólucro de celofane” do sistema vascular, com atribuição limitada à facilitação da permeabilidade seletiva para a passagem de água e eletrólitos. Sua importância foi reconhecida pela primeira vez pelo seu efeito no tônus vascular (RAJENDRAN *et al.*, 2013). Em 1980, Furchgott e Zawadzki demonstraram a importância do endotélio em seus experimentos, ao descreverem a ação vasodilatadora da acetilcolina na presença do endotélio intacto devido à presença do óxido nítrico, largamente utilizado como um potente vasodilatador (DEANFIELD; HALCOX; RABELINK, 2007; FURCHGOTT; ZAWADZKI, 1980). O óxido nítrico tem um potencial efeito antitrombótico no endotélio arterial. Quando liberado pelas plaquetas ativadas inibe o recrutamento delas para o trombo em desenvolvimento, ao passo que inibe a expressão do Inibidor do Ativador de Plasminogênio (PAI-1), um importante inibidor do sistema fibrinolítico (SWIATKOWSKA *et al.*, 2000). A função do endotélio é desempenhada por receptores ancorados à membrana para diversas moléculas, englobando proteínas, partículas transportadoras de lipídios, metabólitos e hormônios. Além disso, a regulação das interações entre célula-célula e célula-matriz ocorre por meio de proteínas e receptores específicos (CINES *et al.*, 1998). O termo “disfunção endotelial” é utilizado para descrever o desequilíbrio entre fatores antitrombóticos como NO e prostaciclina e fatores pró-trombóticos como PAI-1 e fator tecidual (SARRAZIN *et al.*, 2006; SMILJIC, 2017). Essa vasomoção desempenha uma função imediata na regulação do suprimento de oxigênio aos tecidos e na demanda metabólica ao controlar o tônus e o diâmetro dos vasos. Além de afetar a reconfiguração da estrutura vascular e na perfusão dos órgãos a longo prazo (SCHECHTER; GLADWIN, 2003). A falta da homeostase nesse sentido pode desencadear um estado pró-inflamatório, vasodilatação reduzida e propriedades pró-trombóticas através da liberação de substância como fator de *von Willebrand*, selectinas e moléculas de adesão. Além do aumento do tônus vascular e/ou redução da reatividade vascular (GODO; SHIMOKAWA, 2017; KRISHNAMOORTHY; LIM; LIP, 2009). Nesse sentido, nos últimos anos têm sido estudados novos biomarcadores para avaliar a relação do endotélio vascular com diferentes doenças cardiovasculares, uma vez que podem ajudar a alcançar um diagnóstico ideal da doença ou prever o prognóstico (TRONCOSO *et al.*, 2021).

2.4 Marcadores Cardiovasculares

2.4.1 Molécula-1 específica de célula endotelial (ENDOCAN)

O endocan é um proteoglicano solúvel de sulfato de dermatano, secretado principalmente pelo endotélio ativado, através de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral- α e interleucina-1 β que promovem sua síntese e secreção (BALTA, Ilknur *et al.*, 2014; BEHNOUSH *et al.*, 2023). Ele é liberado pelas células endoteliais vasculares, cardiomiócitos, capilares pulmonares, pele, rins, sistema digestivo, fígado, cérebro e gânglios linfáticos. Níveis séricos elevados têm sido associados ao dano endotelial, à ativação e à disfunção causada pelo estresse oxidativo nas doenças inflamatórias, tumores, sepse, hipertensão arterial, diabetes, doença renal crônica e rejeição de transplantes (BALTA, Sevket *et al.*, 2015; BALTA, Sevket; BALTA; MIKHAILIDIS, 2021). Tem sido aceito como indicador de neovascularização, angiogênese e ativação das células endoteliais (CEYHUN, 2021). O endocan apresenta efeitos inflamatórios a partir da produção de citocinas pró-inflamatórias e regulação da permeabilidade microvascular e a adesão de leucócitos. É uma proteína mediadora e reguladora da ligação do antígeno associado à função leucocitária tipo 1 (LFA-1) aos leucócitos, através das moléculas de adesão celular (CAMs) (TAYMAN *et al.*, 2020). A LFA-1 é uma molécula de adesão que atua como fator-chave na migração de leucócitos, dessa forma, o endocan exerce seu efeito em nível de transmigração, aumentando o extravasamento de leucócitos (BALTA, Sevket *et al.*, 2015; ROCHA *et al.*, 2014). Essa ligação é um passo importante para a adesão e transmigração de leucócitos para o endotélio, além de atuar nas vias de sinalização de diferenciação celular (BALTA, Sevket *et al.*, 2015). Além disso, o endocan pode promover a expressão de moléculas de adesão celular, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM 1), a molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e E-selectina o que pode levar à formação de placa aterosclerótica (BEHNOUSH *et al.*, 2023; CHEN, Jinzhi *et al.*, 2021). Nesse sentido, o endocan atua em substâncias que fornecem o substrato essencial para o recrutamento, adesão e migração de leucócitos através do endotélio vascular no estado inflamatório (BALTA, Sevket *et al.*, 2015). Estudos clínicos conduzidos com pacientes com doença cardiovascular, apresentaram como resultados indivíduos com níveis plasmáticos significativamente elevados de endocan e estão independentemente relacionados aos níveis da molécula de adesão intercelular solúvel-1 (sICAM-1) e da molécula de adesão celular solúvel-1 (sVCAM-1) (ELKAMSHOUSHI *et al.*, 2018; PAWLAK; MYSLIWIEC; PAWLAK, 2015; SIĞIRCI *et al.*, 2019). Um estudo *in vivo*, com modelo de camundongo com sepse induzida por ligadura cecal e

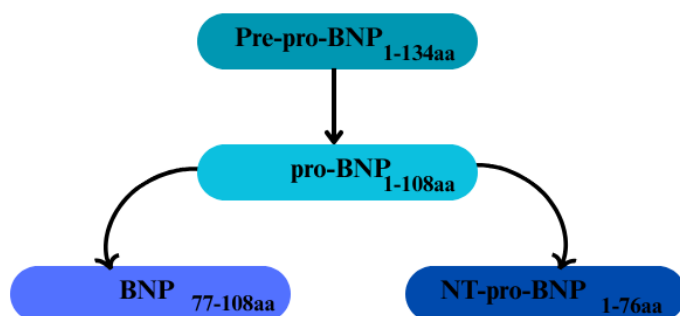
punção, realizado por Lee e colaboradores (2014), objetivou avaliar o efeito modulador e as vias de sinalização do biomarcador. Apresentou como resultado melhora da sobrevivência dos animais que receberam anticorpo anti-endocan. Neste estudo, houve redução significativa dos níveis plasmáticos de endocan sérico, sugerindo que a supressão da liberação de endocan fornece uma estratégia terapêutica para o manejo de distúrbios inflamatórios como a sepse (LEE *et al.*, 2014). Dessa forma, o endocan pode representar um marcador em potencial que se correlaciona com a disfunção e inflamação endotelial e risco cardiovascular, bem como com a gravidade da doença nestes pacientes (CHEN, Jinzhi *et al.*, 2021). Há poucos estudos na literatura que relacionam o endocan com a fibrilação atrial e suas consequências, contudo, compreendendo que a fibrilação atrial apresenta uma fisiopatologia multifatorial caracterizada por lesão endotelial, estase e hipercoagulabilidade é possível sugerir que há uma correlação positiva entre a doença e potencial novo biomarcador. Ceyun (2021), em seu estudo, identificou uma relação positiva significativa entre os níveis séricos elevados de endocan e o escore CHA2DS2-VA (≥ 2), um escore de risco para AVC em pacientes com FA. Esse achado está associado às disfunções endoteliais induzidas pela FA, que ocorrem através de diversos mecanismos, como o aumento do estresse de cisalhamento, a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, o aumento do estresse oxidativo, a inflamação e a disfunção do sistema renina-angiotensina (CEYHUN, 2021). Além disso, condições clínicas que elevam o escore CHA2DS2-VA, como hipertensão arterial, diabetes e doença arterial coronariana, também apresentaram correlação com níveis séricos aumentados de endocan. Reforçando seu papel como biomarcador de disfunção endotelial em pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos (ZHAO, Tianming *et al.*, 2018).

2.4.2 Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP) e Pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP)

Os peptídeos natriuréticos (NPs) são uma família de hormônios que desempenham papel crucial na regulação do sistema cardiovascular, sendo os três principais: o peptídeo natriurético atrial (ANP), o peptídeo natriurético tipo B ou cerebral e o peptídeo natriurético tipo C (CNP). Esses peptídeos compartilham uma estrutura característica de anel composta por 17 aminoácidos (AA) e exercem ações fisiológicas que visam proteger o sistema cardiovascular dos efeitos da sobrecarga de volume e regular o metabolismo de glicose e lipídios (SARZANI *et al.*, 2022). Tanto o ANP quanto o BNP são predominantemente liberados pelo coração, agindo como hormônios circulantes para influenciar múltiplos tecidos corporais. Suas funções incluem indução de vasodilatação,

natriurese e diurese, promovendo a redução da pressão arterial e do volume sanguíneo (VOLPE; RUBATTU; BURNETT, 2014). O ANP é preferencialmente sintetizado e secretado pelos átrios, enquanto o BNP é produzido principalmente nos ventrículos. No entanto, ambos os peptídeos podem ser sintetizados em qualquer câmara cardíaca sob condições patológicas (SARZANI *et al.*, 2017). Além de seus efeitos sistêmicos, o ANP e o BNP também atuam diretamente no coração, onde suas atividades parácrinas e autócrinas são essenciais para prevenir processos como hipertrofia, fibrose, arritmias e o desenvolvimento de cardiomiopatias, atuando como fatores protetores contra a progressão da IC (ZHAO, Juanjuan; PEI, 2020). Enquanto isso, o peptídeo natriurético tipo C, atua em várias funções relevantes, porém distintas, no organismo, como a regulação da ossificação endocondral, a reprodução, o desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso, além da preservação da saúde cardiovascular, influenciando a atividade do músculo liso e a função do endotélio (SELLITTI; KOLES; MENDONÇA, 2011). O BNP é um hormônio sintetizado pelos cardiomiócitos e liberado em pulsos, sem ser armazenado previamente, quando ocorre distensão em situações de sobrecarga de volume ou pressão. O nível dos peptídeos natriuréticos, reflete uma compilação da função sistólica e diastólica, bem como da função ventricular direita e valvar (PATTON *et al.*, 2009). Em condições de expansão de volume ou sobrecarga pressórica, o estresse da parede miocárdica induz a síntese de pré-proBNP nos cardiomiócitos ventriculares. Esse precursor é então clivado inicialmente em proBNP, seguido pela formação de BNP a partir da ação da furina, serina endopeptidase intracelular, gerando o BNP ativo, que possui 32 aminoácidos, e o fragmento N-terminal inativo (NT-proBNP), composto por 76 aminoácidos, ambos secretados na circulação, conforme ilustrado na figura 1 (HAMATANI *et al.*, 2021; SARZANI *et al.*, 2022).

Figura 1 - Formação dos hormônios natriuréticos a partir da clivagem do precursor Pre-pro-BNP



Fonte: adaptado de (GANDHI; PINNEY, 2014)

O aumento do estiramento atrial resulta, ao longo do tempo, no desenvolvimento de fibrose e disfunção atrial, o que pode atuar como um mecanismo para a formação da embolia atrial (SEPEHRI SHAMLOO *et al.*, 2020). Esse processo estabelece uma conexão plausível entre os níveis elevados de peptídeos natriuréticos e a ocorrência de eventos tromboembólicos, sugerindo uma ligação fisiopatofisiológica entre a remodelação atrial e o risco de embolização sistêmica (HAMATANI *et al.*, 2021). A liberação de BNP promove o relaxamento miocárdico, desempenhando um papel crucial na regulação hemodinâmica em resposta a aumentos agudos no volume ventricular, contrabalançando os efeitos vasoconstritores, a retenção de sódio e a ação antidiurética do sistema renina-angiotensina-aldosterona ativado e do sistema simpático. A deleção do receptor do peptídeo natriurético no coração ou no endotélio causa disfunção cardiovascular. Os níveis de BNP tendem a aumentar em diversas condições cardíacas, como hipertrofia ventricular esquerda, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca e eventos coronarianos agudos (BRADY *et al.*, 2022; DANIELS; MAISEL, 2007; NOUBIAP *et al.*, 2021). O uso dos peptídeos natriuréticos tem sido investigado, devido a relação fisiopatofisiológica encontrada entre FA e suas alterações, contudo grande parte dos indivíduos portadores de FA são portadores de IC, sendo incerto até que ponto a associação dos NPs é influenciada pela presença da IC ou outros fatores de risco cardiovasculares (BRADY *et al.*, 2022; HIJAZI *et al.*, 2013). Um fator relevante na etiologia do AVC relacionado à fibrilação atrial é a morfologia e a função do apêndice atrial esquerdo, que apresenta uma elevada densidade de grânulos secretores (DUDZIŃSKA-SZCZERBA *et al.*, 2022). Esse contexto, associado à presença de

inflamação e estresse hemodinâmico, pode servir como um substrato importante para o desenvolvimento tanto da FA quanto da formação de trombos no apêndice atrial esquerdo (SARZANI *et al.*, 2022). Ambos os mecanismos contribuem para a estimulação da produção de peptídeos natriuréticos, refletindo a interação entre alterações estruturais atriais e eventos tromboembólicos (GOETZE *et al.*, 2020). Foram demonstrados, níveis elevados de BNP em pacientes com fibrilação atrial, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca ou outra patologia cardíaca (PATTON *et al.*, 2009), bem como em pacientes com alterações no apêndice atrial esquerdo com perfil inflamatório e pró-trombótico (SCHNABEL *et al.*, 2014). Peptídeos natriuréticos, como o BNP e o NT-proBNP, são considerados os biomarcadores mais promissores para aprimorar a detecção de FA após um AVC. Estudos sugerem que níveis de BNP superiores a 100 pg/mL e de NT-proBNP acima de 400 pg/mL possuem valor preditivo para o desenvolvimento de FA em pacientes que sofreram um acidente vascular cerebral (NOUBIAP *et al.*, 2021). Níveis séricos de NT-proBNP superiores a 1.250 ng/L demonstraram alto valor preditivo para a ocorrência de AVC, embolia sistêmica ou morte cardiovascular em pacientes com fibrilação atrial. Esse valor preditivo foi ainda mais elevado quando combinado com a pontuação CHA2DS2-VA (BRADY *et al.*, 2022; GOETZE *et al.*, 2020). Apesar do uso promissor dos NPs como biomarcadores da FA o seu comportamento ainda não é perfeito e pode ser complementado por outros marcadores como a Angiopoietina-2 (Ang-2) e Proteína 3 relacionada a Dickkopf (DKK-3), ainda em estudos nas vias envolvidas na fisiopatologia da FA (PALÀ, Elena *et al.*, 2022).

2.4.3 Ligante 16 da quimiocina 16 (CXCL16) e Ligante 6 da quimiocina 6 (CXCL6)

As quimiocinas desempenham múltiplas funções, incluindo a regulação da inflamação, a modulação da resposta imune, a participação no reparo tecidual, além de outros processos fisiológicos essenciais (IZQUIERDO *et al.*, 2014). Consequentemente, as quimiocinas e seus receptores têm sido identificados como reguladores moleculares fundamentais em diversas patologias inflamatórias, incluindo as doenças cardiovasculares (ZHANG, Yun-Long *et al.*, 2020). Elas são um tipo de pequenas proteínas sinalizadoras, que podem promover a quimiotaxia direcionada ao ativarem receptores acoplados à proteína G (GPCR). De acordo com a organização das cisteínas na região N-terminal dos aminoácidos, as quimiocinas são classificadas em quatro grupos: CXC, CC, C e CX3C e poderão se ligar em dois tipos de receptores, sendo eles, receptores de quimiocinas convencionais (cCKRs) e receptores de quimiocinas atípicas (ACKRs) (HUGHES;

NIBBS, 2018). Essas moléculas podem ser produzidas por células endoteliais ativadas, células musculares lisas e leucócitos em migração em casos de lesão tecidual como na autoimunidade, alergia, doença de Alzheimer, doença inflamatória crônica, doença cardiovascular e câncer (HUGHES; NIBBS, 2018). Atualmente tem-se identificadas 17 quimiocinas do tipo CXC em humanos, muitas das quais estão ligadas a doenças cardiovasculares. Pesquisas indicam que essas quimiocinas CXC desempenham um papel relevante na progressão dessas doenças (HUGHES; NIBBS, 2018; LU *et al.*, 2021). As quimiocinas são mais conhecidas por estimular a migração celular. Entre elas estão incluídas a *chemokine ligand 6* (CXCL6) que por meio dos receptores CXCR1 e CXCR2 modula a função dos neutrófilos desempenhando um papel pró-inflamatório (RAJARATHNAM *et al.*, 2019) e a *CXC chemokine ligand 16* (CXCL16) quimiocina solúvel, molécula de adesão e a única que desempenha papel de receptor de eliminação de superfície celular (IZQUIERDO *et al.*, 2014). O polimorfismo rs3744700 do gene CXCL16 está intimamente relacionado à doença cardíaca coronária e um pior prognóstico para esses pacientes. Observou-se um aumento significativo nas concentrações séricas de CXCL16 em pacientes com aterosclerose (TIAN *et al.*, 2015; WANG, Ke-di *et al.*, 2010) hipertensão arterial e infarto agudo do miocárdio (IAM) (LU *et al.*, 2021). Os cardiomiócitos lesionados no IAM podem ativar o sistema do complemento, produzir espécies reativas de oxigênio e induzir a regulação positiva de citocinas, que por sua vez, recrutam leucócitos e plaquetas para o local lesionado, exacerbando a inflamação (ANDERSEN *et al.*, 2019; FRANGOIANNIS, 2014). A fibrilação atrial está intimamente associada com inflamação e fibrose atrial. Várias citocinas inflamatórias, como IL-6 (interleucina-6), TNF α (fator de necrose tumoral- α), proteína C-reativa e MCP (proteína quimiotática de monócitos-1), estão associadas à ocorrência e aos desdobramentos da FA (ZHANG, Yun-Long *et al.*, 2020). A hiperativação do eixo CXCL12/CXCR4 está associada à inflamação atrial progressiva e à remodelação estrutural em camundongos em um modelo de FA induzida (LU *et al.*, 2021). Além disso, a inibição farmacológica do CXCR-2 demonstrou ser eficaz na redução ou reversão da infiltração de monócitos/macrófagos, da remodelação atrial e da FA em camundongos infundidos com angiotensina II, sugerindo potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da FA (ZHANG, Yun-Long *et al.*, 2020) contudo, poucas são as evidências quanto à relação da FA com os níveis de CXCL6 e CXCL16.

2.4.4 Fator de crescimento placentário (PlGF)

O fator de crescimento placentário (PlGF) foi o segundo membro identificado da família dos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) em 1991 (DE FALCO, 2012). Trata-se de uma proteína secretada na forma de um homodímero glicosilado, que apresenta alta expressão na placenta durante todos os estágios gestacionais, desempenhando um papel crucial no controle do crescimento e da diferenciação do trofoblasto, uma população heterogênea de células que contribui para a formação da placenta (ACHEN *et al.*, 1997). A secreção de PlGF pelas células gigantes trofoblásticas promove a vascularização da decídua e da placenta durante a embriogênese inicial. Além de sua expressão placentária, o PlGF é detectado em níveis reduzidos em diversos outros órgãos, como o coração, pulmões, tireoide, músculo esquelético e tecido adiposo, em condições fisiológicas normais (DE FALCO, 2012). No nível celular, estudos demonstraram a expressão de PlGF em células endoteliais e células tireoidianas (HE, Junyi; SHEN; HUANG, 2015). Este perfil de expressão sugere que o PlGF desempenha funções importantes não apenas no desenvolvimento placentário, mas também na regulação da angiogênese e na adaptação fisiológica de diversos tecidos. Embora o PlGF não seja essencial para o desenvolvimento vascular e a manutenção fisiológica dos vasos sanguíneos em adultos saudáveis, seu papel torna-se de grande relevância em condições patológicas (KIM; CHO; KIM, 2012). Em processos como inflamação, malignidade e isquemia tecidual, o PlGF é amplamente expresso e desempenha funções críticas na modulação da angiogênese e na resposta tecidual ao estresse evidenciando seu papel na adaptação e na progressão de doenças, contribuindo para a remodelação vascular e o recrutamento celular em condições patológicas (DEWERCHIN; CARMELIET, 2012). Os fatores que promovem o crescimento endotelial têm sido amplamente investigados, especialmente em relação aos seus efeitos sobre a angiogênese e o crescimento tumoral. Além disso, há um interesse crescente nos fatores que estimulam a arteriogênese, um processo crucial para aumentar a perfusão em tecidos isquêmicos e garantir a circulação sanguínea adequada (CARMELIET, 2000). O VEGF exerce funções importantes na indução da angiogênese (VEGF-A e VEGF-B) e da linfogênese (VEGF-C e VEGF-D). Em contrapartida, o PlGF, desempenha um papel mais destacado na arteriogênese, sendo, portanto, de particular interesse em doenças cardiovasculares (CHEN, Yihong *et al.*, 2020). O papel do PlGF nas doenças cardiovasculares ainda é controverso, embora a maioria dos estudos sugira que o PlGF possua uma ação pró-aterogênica. Esse potencial pró-

aterogênico está associado à sua capacidade de induzir a expressão de moléculas de adesão endotelial e promover o recrutamento de monócitos para a parede arterial (CHEN, Yihong *et al.*, 2020; SKODA; STANGRET; SZUKIEWICZ, 2018). A hipótese de que o PlGF desempenha um papel pró-aterogênico é reforçada por estudos epidemiológicos que mostram correlações entre níveis elevados de PlGF plasmático e um aumento no risco de eventos cardiovasculares. Além disso, a habilidade do PlGF de estimular a proliferação de células endoteliais pode contribuir para a preservação da integridade endotelial das placas ateroscleróticas em estágios avançados da doença (CHEN, Yihong *et al.*, 2020; KHURANA *et al.*, 2005; MCGRAW *et al.*, 2013). O papel do PlGF na aterosclerose é evidenciado pela sua regulação positiva em células adventícias, bem como nas regiões das placas ateroscleróticas. O PlGF ativa o receptor FLT1 (Receptor 1 do fator de crescimento endotelial vascular 1) em células endoteliais e promove o recrutamento de monócitos, aumentando a expressão de VCAM-1. Após a diferenciação dos monócitos em macrófagos, estes acumulam LDL oxidado e transformam-se em células espumosas. Subsequentemente, macrófagos ativados e células espumosas liberam mediadores pró-inflamatórios e angiogênicos, que em conjunto, amplificam a resposta inflamatória, aceleram a progressão da lesão e aumentam o risco de ruptura da placa (KIM; CHO; KIM, 2012; SKODA; STANGRET; SZUKIEWICZ, 2018).

Ainda permanece incerto se a associação observada entre níveis elevados de PlGF e o aumento do risco cardiovascular reflete a ativação de uma resposta protetora pela vasculatura sob estresse, ou se está relacionada ao potencial pró-aterogênico do PlGF (CHEN, Yihong *et al.*, 2020).

2.4.5 Oncostatina-M (OSM)

A oncostatina M (OSM) é uma citocina da família Interleucina-6 (IL-6) que atua como mediadora pró-inflamatória em diversas doenças cardiovasculares (RICHARDS, 2013). Descoberta em 1986 a partir de células U937 de linfoma histiocítico humano, foi inicialmente identificada como uma proteína com ação citostática contra células de melanoma, originando seu nome (com "onco" referindo-se ao câncer e "statina" à inibição) (ZARLING *et al.*, 1986). A OSM é secretada por diversas células do sistema imunológico, incluindo macrófagos ativados, monócitos, células T, células dendríticas, neutrófilos, mastócitos ativados e eosinófilos, com sua expressão aumentando após a estimulação por mediadores pró-inflamatórios como LPS, sendo também detectada no miocárdio (RICHARDS, 2013; STAWSKI; TROJANOWSKA, 2019; SUDA *et al.*, 2002). Assim como outras citocinas da família IL-6, a OSM utiliza a glicoproteína de

membrana 130 (gp130, também chamada de IL-6Rb) como parte de seu receptor, juntamente com uma proteína receptora específica para formar um complexo de sinalização completo (HEINRICH *et al.*, 2003). Além da IL-6 e da OSM, outros membros dessa família incluem Interleucina-11(IL-11), fator neurotrófico ciliar (CNTF), fator inibitório de leucemia (LIF), cardiotrofina 1 (CT-1), citocina semelhante à cardiotrofina (CLC) e Interleucina-27 (IL-27) (STAWSKI; TROJANOWSKA, 2019). Esses membros atuam de maneira pleiotrópica, contribuindo para processos fisiológicos como hematopoiese, diferenciação de células-tronco, regeneração hepática e inflamação. Embora compartilhem algumas funções com outros membros da família IL-6, muitos de seus efeitos são únicos (WOLF *et al.*, 2023). Níveis séricos elevados de IL-6 e outras citocinas dessa família foram observados em diversas condições patológicas caracterizadas por inflamação crônica, lesão vascular e fibrose (RINCON, 2012). As células endoteliais, que revestem o interior dos vasos sanguíneos e linfáticos, desempenham um papel crucial na coagulação, inflamação, regulação da pressão arterial e angiogênese (ALTOROK; WANG; KAHALEH, 2014). Essas células, quando apresentam dano, influenciam no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Além disso, contribuem para a resposta inflamatória desencadeada pela OSM, aumentando a produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias através da expressão elevada de receptores de OSM (OSMR). Assim, tornam-se alvos primários da ação da oncostatina M (STAWSKI; TROJANOWSKA, 2019). A inflamação desempenha um papel essencial na remodelação patológica do miocárdio, na fibrose e na insuficiência cardíaca, sendo considerada um fator de risco independente para a fibrilação atrial e um mediador de estados pró-trombóticos (ISSAC; DOKAINISH; LAKKIS, 2007; SCHRAM *et al.*, 2022). Na insuficiência cardíaca, a ativação persistente da OSM contribui para a remodelação dos cardiomiócitos, resultando em uma redução da contratilidade (KUBIN *et al.*, 2011). Sata e colaboradores (2004) observaram que os níveis de IL-6 estavam significativamente elevados em pacientes com FA submetidos à cardioversão em comparação com aqueles com ritmo sinusal. Sendo parte da família IL-6, a OSM também está envolvida na patogênese da FA (SATA *et al.*, 2004). A trombogênese na fibrilação atrial é um processo complexo, influenciado por diversos fatores. Alguns estudos sugerem que a OSM pode ser uma molécula chave na trombose associada à FA, devido à sua capacidade de regular o equilíbrio entre o fator tecidual (TF) e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), elementos críticos no processo de coagulação sanguínea (MIRSHAHI *et al.*, 2002; XIE *et al.*, 2017). Nos átrios esquerdos, macrófagos infiltrantes podem secretar OSM e outras

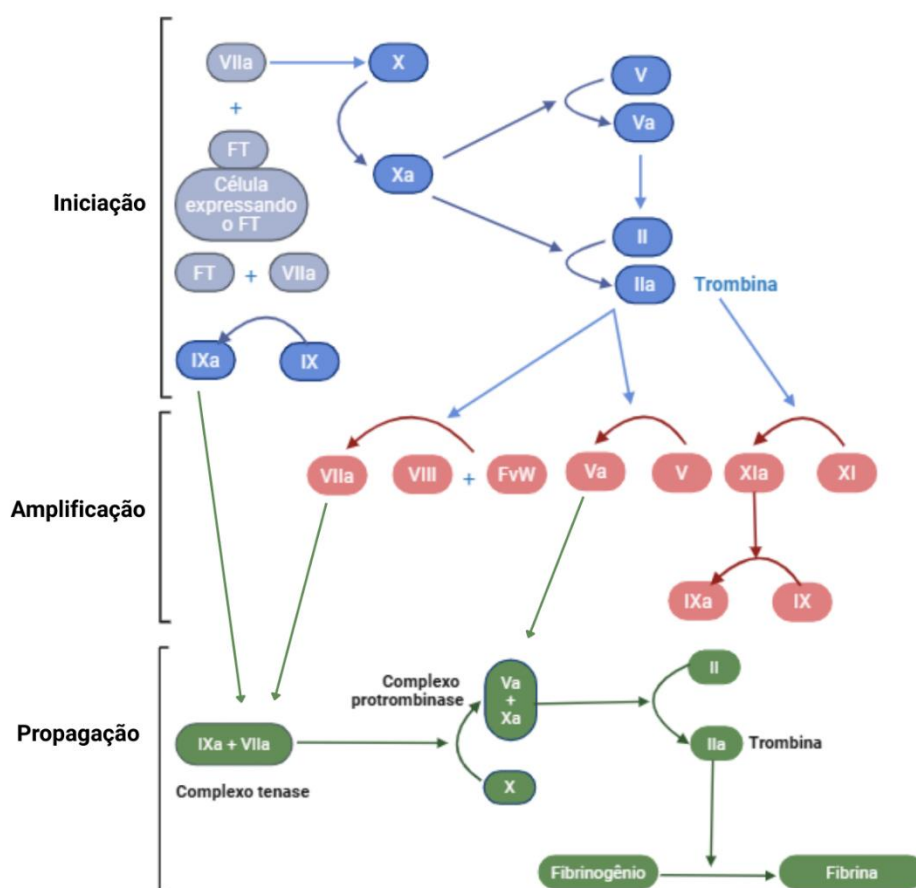
citocinas, estimulando as células musculares lisas a aumentar a produção de TF e reduzir a expressão de TFPI, o que intensifica a atividade da cascata de coagulação exógena e pode, eventualmente, levar à formação de trombos (XIE *et al.*, 2017). Esses achados posicionam a OSM como um biomarcador promissor e um possível alvo terapêutico para intervenções que visem a prevenção e o tratamento da fibrilação atrial e suas complicações trombóticas.

2.5 Hemostasia E Coagulação

Em condições normais, a fluidez sanguínea é mantida pelo equilíbrio entre os constituintes pro-coagulantes e anticoagulantes, sendo conhecido como hemostasia (TRIPODI; MANNUCCI, 1996). De uma maneira geral, a coagulação se dá inicialmente pela formação do tampão plaquetário, caracterizado por ser menos estável do que o coágulo de fibrina, inibindo momentaneamente o sangramento e fornecendo uma superfície pró-coagulante para o desencadeamento da coagulação (RODRIGUES; CASTILHO-FERNANDES; FONTES, 2012). Em seguida, a constituição do coágulo de fibrina implica em interações intrincadas entre proteases plasmáticas e seus cofatores, resultando na formação da enzima trombina. Esta, por meio de processos de proteólise, transforma o fibrinogênio solúvel em fibrina insolúvel (FRANCO, 2001). Esse processo, também conhecido como cascata da coagulação, descrito em 1964 por Macfarlane e Davie & Ratnof foi substituído pelo modelo da coagulação baseado em superfícies celulares que melhor representa o processo da coagulação *in vivo*. O modelo proposto atualmente é baseado em superfícies celulares, ocorre em fases sobrepostas, é iniciado pela exposição do fator tissular na corrente sanguínea, pode ser dividido em quatro fases: iniciação, amplificação, propagação e finalização (FERREIRA *et al.*, 2010; HOFFMAN; MONROE, 2007). A fase de iniciação se dá após uma lesão no endotélio provocando a liberação do fator tecidual, responsável por se ligar e ativar outros componentes do sangue para formação do complexo denominado protrombinase, localizada na superfície da célula que expressa FT que irá fazer a conversão da protrombina em trombina. Contudo a quantidade de trombina formada nessa fase ainda é insuficiente para formação no coágulo estável de fibrina. A fase seguinte é a de amplificação, caracterizada pela ativação plaquetária mediada pela trombina, um potente agonista que, ao interagir com receptores ativados por protease na superfície das plaquetas, induz sua ativação e agregação (LARSEN; HVAS, 2021). Além disso, é responsável pela amplificação da ativação dos fatores de coagulação, especialmente os fatores VIII, IX e XI, que também são ativados na superfície das plaquetas (HOFFMAN; MONROE, 2007; HUNG *et al.*, 1992). A

terceira fase é a de propagação, que se detém em recrutar um grande número de plaquetas para o sítio da lesão e produzir os complexos tenase e protrombinase na superfície das plaquetas ativadas (FERREIRA *et al.*, 2010). O complexo tenase é capaz de ativar mais fator Xa, que irá rapidamente se ligar ao cofator Va ligado à superfície das plaquetas, para formação do complexo protrombinase, convertendo-se em trombina. Por fim, a trombina é uma peça chave para a clivagem do fibrinogênio em monômeros de fibrina, que polimerizam para formação do coagulo de fibrina, conforme ilustrado na figura 2 (FERREIRA *et al.*, 2010; MONROE; HOFFMAN, 2009; RODRIGUES; CASTILHO-FERNANDES; FONTES, 2012).

Figura 2 - Modelo da coagulação baseado em superfícies celulares



Fonte: Adaptado de (FERREIRA *et al.*, 2010)

2.5.1 Terapia Anticoagulante

Grande parte das doenças cardíacas fornecem predisposição para eventos trombóticos, sendo que algumas dessas condições, como a fibrilação atrial, tromboembolismo venoso

e insuficiência cardíaca, se destacam pela tendência de se desenvolverem na população idosa (FREITAS *et al.*, 2017). Embora eventos cardiovasculares como o acidente vascular cerebral possam não ser fatais, muitas vezes prejudicam a qualidade de vida do indivíduo, devido a sequelas físicas e psicológicas que frequentemente levam à fragilidade e perda de independência (BREITENSTEIN *et al.*, 2015). Sendo assim, a FA torna-se uma arritmia em que é indispensável avaliar a elegibilidade para a prevenção de eventos tromboembólicos. A administração de anticoagulantes pode prevenir a maioria desses eventos, melhorando a qualidade de vida desses indivíduos e aumentando a expectativa de vida (CINTRA; FIGUEIREDO, 2021). No entanto, por se tratar de uma doença frequentemente subdiagnosticada, resulta em falhas no alcance do tratamento nos pacientes elegíveis. A identificação precoce de FA, tanto no período anterior quanto posterior a um AVC, poderia aumentar significativamente a taxa de detecção dessa arritmia, ampliando, assim, o número de pacientes que se beneficiariam de estratégias de prevenção primária e secundária de AVC (SCHNABEL *et al.*, 2019). Esse aumento na detecção proporcionaria uma oportunidade para a implementação precoce de anticoagulação, reduzindo a incidência de eventos tromboembólicos futuros e melhorando os desfechos clínicos. Há portanto, uma clara necessidade de estratégias efetivas de anticoagulação (MASSARO; LIP, 2016). O CHA2DS2-VA é o score mais comumente utilizado na clínica e recomendado pelas diretrizes atuais para determinar o risco de acidente vascular cerebral e terapia anticoagulante para prevenir eventos cerebrovasculares. Este escore é uma extensão do escore CHADS2, incorporando fatores de risco adicionais para melhorar a precisão na predição de eventos tromboembólicos (YOU *et al.*, 2012a). Esse score utiliza de um acrônimo para resumir os componentes que o pontuam, conforme a tabela abaixo:

Tabela 2 - Definições atualizadas para a pontuação CHA2DS2-VA.

CHA2DS2-VA		
	Descrição	Pontuação
C	Insuficiência cardíaca	1
H	Hipertensão	1
A	Idade (≥ 75 anos)	2
D	Diabetes Mellitus	1
S	AIT ou AVC prévio	2
V	Doença Vascular	1
A	Idade (65 - 74 anos)	1

Fonte: Adaptado de ((VAN GELDER *et al.*, 2024)

Anteriormente, esse escore incluía como pontuação o gênero do indivíduo, contudo de acordo com a última atualização da ESC 2024 essa classificação foi excluída (VAN GELDER *et al.*, 2024). A anticoagulação é frequentemente recomendada se a pontuação CHA2DS2-VA for ≥ 2 (LIP *et al.*, 2010; VAN GELDER *et al.*, 2024). Considerando todos os fatores de risco para fibrilação atrial, grande parte dos portadores da doença tem recomendação a terapia de anticoagulação, exceto quando classificados com muito baixo risco ou na vigência de alguma contraindicação ao uso dessa classe de medicamentos (FOX *et al.*, 2022; MAGALHÃES *et al.*, 2016). Embora a maioria dos pacientes com FA necessite de terapia de prevenção de AVC, formas mais persistentes de FA estão associadas a riscos ainda maiores de eventos isquêmicos, IC e mortalidade após ajuste para a pontuação CHA2DS2-VA e outras comorbidades (GANESAN *et al.*, 2016). Portanto, a previsão e prevenção da progressão da doença também pode ser fundamental no monitoramento e manejo da FA, particularmente em pacientes que necessitam de terapia de controle do ritmo cardíaco (INOHARA *et al.*, 2019). Embora o CHA2DS2-VA seja amplamente utilizado como uma ferramenta para classificar o risco dos pacientes, ele possui limitações importantes devido ao seu modesto poder de discriminação e ao fato de se concentrar principalmente na previsão de AVC. Isso ocorre apesar da presença de outros eventos cardiovasculares que também podem impactar pacientes com fibrilação atrial, como o risco elevado de insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade por todas as causas. (JANUARY *et al.*, 2014; NOUBIAP *et al.*, 2021). Novos escores de classificação de riscos têm sido desenvolvidos, considerando biomarcadores, história clínica e outros fatores com objetivo de aumentar a sensibilidade de predição e visando otimizar a conduta clínica para melhor prognóstico dos pacientes (HIJAZI *et al.*, 2018).

2.5.2 Varfarina

Por mais de 50 anos, os inibidores da vitamina K (IVK), principalmente varfarina, foram a terapia antitrombótica mais eficaz disponível para a prevenção de AVC isquêmico em pacientes com FA (ANSELL *et al.*, 2008). Ela exerce seu efeito anticoagulante interferindo na regeneração da vitamina K por meio da inibição da enzima vitamina K epóxido redutase, levando à inibição da gama carboxilação dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K (II, VII, IX e X) e das proteínas C e S. Portanto, o uso da varfarina leva à produção de proteínas parcialmente carboxiladas e descarboxiladas, comprometendo, dessa forma, a atividade funcional das mesmas (AGENO *et al.*, 2012). Estudos robustos, demonstraram o benefício do uso de anticoagulantes orais em pacientes portadores da FA em relação ao risco de AVC (CAIRNS, 1991; EZEKOWITZ *et al.*, 1992;

SINGER *et al.*, 1990). Entretanto, a varfarina apresenta uma estreita janela terapêutica, ou seja, a dose de tratamento é próxima da sub/superdosagem sendo necessário acompanhamento laboratorial para o manejo terapêutico (HARTER; LEVINE; HENDERSON, 2015). O controle da anticoagulação é realizado a partir dos valores da Relação Normatizada Internacional (RNI), um parâmetro que avalia o estado de anticoagulação em pacientes que utilizam inibidores da atividade de vitamina K de acordo com o tempo de protrombina (TP) (KLACK; CARVALHO, 2006). De maneira geral, a faixa terapêutica ideal preconizada para FA está entre 2,0 e 3,0, considerando que níveis abaixo de 2,0 refletem uma dose subterapêutica tendo em vista que, não diminui adequadamente o risco de acidente vascular cerebral de um paciente, ao passo que valores de RNI superiores a 3,0 estão associados a um risco aumentado de sangramento (FITZGERALD *et al.*, 2020). Portanto, é importante manter os pacientes dentro da faixa ideal pelo maior tempo possível, a fim de maximizar a relação risco-benefício. Esse tempo é expresso como uma porcentagem de tempo na faixa terapêutica (TTR) (JANZIC; KOS, 2015). Porém, esse controle ainda é um desafio por se tratar de uma droga com metabolismo afetado por diversos fatores, como a carga genética relacionada à metabolização do medicamento, idade e capacidade de absorção da vitamina K, além de fatores extrínsecos como a vitamina K exógena ingerida na dieta, interação medicamentosa e estilo de vida (TSUJIOKA *et al.*, 2006). Considerando esses fatores e que grande parte dos indivíduos portadores de FA são idosos, o manejo terapêutico se torna ainda mais desafiador. Em pacientes com 75 anos ou mais, a incidência de sangramento relacionado ao uso de IVK aumenta a cada ano. Consequentemente a adesão ao tratamento se torna ainda menor. Estudos mostraram que 50 a 60% dos pacientes com critérios de anticoagulação por FA estavam em uso de terapia anticoagulante (FOX *et al.*, 2022; FREITAS *et al.*, 2017; NIEUWLAAT *et al.*, 2006). No Brasil, 21,4% dos pacientes consideram o acompanhamento laboratorial uma barreira significativa para a adesão à anticoagulação, ao passo que, o uso dos IVK para obter melhor TTR foi observada em apenas 54% dos pacientes (ESMERIO *et al.*, 2009). Este valor é inferior ao de 70% recomendado em diretrizes ocidentais existentes, tais como as diretrizes do *American College of Chest Physicians* e da *European Society of Cardiology* (EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION *et al.*, 2010; MASSARO; LIP, 2016; YOU *et al.*, 2012b). Tornando urgente a necessidade do desenvolvimento de novos anticoagulantes orais que contornassem o desafio dos inibidores da vitamina K.

2.5.3 Rivaroxabana

Visando solucionar os diversos desafios de controle e monitoramento que o uso da varfarina proporciona ao indivíduo em tratamento, nas últimas décadas, houve um esforço notável para desenvolver os novos anticoagulantes orais (NOACs), atualmente chamados de anticoagulantes orais diretos (DOACs) (RUFF *et al.*, 2014). Essa nova classe, garante segurança e eficácia do anticoagulante sem a necessidade de controles laboratoriais regulares, contribuindo com o aumento da aderência dos pacientes ao tratamento (HARDER; GRAFF, 2013). São direcionados especificamente a um fator da coagulação individual, fator da coagulação X ativado (FXa) como no caso da rivaroxabana, apixabana e edoxabana, ou trombina (IIa) representado pela dabigatrana, e foram desenvolvidos para superar as desvantagens das terapias previamente aprovadas (AGENO *et al.*, 2012; KVASNICKA *et al.*, 2017). Os DOACs representam uma revolução na prevenção do AVC em pacientes com FA não valvar e têm sido considerados como uma importante alternativa terapêutica por todo o mundo (VAN GELDER *et al.*, 2024). Em pacientes com fibrilação atrial, a rivaroxabana foi não inferior à varfarina na prevenção de acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica ao passo que na América Latina, baixas taxas de AVC e sangramento grave em pacientes com fibrilação atrial também foram encontradas com o uso da rivaroxabana (MARTÍNEZ *et al.*, 2018; PATEL *et al.*, 2011). De acordo com o estudo observacional, ARISTOPHANES de 2018 os DOACs apresentaram taxas mais baixas de AVC e embolia sistêmica quando comparado aos pacientes com fibrilação atrial não valvar em uso de varfarina (LIP *et al.*, 2018). Por fim, os anticoagulantes orais diretos têm demonstrado um equilíbrio favorável entre eficácia e segurança em comparação ao uso da varfarina, o que é consistente, considerando o alto risco a eventos isquêmicos e hemorrágicos que os indivíduos portadores de FA apresentam (RUFF *et al.*, 2014).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivos primários

Avaliar biomarcadores cardiovasculares e sua associação com marcadores hemostáticos, inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com fibrilação atrial em uso de rivaroxabana e varfarina em comparação a um grupo controle sem fibrilação atrial.

3.2 Objetivos Secundários

- Realizar a caracterização demográfica e clínica da população em estudo;
- Realizar a caracterização laboratorial dos grupos estudados por meio das determinações dos parâmetros bioquímicos (perfis lipídico, hepático e renal).
- Comparar entre um grupo de pacientes com FA e o grupo controle os níveis de marcadores cardiovasculares: CXCL6; CXCL16; Endocan-1 (ESM-1); NT pro BNP e BNP; Oncostatina-M (OSM); PlGF;
- Comparar entre um grupo de pacientes com FA, em uso de varfarina ou rivaroxabana e o grupo controle os níveis de marcadores de lesão endotelial;
- Correlacionar os níveis dos parâmetros citados acima com parâmetros do perfil lipídico, inflamatórios, da coagulação e fibrinólise cuja associação com a FA foi avaliada em estudos anteriores do nosso grupo (COSTA *et al.*, 2022; DUARTE *et al.*, 2021; MARTINS, 2018)
- Realizar uma análise multivariada para avaliar qual ou quais parâmetros são independentemente associados à FA.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O estudo atual recebeu aprovação tanto do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP (Anexo A), quanto dos Comitês de Ética em Pesquisa dos hospitais Lifecenter, Semper e Ipsemg, além do Comitê de Ética da Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte. O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS, INFLAMATÓRIOS E COGNITIVOS EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL EM USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS”. Todos os participantes foram devidamente informados sobre os objetivos da pesquisa, tendo lido e compreendido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Apêndice A). No caso de dúvidas, foram esclarecidas antes de assinarem o referido termo. A equipe responsável pelo projeto preencheu uma ficha clínica (Apêndices B e C), contendo informações relevantes para a pesquisa e de interesse médico.

4.2 Desenho Do Estudo

Foi conduzida um estudo observacional, analítico e transversal que incluiu indivíduos que apresentavam fibrilação atrial não valvar e estavam em tratamento com varfarina ou rivaroxabana, juntamente com um grupo controle que havia diagnóstico de FA e não fazia uso de anticoagulantes.

4.3 Casuística

Os indivíduos do estudo portadores de fibrilação atrial foram escolhidos por cardiologistas, durante as consultas regulares nos consultórios e clínicas dos Hospitais participantes. O grupo controle foi recrutado nas Academias da Cidade nos bairros Universitário, Serrano e São Francisco, da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte.

O estudo envolveu um total de 136 participantes, compreendendo indivíduos com fibrilação atrial não valvar (n=74). Dentre esses, 29 estavam em tratamento com rivaroxabana na dose de 20 mg uma vez ao dia, enquanto 45 estavam utilizando varfarina com uma Relação Normatizada Internacional (RNI) dentro da faixa terapêutica (entre 2,00 e 3,00). Além disso, o grupo controle consistiu em indivíduos sem fibrilação atrial, totalizando 61 participantes.

4.4 Critérios De Inclusão

Foram incluídos no estudo indivíduos diagnosticados com fibrilação atrial não valvar paroxística, persistente ou permanente, que estavam em tratamento com varfarina ou rivaroxabana por pelo menos um mês antes da coleta de sangue. Estes participantes

deveriam apresentar um risco médio ou alto de eventos tromboembólicos, conforme indicado por uma pontuação CHA₂DS₂-VAsC ≥ 2 indicada à época.

Os critérios de elegibilidade abrangeram homens e mulheres com idade superior a 18 anos, que tivessem um histórico documentado de fibrilação atrial de qualquer duração, confirmado por um eletrocardiograma realizado nos 12 meses anteriores à coleta de sangue. Além disso, era necessário que a anticoagulação oral crônica fosse indicada para esses participantes.

4.5 Controle

Foram selecionados como controles indivíduos que compartilhavam características demográficas semelhantes àqueles diagnosticados com fibrilação atrial. No entanto, os controles não tinham confirmação diagnóstica de arritmia, trombose venosa ou histórico de uso de anticoagulantes orais.

4.6 Critérios De Exclusão

Foram excluídos do estudo, em todos os grupos, os indivíduos que apresentavam as seguintes condições:

- Estavam em tratamento com medicamentos como antiagregantes plaquetários, corticoides, anti-inflamatórios não esteroidais, heparina, terapia de reposição hormonal, antifibrinolíticos, amiodarona, verapamil, quinidina, antimicóticos azólicos e ritonavir.
- Tinham histórico de etilismo, doença renal crônica com clearance de creatinina inferior a 30 mL/min, insuficiência hepática, distúrbios hemorrágicos adquiridos ou hereditários, doença tireoidiana, infecciosa, inflamatória, autoimune ou maligna, assim como qualquer anomalia laboratorial ou clínica relevante identificada pelo médico responsável.
- Estavam em período de gravidez, puerpério ou lactação.

4.7 Amostras Biológicas

De cada participante do estudo, foi coletada uma amostra de 10 mL de sangue venoso utilizando tubos do sistema Vacutainer®. Essa coleta ocorreu após um período de jejum de 12 horas, sendo 5 mL de sangue armazenados em tubos contendo ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA), e os outros 5 mL em tubos sem anticoagulante.

As amostras de sangue coletadas sem anticoagulante foram submetidas a uma centrifugação a 1100 g por 15 minutos. O soro resultante foi separado do coágulo, subdividido em porções e transferido para tubos tipo Eppendorf®. Estes foram

armazenados no freezer a -80°C do Colégio Técnico da UFMG para possibilitar a posterior determinação dos marcadores relacionados a doenças cardiovasculares.

4.8 Delineamento Experimental

No presente estudo foram realizadas dosagens dos seguintes marcadores:

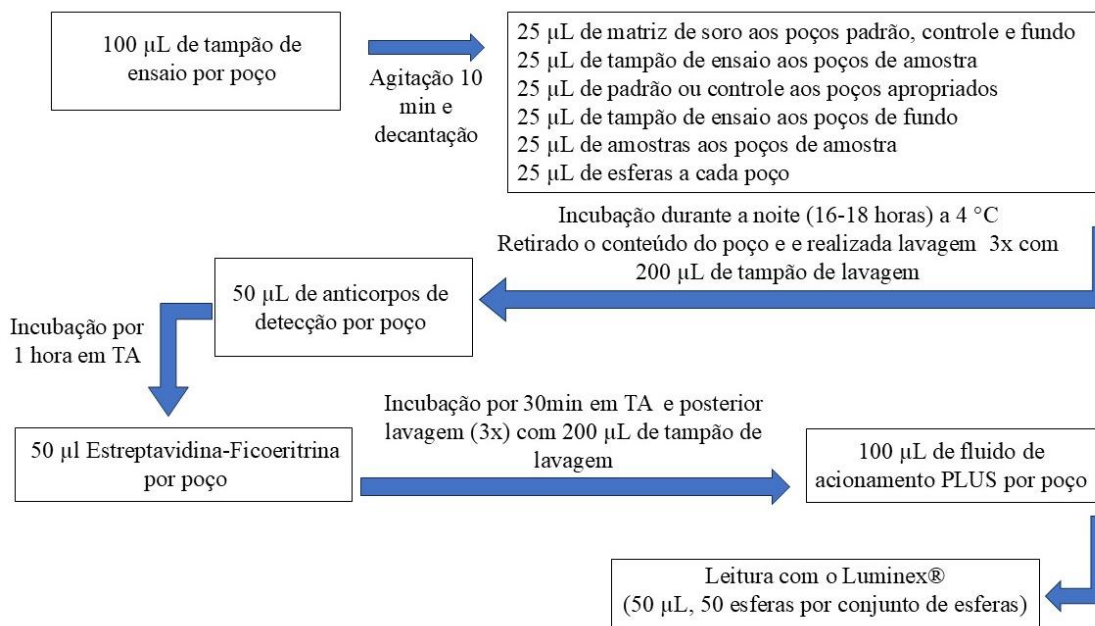
- Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP)
- Pró-peptídeo natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP)
- Molécula-1 específica da célula endotelial (Endocan)
- Ligante 16 da quimiocina CXC (CXCL16);
- Ligante 6 da quimiocina CXC (CXCL6);
- Fator de crescimento placentário (PIGF),
- Oncostatina-M (OSM).

Foi realizada análise por microesferas – LUMINEX dos biomarcadores, utilizou-se o kit MILLIPLEX® (Merck Millipore, Darmstadt, Germany), *Human Cardiovascular Disease (CVD) Magnetic Bead Panel 1*, seguiu-se as recomendações do fabricante para a análise. As amostras foram coletadas em tubos sem anticoagulantes, contidas nos tubos tipo Eppendorf® recuperadas do resfriamento a -80°C . Com base em estudos prévios do grupo, foram selecionados os parâmetros hemostáticos, inflamatórios e de estresse oxidativo (COSTA *et al.*, 2022; DUARTE *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2020).

O LUMINEX, baseia-se na tecnologia de multiplexação de esferas (xMAP), que permite identificação simultânea de até 100 analitos diferentes em uma única reação (LOMBARDELLI *et al.*, 2021). O procedimento realizado seguiu as recomendações do fabricante para a análise e deu-se da seguinte forma:

Figura 3 - Fluxograma do processamento das amostras pelo LUMINEX. Abreviatura:

TA = temperatura ambiente



Fonte: Adaptado de MILLIPLEX® Human Cardiovascular Disease (CVD) Magnetic Bead Panel 1, 2021

4.9 Análise Estatística

Para investigar as associações entre variáveis dicotômicas (com respostas "sim" ou "não") foram empregados os testes Qui-Quadrado de Pearson ou exato de Fischer, dependendo da adequação de cada método aos dados analisados. As análises de variáveis contínuas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição, o que determinou a escolha dos testes comparativos, aqueles com distribuição normal, utilizou-se o teste t de Student, enquanto para as variáveis com distribuição não normal, aplicou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para comparar as variáveis entre três grupos (controle, FA com varfarina e FA com rivaroxabana), foram empregados, o teste ANOVA one-way para variáveis paramétricas e o teste de Kruskal-Wallis para variáveis não paramétricas. No grupo de participantes com fibrilação atrial utilizou-se o teste de correlação de Spearman para investigar associações entre diferentes parâmetros contínuos. A magnitude dessas associações foi interpretada de acordo com o coeficiente de correlação (r), sendo categorizada como bem fraca quando $0,00 < r < 0,19$; fraca: $0,20 < r < 0,39$; moderada: $0,40 < r < 0,69$; forte: $0,70 < r < 0,89$ e muito forte $0,90 < r < 1,00$ (SHIMAKURA, 2006). Todos os testes estatísticos foram bilaterais, e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas e a geração de gráficos foram

realizadas no software R, versão 4.4.1. Por fim, foi realizada um modelo de regressão linear para os biomarcadores cardiovasculares e variáveis do estudo, as variáveis independentes foram idade, sexo, grupo (controle e FA) e atividade física. Para não romper com a suposição de normalidade e variância constante dos erros foi feita uma transformação logarítmica na variável resposta.

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas e clínicas dos participantes do estudo

O estudo incluiu participantes portadores de fibrilação atrial que estavam em tratamento com varfarina ($n = 45$) ou rivaroxabana ($n = 29$), compondo o grupo FA ($n = 74$). Paralelamente, um grupo controle foi formado por 62 participantes sem diagnóstico de FA.

As características demográficas e clínicas dos participantes estão sintetizadas na **Tabela 3**, permitindo a comparação detalhada entre os grupos controle e FA.

Tabela 3 - Características demográficas e clínicas dos grupos controle e FA.

Variáveis	Controle ($n = 62$)	FA ($n = 74$)	<i>p</i>
Idade em anos	69 (66 - 73)	71 (67 - 79)	<0,001¹
Sexo			0,003²
Feminino, n (%)	45 (72,5%)	33 (44,5%)	
Masculino, n (%)	16 (25,8%)	36 (48,6%)	
Tabagista, n (%)	3 (4,8%)	4 (5,4%)	0,846 ³
Etilista, n (%)	12 (19,3%)	16 (21,6%)	0,507 ²
HAS, n (%)	28 (45,2%)	65 (87,8%)	<0,001³
DM2, n (%)	10 (16,1%)	20 (27,0%)	0,107 ³
Dislipidemia, n (%)	25 (40,3%)	35 (47,2%)	0,284 ³
Atividade física, n (%)	60 (96,7%)	15 (20,3%)	<0,001³
Metformina, n (%)	10 (16,1%)	15 (20,3%)	0,503 ³
Estatinas, n (%)	25 (40,3%)	31 (41,9%)	0,714 ³
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	4 (3 - 5)	-
RNI	-	2,9 (1,6 - 2,9)	-

¹Teste Mann-Whitney (valores expressos como mediana e intervalo interquartil); ²Teste Qui-Quadrado de Pearson (valores expressos como frequência absoluta e relativa); ³Teste exato de Fisher (valores expressos como frequência absoluta e relativa);

Abreviaturas: HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; CHA₂DS₂-VASc = *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)*; RNI = Razão Normalizada Internacional.

Os resultados da análise indicam que idade, hipertensão, sexo e prática de atividade física regular possuem diferenças significativas entre participantes controles e com a fibrilação atrial. Observou-se que os participantes com FA são, em média, mais idosos, e apresentam uma maior prevalência de hipertensão ($p < 0,001$). Além disso, a distribuição de sexo difere entre os grupos, com uma maior proporção de mulheres no grupo controle e uma distribuição mais equilibrada no grupo FA ($p = 0,003$). A prática de atividade física regular apresentou resultados estatisticamente diferentes entre os participantes ($p < 0,001$).

A **Tabela 4** apresenta as características demográficas e clínicas dos participantes, permitindo a comparação entre os três grupos do estudo: controle, varfarina e rivaroxabana.

Tabela 4: Características demográficas e clínicas dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Variáveis	Controle (n = 62)	Varfarina (n = 45)	Rivaroxabana (n = 29)	p
Idade em anos	69 (66 - 73)	70 (66 - 76)	77 (70 - 83)	0,002^{1A}
Sexo				0,009^{2B}
Feminino, n (%)	45 (72,6%)	20 (44,4%)	16 (55,2%)	
Masculino, n (%)	16 (25,8%)	20 (44,4%)	13 (44,8%)	
Tabagista, n (%)	3 (4,8%)	2 (4,4%)	2 (6,9%)	0,886 ²
Etilista, n (%)	12 (19,4%)	8 (17,8%)	8 (27,6%)	0,608 ²
HAS, n (%)	28 (45,2%)	37 (82,2%)	28 (96,5%)	<0,001^{2C}
DM2, n (%)	11 (17,7%)	14 (31,1%)	6 (20,7%)	0,133 ²
Dislipidemia, n (%)	25 (40,3%)	23 (51,1%)	12 (41,4%)	0,174 ²
Atividade física, n (%)	60 (96,8%)	7 (15,6%)	8 (27,6%)	<0,001^{2D}
Metformina, n (%)	10 (16,1%)	11 (24,4%)	4 (13,8%)	0,268 ²
Estatinas, n (%)	25 (40,32%)	21 (46,7%)	10 (34,5%)	0,296 ²
CHA ₂ DS ₂ -VASc	-	4 (3 - 4)	4 (3 - 5)	0,626 ²

¹Teste de *Kruskal Wallis* (valores expressos como mediana e intervalo interquartil); ²Teste Qui-Quadrado de *Pearson* (valores expressos como frequência absoluta e relativa).

A $p_{\text{controle x varfarina}} = 1$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,002}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = \mathbf{0,034}$.

B $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,078$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,043}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 1$.

C $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{<0,001}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{<0,001}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 1$.

D $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{<0,001}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{<0,001}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 1$.

Abreviaturas: HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; CHA₂DS₂-VASc = *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, e Sex category (female)*.

Comparando-se os controles com os participantes com FA não se verificou diferenças significativas com relação ao tabagismo, etilismo, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia, uso de metformina e estatinas o que também foi observado comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana. O CHA₂DS₂-VA não apresentou diferença significativa entre os participantes com FA em uso de varfarina e rivaroxabana. Os participantes com FA em tratamento com rivaroxabana são significativamente mais

velhos que os participantes do grupo controle ($p < 0,002$) e dos participantes com varfarina ($p = 0,034$). Além disso, há mais participantes do sexo feminino no grupo controle em relação aos participantes em uso da rivaroxabana ($p = 0,043$). Os participantes do grupo controle apresentam menor prevalência de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) ($p < 0,001$) em comparação com os participantes anticoagulados de maneira significativa. Em contrapartida, a atividade física é mais frequente no paciente do grupo controle ($p < 0,001$).

5.2 Caracterização laboratorial dos participantes do estudo

Os dados laboratoriais dos participantes estão descritos na **Tabela 5**, que apresenta a comparação entre os grupos controle e fibrilação atrial, e na **Tabela 6**, onde são analisados os parâmetros laboratoriais entre os grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Tabela 5: Caracterização laboratorial dos grupos controle e FA.

Variáveis	Controle (n = 62)	FA (n = 74)	<i>p</i>
Colesterol total (mg/dL)	190 ± 39	169 ± 38	0,003¹
LDLc (mg/dL)	103 ± 31	87 ± 32	0,007¹
HDLc (mg/dL)	58 ± 16	54 ± 16	0,204 ¹
Triglicérides (mg/dL)	137 (94 - 182)	119 (87 - 188)	0,187 ²
ALT (U/L)	26 (20 - 33)	25 (17 - 32)	0,450 ²
AST (U/L)	26 (24 - 29)	29 (23 - 36)	0,133 ²
GGT (U/L)	25 (20 - 34)	41 (28 - 69)	<0,001²
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,8 - 1,1)	1,1 (0,9 - 1,3)	<0,001²
Ácido úrico (mg/dL)	5 (4,4 - 5,5)	6,3 (5,3 - 7,8)	<0,001²

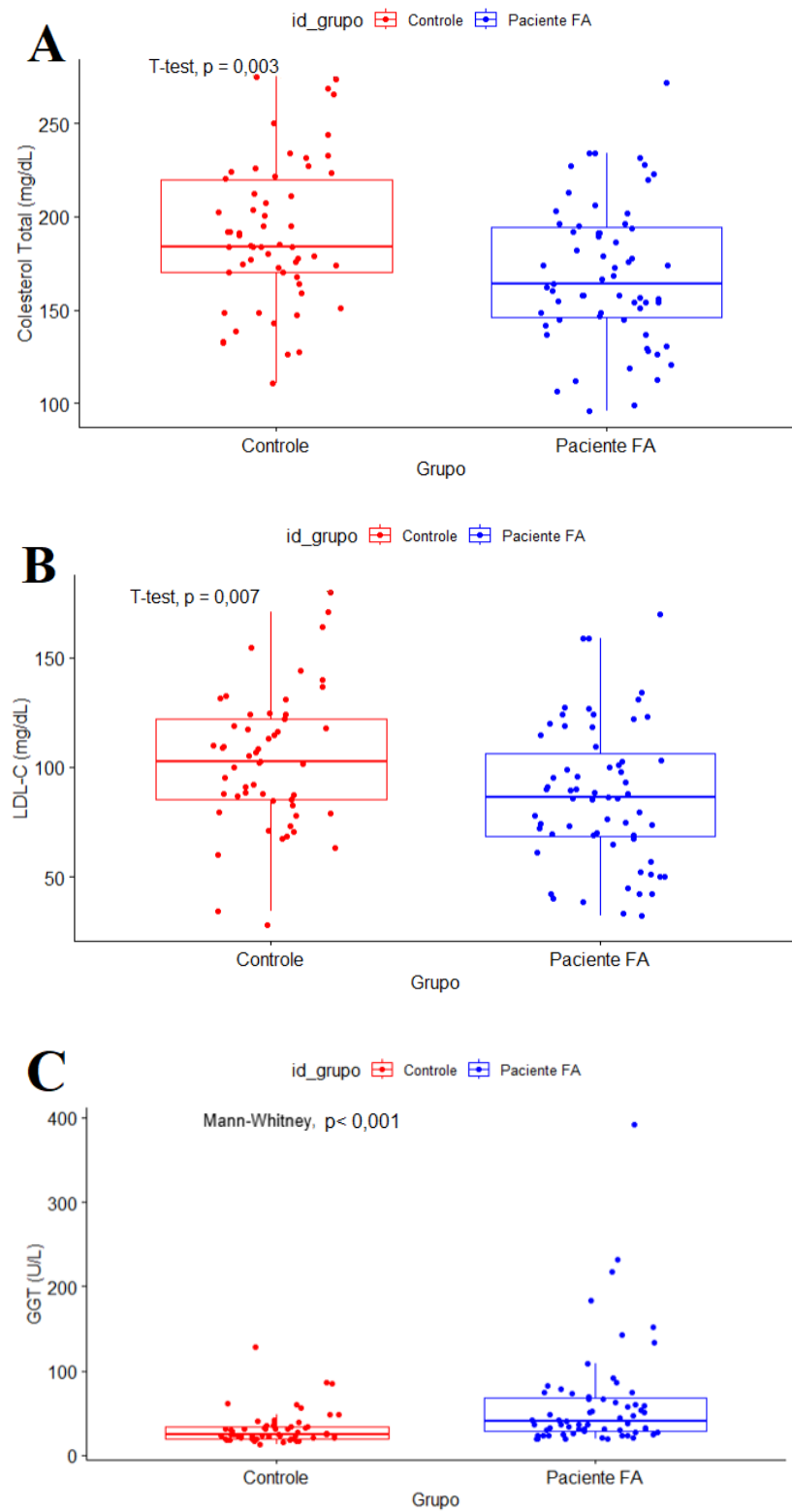
¹Teste *t* de Student (valores expressos como média e desvio padrão); ²Teste Mann-Whitney (valores expressos como mediana e intervalo interquartil).

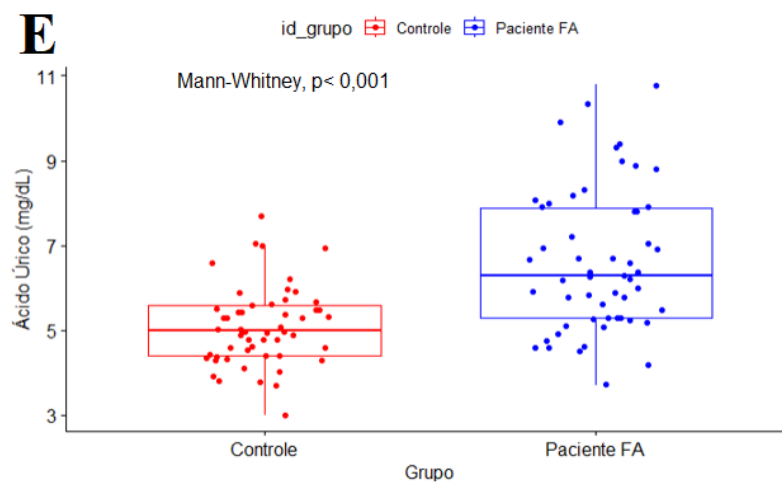
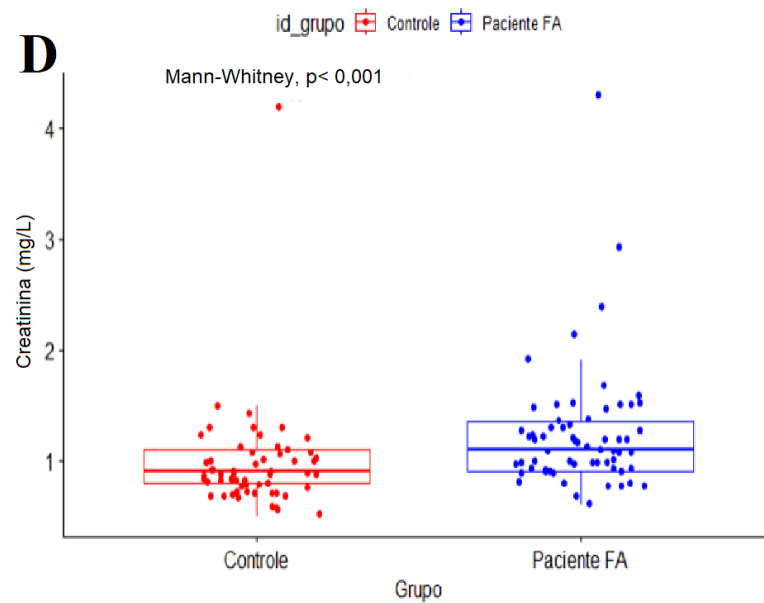
Abreviaturas: LDLc = Colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade; HDLc = Colesterol presente na lipoproteína de alta densidade; ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; GGT = Gama Glutamil Transferase.

A análise indica que os participantes com FA apresentam na avaliação do perfil lipídico, em média, níveis mais reduzidos de colesterol total ($p = 0,003$) (**Figura 2A**) e LDLc ($p = 0,007$) (**Figura 2B**), enquanto o HDLc não apresenta diferença significativa entre os grupos ($p = 0,204$). Além disso, a FA está associada a níveis mais elevados de GGT ($p <$

0,001) (**Figura 2C**), creatinina ($p < 0,001$) (**Figura 2D**), e ácido úrico ($p < 0,001$) (**Figura 2E**).

Os gráficos abaixo demonstram as diferenças significativas das medianas entre os grupos mencionados.

Figura 4 - Níveis plasmáticos dos parâmetros laboratoriais avaliados.



Legenda: Colesterol Total (A), LDLc (B), GGT (C), Creatinina (D), Ácido Úrico (E) e PCR (F) comparando a diferença significativa das medianas dos grupos controle (n=62) e FA (n=74). Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: LDLc = Colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade; GGT = Gama Glutamil Transferase.

Tabela 6: Caracterização laboratorial dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana.

Variáveis	Controle (n = 62)	Varfarina (n = 45)	Rivaroxabana (n = 29)	<i>p</i>
Colesterol total (mg/dL)	190,7 ± 38,7	174,8 ± 37,2	163 ± 38,2	0,006^{1A}
LDLc (mg/dL)	103 ± 31	88 ± 34	86 ± 30	0,027^{1B}
HDLc (mg/dL)	58 ± 16	56 ± 15	52 ± 16	0,269 ¹
Triglicérides (mg/dL)	137 (94 - 182)	122 (93 - 200)	105 (87 - 132)	0,138 ²
ALT (U/L)	26 (20 - 33)	27 (22 - 35)	21 (13 - 29)	0,080 ²
AST (U/L)	26 (24 - 29)	29 (24 - 38)	26 (22 - 33)	0,162 ²
GGT (U/L)	25 (20 - 34)	40 (30 - 65)	41 (26 - 71)	0,430 ²
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,8 - 1,1)	1,2 (1,0 - 1,3)	1,1 (0,9 - 1,5)	<0,001^{2C}
Ácido úrico (mg/dL)	5 (4 - 6)	6 (5 - 8)	6 (5 - 7)	<0,001^{2D}

¹ANOVA (valores expressos como média e desvio padrão); ² Teste de *Kruskal Wallis* (valores expressos como mediana e intervalo interquartil).

Abreviaturas: LDLc = Colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade; HDLc = Colesterol presente na lipoproteína de alta densidade; ALT = Alanina Aminotransferase; AST = Aspartato Aminotransferase; GGT = Gama Glutamil Transferase.

A $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,127$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,007}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,453$.

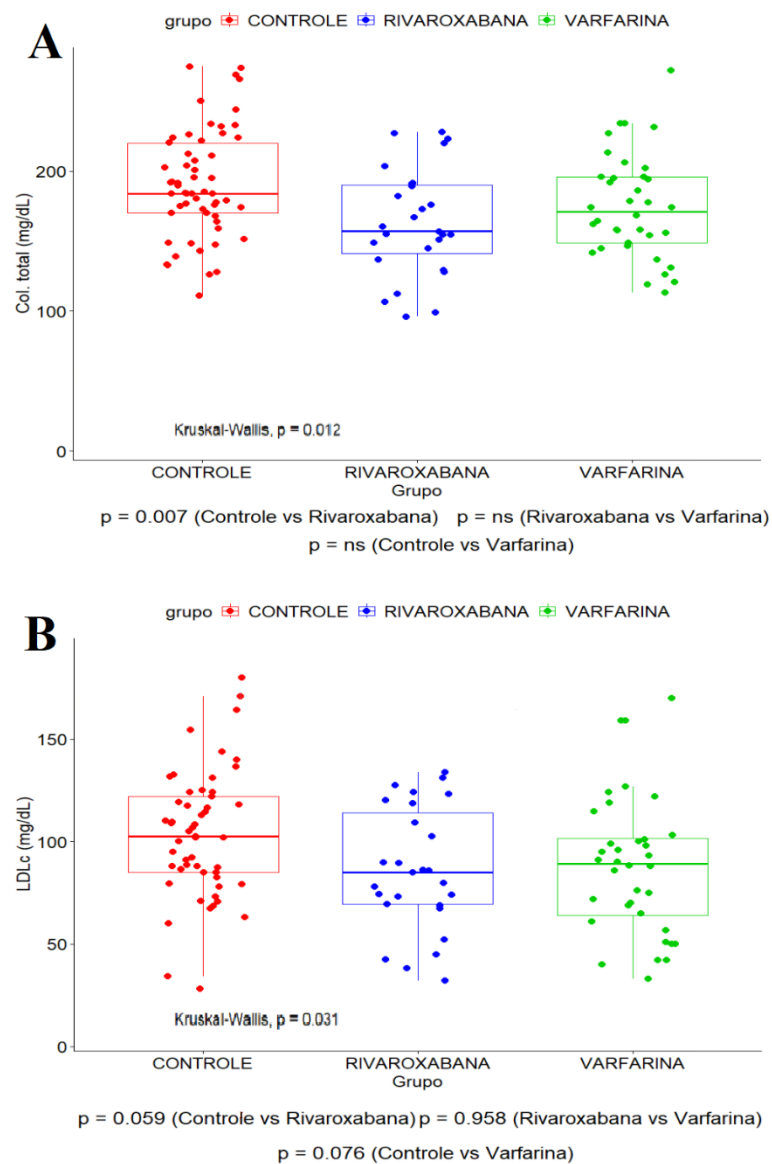
B $p_{\text{controle x varfarina}} = 0,076$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 0,059$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,958$.

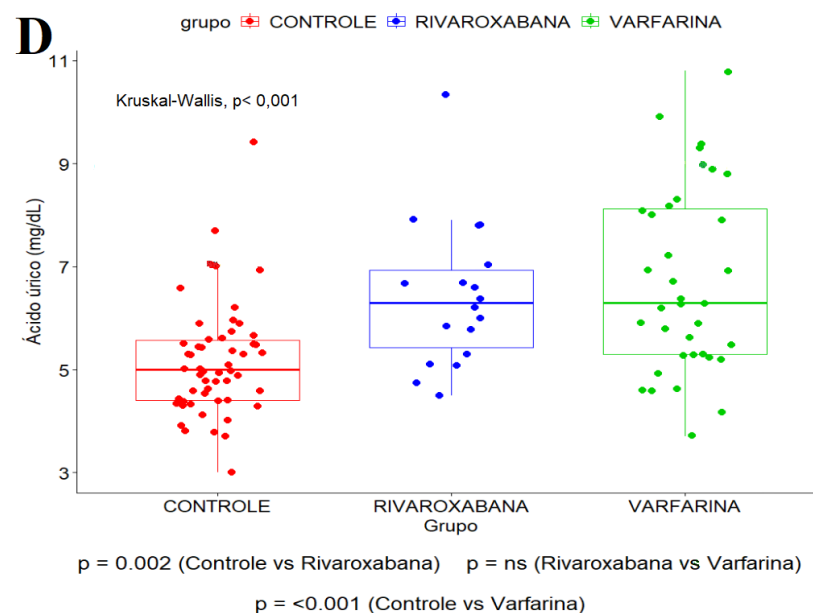
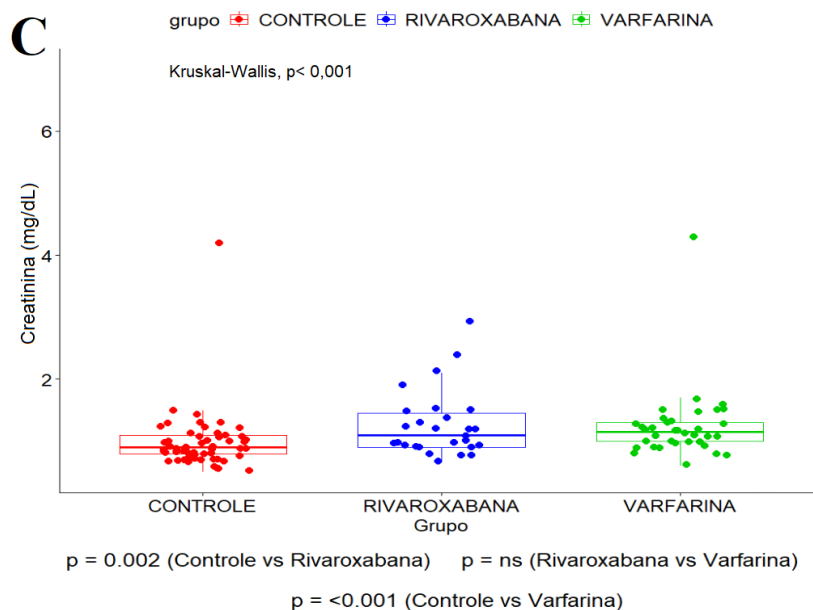
C $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{<0,001}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,002}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 1$.

D $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{<0,001}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,002}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 1$.

Na avaliação da função hepática, os níveis séricos de ALT, AST, GGT e triglicerídeos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos controle e FA, assim como entre os subgrupos controle, varfarina e rivaroxabana. Por outro lado, identificou-se uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de colesterol total ao comparar os grupos controle e FA. Quando a análise foi estendida aos subgrupos controle, varfarina e rivaroxabana, encontrou-se diferença significativa entre o grupo controle e rivaroxabana. Em relação ao LDLc, observou-se diferença significativa entre os grupos controle e FA. Contudo, ao analisar controle, varfarina e rivaroxabana ($p = 0,059$) não foi determinada diferença significativa entre eles. O método estatístico utilizado para comparações múltiplas foi o método de Bonferroni. As diferenças estatisticamente significativas entre as medianas dos grupos estão ilustradas nas figuras abaixo.

Figura 5 - Níveis plasmáticos dos parâmetros laboratoriais avaliados.





Legenda: Colesterol Total (A), LDLc (B), Creatinina (C), Ácido Úrico (D) e PCR (E) comparando a diferença significativa das medianas dos grupos controle (n=62) e dentre o grupo FA, aqueles em uso de varfarina (n=45) e rivaroxabana (n=29). Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: LDLc = Colesterol presente na lipoproteína de baixa densidade; GGT = Gama Glutamil Transferase; ns = não significativo

5.3 Análise dos parâmetros cardiovasculares

Os valores plasmáticos dos parâmetros cardiovasculares estão apresentados na Tabela 7, comparando-se os grupos controle e FA, e na Tabela 8, na comparação entre os participantes dos grupos controle, varfarina e rivaroxabana. A análise dos parâmetros estudados revelou associações significativas dos biomarcadores BNP, NT-proBNP, endocan-1 e PIGF entre os grupos Controle e FA. Os níveis de BNP (**Figura 4A**), e NT-proBNP (**Figura 4B**), foram significativamente maiores no grupo FA em comparação ao grupo Controle, com valores médios elevados e $p = 0,035$ para ambos os marcadores. De forma semelhante, os níveis séricos de endocan-1(**Figura 4C**), mostraram-se significativamente aumentados no grupo FA em relação ao Controle ($p = 0,001$). Em contrapartida, o biomarcador PIGF (**Figura 4D**), apresentou uma mediana significativamente menor no grupo FA ($p = 0,049$).

Por outro lado, os biomarcadores CXCL6, CXCL16 e OSM não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos avaliados, com valores de $p = 0,820$, $p = 0,143$ e $p = 0,400$, respectivamente.

Tabela 7: Parâmetros cardiovasculares comparando-se os grupos controle e FA.

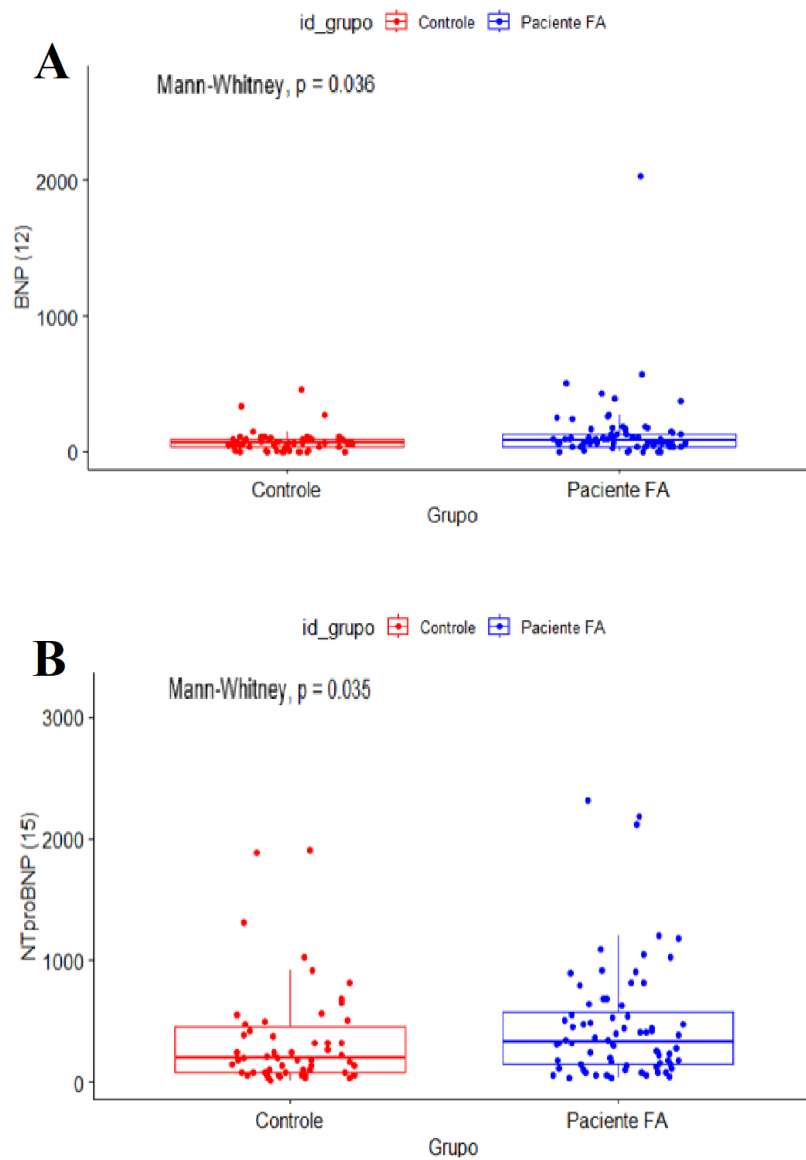
Parâmetros (ng/dL)	Controle (n = 62)	FA (n = 74)	<i>p</i>
BNP	67 (40 - 90)	84 (40 - 131)	0,035¹
NTproBNP	200 (82 - 448)	335 (146 - 573)	0,035¹
CXCL6	95 (67 - 127)	87 (60 - 169)	0,820 ¹
CXCL16	570 (448 - 698)	607 (496 - 789)	0,143 ¹
Endocan-1	1206 (933 - 1417)	1366 (1240 - 1649)	0,001¹
PIGF	7 (5 - 11)	6 (4 - 8)	0,049¹
OSM	3 (2 - 6)	4 (2 - 10)	0,400 ¹

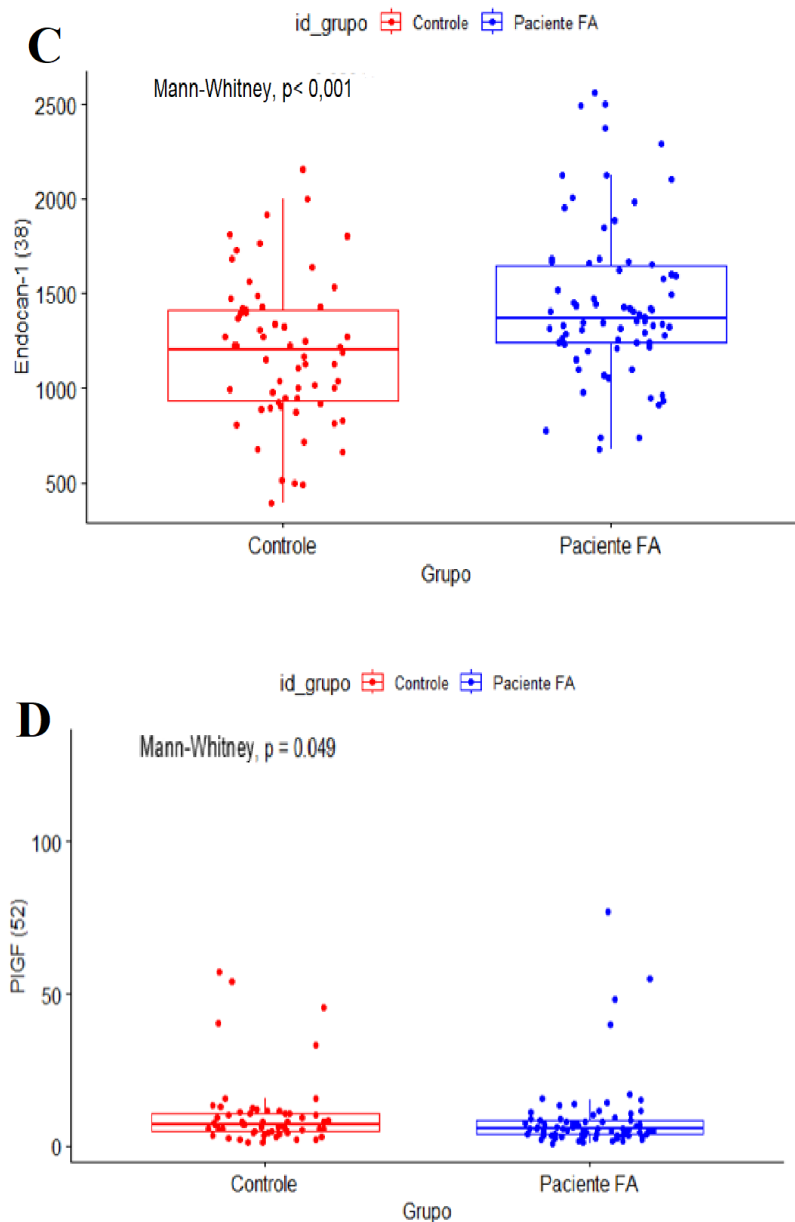
¹Teste Mann-Whitney (valores expressos como mediana e intervalo interquartil)

Abreviaturas: BNP = Peptídeo Natriurético Tipo B; NTproBNP = Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B; CXCL6 = Quimiocina C-X-C Ligando 6; CXCL16 = Quimiocina C-X-C Ligando 16; Endocan-1 = Molécula-1 específica de células endoteliais; PIGF = Fator de Crescimento Induzido pela Placenta; OSM = Oncostatin M.

As figuras abaixo apresentam as distribuições das medianas entre os grupos, destacando as diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros analisados.

Figura 6 - Níveis plasmáticos dos parâmetros cardiovasculares avaliados.





Legenda: BNP (A), NTproBNP (B), Endocan-1 (C), PIGF (D) comparando a diferença significativa das medianas dos grupos controle (n=62) e FA (n=74). Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: BNP = Peptídeo Natriurético Tipo B; NTproBNP = Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B; Endocan-1 = Molécula-1 específica de células endoteliais; PIGF = Fator de Crescimento Induzido pela Placenta.

A análise dos parâmetros cardiovasculares entre o grupo controle e participantes anticoagulados revelou diferenças estatisticamente significativas nas variáveis BNP (**Figura 5A**), endocan-1 (**Figura 5B**) e PIGF (**Figura 5C**). Observou-se que, para o BNP e endocan-1, a mediana dos níveis séricos no grupo em uso de varfarina foi significativamente mais elevada em comparação ao grupo controle, no entanto, os níveis de PIGF foram superiores no grupo controle em relação ao uso de varfarina ($p = 0,049$). Entre o grupo controle e os participantes em uso de rivaroxabana foram encontradas diferenças significativas apenas com endocan-1 (**Figura 5B**), conforme descrito na tabela abaixo.

Tabela 8: Parâmetros cardiovasculares comparando-se os grupos controle, varfarina e rivaroxabana

Parâmetros (ng/dL)	Controle (n = 62)	Varfarina (n = 45)	Rivaroxabana (n = 29)	<i>p</i>
BNP	67 (40 - 90)	90 (57 - 175)	67 (36 - 101)	0,024^{1A}
NTproBNP	201 (82 - 449)	345 (175 - 528)	480 (117 - 740)	0,099 ²
CXCL6	95 (67 - 128)	89 (62 - 186)	83 (55 - 140)	0,430 ²
CXCL16	570 (449 - 698)	606 (469 - 782)	619 (660 - 798)	0,156 ²
Endocan-1	1206 (933 - 1417)	1348 (1232 - 1596)	1416 (1295 - 1668)	0,002^{2B}
PIGF	7 (5 - 11)	5 (3 - 7)	7 (4 - 11)	0,049^{2C}
OSM	2,7 (1,8 - 5,5)	3,7 (1,8 - 9,9)	3,7 (2,1 - 12,2)	0,569 ²

¹Teste de *Kruskal Wallis* (valores expressos como mediana e intervalo interquartil).

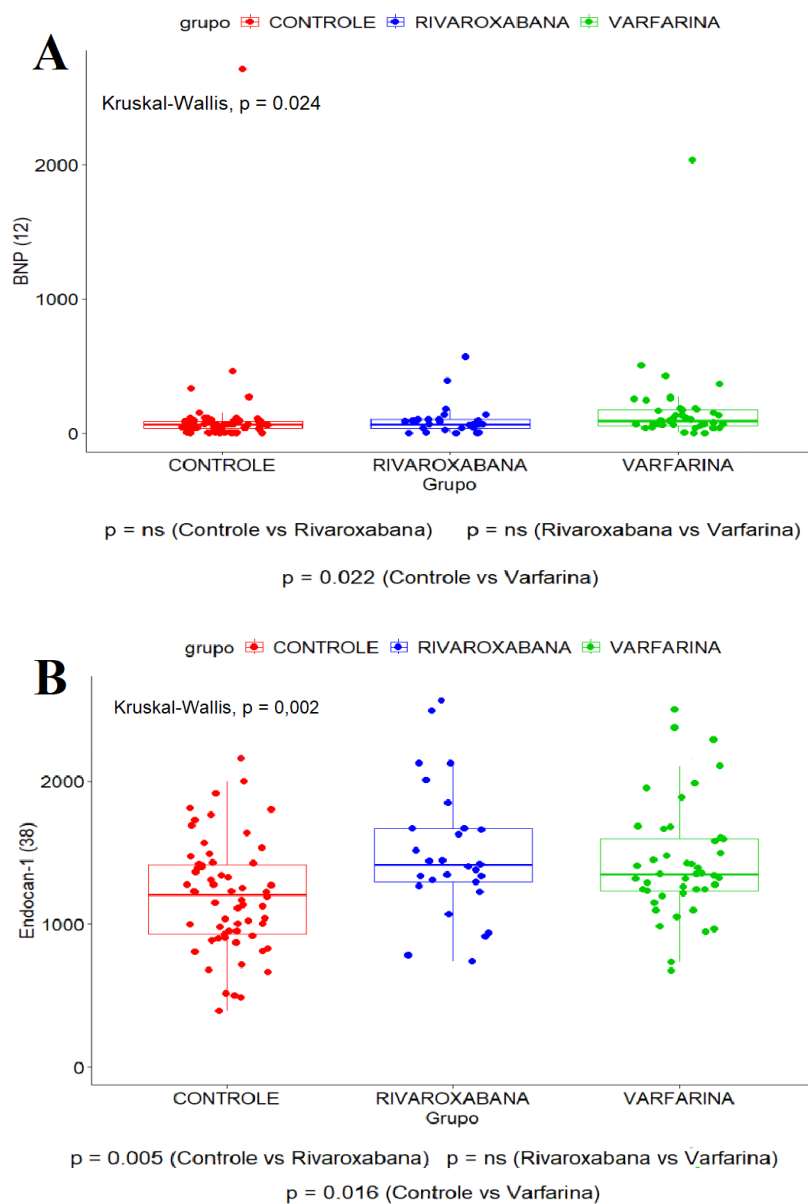
BNP = Peptídeo Natriurético Tipo B; NTproBNP = Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B; CXCL6 = Quimiocina C-X-C Ligando 6; CXCL16 = Quimiocina C-X-C Ligando 16; Endocan-1 = Molécula-1 específica de células endoteliais; PIGF = Fator de Crescimento Induzido pela Placenta; OSM = Oncostatin M.

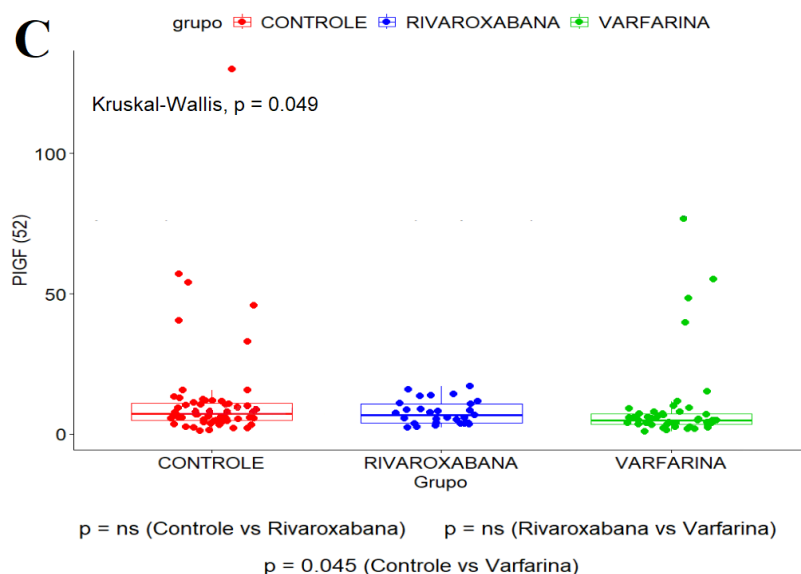
A $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,022}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 1$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,248$.

B $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,016}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = \mathbf{0,005}$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 1$.

C $p_{\text{controle x varfarina}} = \mathbf{0,045}$; $p_{\text{controle x rivaroxabana}} = 1$; $p_{\text{varfarina x rivaroxabana}} = 0,427$.

As figuras abaixo apresentam as distribuições das medianas entre os grupos, destacando as diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros analisados.

Figura 7 - Níveis plasmáticos dos parâmetros cardiovasculares avaliados.



Legenda: BNP (A), Endocan-1 (B), PIGF (C) comparando a diferença significativa das medianas dos grupos controle ($n=62$) e dentro o grupo FA, aqueles em uso de varfarina ($n=45$) e rivaroxabana ($n=29$). Foram considerados significativos resultados com valor de $p < 0,05$. Abreviaturas: BNP = Peptídeo Natriurético Tipo B; Endocan-1 = Molécula-1 específica de células endoteliais; PIGF = Fator de Crescimento Induzido pela Placenta.

5.4 Correlação dos marcadores cardiovasculares com parâmetros inflamatórios estudados em trabalhos anteriores

O teste de correlação de Spearman foi conduzido para examinar as associações entre os parâmetros avaliados no grupo de participantes com fibrilação atrial. A magnitude dessas associações foi interpretada de acordo com o coeficiente de correlação (r), sendo categorizada como bem fraca quando $0,00 < r < 0,19$; fraca: $0,20 < r < 0,39$; moderada: $0,40 < r < 0,69$; forte: $0,70 < r < 0,89$ e muito forte $0,90 < r < 1,00$ (SHIMAKURA, 2006). Todos os testes estatísticos foram bilaterais, e considerou-se como estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05. Essas análises fornecem uma visão detalhada das correlações entre os biomarcadores no contexto da FA.

Tabela 9: Correlação de Spearman entre marcadores cardiovasculares e os parâmetros inflamatórios estudados

Variável 1	Variável 2	Correlação	Valor-p
BNP	NTproBNP	0,38	0,001
NTproBNP	PIGF	0,46	<0,001
CXCL6	PAI-1	0,17	0,043
CXCL6	P-selectina	0,34	0,013
CXCL6	Endocan-1	0,30	0,020
Endocan-1	Idade	0,15	0,014
Endocan-1	HDLc	-0,30	0,008
Endocan-1	Col. Total	-0,40	0,001
Endocan-1	IL-8	0,29	0,023
Endocan-1	IP-10	0,40	0,002
Endocan-1	MIG	0,35	0,007
Endocan-1	MPO	-0,31	0,021
CXCL16	Haptoglobina	0,04	0,031
CXCL16	IP-10	0,26	0,048
CXCL16	IL-8	0,27	0,034
CXCL16	Endocan-1	0,30	0,004
OSM	MPO	0,29	0,035
OSM	Mioglobina	-0,33	0,014
PIGF	ALT	-0,33	0,016

Abreviaturas: BNP = Peptídeo Natriurético Tipo B; NTproBNP = Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético Tipo B; CXCL6 = Quimiocina C-X-C Ligando 6; CXCL16 = Quimiocina C-X-C Ligando 16; Endocan-1 = Molécula-1 específica de células endoteliais; PIGF = Fator de Crescimento Induzido pela Placenta; OSM = Oncostatin M; PAI-1= Inibidor do Ativador de Plasminogênio 1; RNI= Razão Normalizada Internacional; IP-10 = Proteína 10 induzida pelo interferon- γ ; IL-8 = interleucina 8; ALT = Alanina Aminotransferase; HDLc = Colesterol presente na lipoproteína de alta densidade; MIG = Monocina induzida por interferon- γ ; MPO = Mieloperoxidase.

Foram encontradas correlações significativas entre os biomarcadores avaliados nesse estudo bem como com aqueles já analisados em estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa (COSTA *et al.*, 2022; MARTINS, 2018). Foi encontrada correlação positiva fraca entre BNP e NTproBNP ($r=0,38$ $p=0,001$); CXCL6 e endocan ($r=0,30$ $p=0,020$) e por fim, CXCL16 e endocan ($r=0,30$ $p=0,004$). Foi encontrada correlação positiva moderada entre NTproBNP e PIGF ($r=0,46$ $p<0,001$) representados na **Figura 6A**. No que se refere, aos biomarcadores já avaliados nos estudos anteriores e aqueles investigados nesse estudo, foi encontrada correlação positiva muito fraca entre CXCL6 e

PAI-1 ($r = 0,17$ $p = 0,043$) (**Figura 6B**). Correlação positiva e fraca entre CXCL6 e P-selectina ($r = 0,34$ $p = 0,013$), IP-10 ($r = 0,26$ $p = 0,048$) e IL-8 ($r = 0,27$ $p = 0,034$) (**Figura 6C e 6D**). O biomarcador cardiovascular CXCL16 apresentou correlação positiva e bem fraca com a haptoglobina, ($r = 0,04$ $p = 0,031$) assim como, IP-10 e endocan ($r = 0,4$ $p = 0,002$) (**Figura 6D e 6E**). Endocan também apresentou correlação fraca com IL-8 e MIG ($r = 0,29$ $p = 0,023$; $r = 0,35$ $p = 0,007$) respectivamente (**Figura 6E**). O parâmetro de perfil lipídico HDLc e a enzima MPO apresentaram correlação negativa e fraca ($r = -0,30$ $p = 0,008$; $r = -0,31$ $p = 0,007$ respectivamente) com o endocan enquanto Colesterol Total apresentou correlação moderada ($r = -0,40$ $p = 0,001$). A idade dos participantes mostrou relação positiva e bem fraca ($r = 0,15$ $p = 0,014$) (**Figura 6F e 6G**). Em relação ao PIGF foi encontrada apenas uma correlação negativa e fraca ($r = -0,33$ $p = 0,016$) com a ALT (**Figura 6H**) e por fim na **Figura 6I** está representado correlação positiva e fraca ($r = 0,29$ $p = 0,035$) entre a enzima MPO e OSM e correlação fraca e negativa ($r = -0,33$ $p = 0,014$) entre a mioglobina e OSM.

5.5 Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcadores cardiovasculares e variáveis do estudo.

Foram ajustados dois modelos de regressão linear múltipla, um para cada biomarcador avaliado: NT-proBNP e endocan-1. Ambos os biomarcadores foram utilizados como variáveis resposta. As variáveis independentes incluídas nos modelos foram idade, sexo, grupo (controle e FA) e prática de atividade física.

Para atender às suposições da normalidade e homogeneidade da variância dos erros, aplicou-se uma transformação logarítmica às variáveis resposta antes da análise.

Por outro lado, os modelos que utilizaram como variáveis resposta os biomarcadores BNP, CXCL6, CXCL16, PIGF e OSM não apresentaram significância estatística, indicando ausência de relações consistentes com as variáveis independentes no contexto avaliado.

Tabela 10: Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcador NTproBNP e variáveis do estudo.

Termo	Coef	EP de Coef	T	P
Constante	5,1535	0,9159	5,627	<0,001
Idade	0,0136	0,0127	1,074	0,285
Grupos				
FA	-0,3599	0,3318	-1,085	0,280
Sexo				
Masculino	0,1808	0,2085	0,867	0,387
Atividade Física				
Sim	-0,7726	0,3194	-2,419	0,017

Abreviaturas: FA=fibrilação atrial Coef= coeficiente de regressão EP de coef= erro padrão do coeficiente

No modelo de regressão linear múltipla ajustado para NT-proBNP como variável resposta, a prática de atividade física foi identificada como uma variável independente estatisticamente significativa. O coeficiente estimado para essa variável apresentou um valor negativo, indicando que participantes que praticam atividade física têm valores esperados de NT-proBNP reduzidos em relação aos que não praticam.

Especificamente, ao transitar da categoria "não praticar atividade física" para "praticar atividade física", o valor esperado de NT-proBNP apresenta uma redução aproximada de 53,8%, conforme calculado pela expressão $((e^{-0,7726} - 1) * 100)\%$. Alternativamente, pode-se interpretar que a prática de atividade física reduz o valor esperado de NT-proBNP em um fator de 0,4618, refletindo a magnitude do impacto da atividade física no biomarcador avaliado.

Tabela 11: Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcador Endocan-1 e variáveis do estudo.

Termo	Coef	EP de Coef	T	P
Constante	6,4261	0,2834	22,675	<0,001
Idade	0,0097	0,0039	2,487	0,014
Grupos				
FA	0,1513	0,1027	1,474	0,143
Sexo				
Masculino	-0,0329	0,0645	-0,510	0,611
Atividade Física				
Sim	-0,0797	0,0988	-0,807	0,421

Abreviaturas: FA=fibrilação atrial Coef= coeficiente de regressão EP de coef= erro padrão do coeficiente

No modelo de regressão linear múltipla ajustado para endocan-1 como variável resposta, a idade foi identificada como uma variável independente estatisticamente significativa. O coeficiente estimado para idade foi positivo, indicando que o aumento na idade está associado a elevações no valor esperado de endocan-1.

Especificamente, a cada aumento de um ano na idade do paciente, o valor esperado da variável resposta endocan-1 aumenta em aproximadamente 0,97%, conforme calculado pela expressão $((e^{0,0097} - 1) * 100)\%$. Alternativamente, pode-se interpretar que a cada aumento de um ano na idade, o valor esperado de endocan-1 é multiplicado por um fator de 1,0097, evidenciando uma relação positiva entre a idade e os níveis do biomarcador.

6 DISCUSSÃO

6.1 Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes com Fibrilação Atrial

Observou-se associações significativas entre idade, hipertensão arterial, sexo e prática de atividade física regular, tanto na comparação dos grupos controle e FA, quanto entre os grupos controle, varfarina e rivaroxabana. A hipertensão arterial é a condição de risco mais comum para a FA, presente em mais de 80% dos pacientes com essa arritmia, independentemente da idade (DZESHKA *et al.*, 2017; WHELTON *et al.*, 2018). Isso se dá devido às alterações estruturais e elétricas no átrio esquerdo, incluindo hipertrofia atrial, aumento da pressão atrial esquerda, fibrose atrial, alterações na condução elétrica intra-atrial e interatrial e aumento da rigidez arterial, que é um preditor independente de FA (CREMER *et al.*, 2015; JOGLAR *et al.*, 2024; MIDDELDORP *et al.*, 2022; SAADEH *et al.*, 2024). No que se refere à idade, a FA é uma arritmia que se torna mais prevalente com o aumento da idade. Em indivíduos com menos de 55 anos, a prevalência de FA é de cerca de 0,5%, enquanto em pessoas com mais de 85 anos, a prevalência pode chegar a 15% (NIELSEN *et al.*, 2020). Isso pode se justificar tendo em vista que o envelhecimento está frequentemente associado a fatores de risco, como hipertensão arterial, insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana (FANG; CHEN; RICH, 2007; ZATHAR *et al.*, 2019). A combinação de idade avançada e hipertensão arterial torna ainda mais fácil o desenvolvimento e a manutenção da FA (WHELTON *et al.*, 2018). Quanto ao sexo, tem-se que a FA é mais comum em homens do que em mulheres, mas devido à maior expectativa de vida das mulheres, o número absoluto de mulheres com FA é maior do que o de homens, apesar de a prevalência ser geralmente menor (BUSHNELL *et al.*, 2014; NIELSEN *et al.*, 2020). Além disso, a atividade física é um fator importante quando se compara os grupos FA e controle no estudo, tendo em vista que o paciente portador da doença apresenta menor frequência desse hábito em suas rotinas. A atividade física reduzida nesses pacientes pode fazer tanto parte dos fatores de risco do desenvolvimento da fibrilação como consequência dela, tendo em vista que o paciente tende a perder qualidade de vida e apresentar limitações de esforço. A inatividade física, além de estar relacionada aos fatores de risco já conhecidos para a fibrilação atrial, também tem sido cada vez mais reconhecida como um fator de risco independente para o desenvolvimento dessa condição (CHUNG *et al.*, 2020). Conforme o Guia de Atividade Física para a População Brasileira é recomendado que todos os adultos realizem 150 minutos semanais de exercícios aeróbicos de intensidade moderada ou 75 minutos semanais de exercícios

aeróbicos de alta intensidade, dado que esse nível de atividade física promove melhorias na saúde cardiovascular (BRAZIL, 2021). Estudos indicam que a atividade física de intensidade leve a moderada está associada a uma redução no risco de FA. Por exemplo, a análise de dados do *United Kingdom Biobank* mostrou que a atividade física medida por acelerômetros, que atende às recomendações de atividade física moderada a vigorosa (≥ 150 minutos por semana), está associada a um risco reduzido de FA e ocorrência de AVC (KHURSHID *et al.*, 2021). A prática regular de exercícios aeróbicos tem o potencial de aliviar os sintomas associados à FA, melhorar a qualidade de vida e aumentar a capacidade funcional, demonstrando benefícios tanto na prevenção quanto no tratamento da FA. Contudo, a adesão às intervenções baseadas em atividade física e exercício permanece limitada, uma vez que menos de 10% dos adultos cumprem as Diretrizes de Atividade Física vigentes, predominantemente devido à falta de tempo (CHUNG *et al.*, 2020; KATO *et al.*, 2017; OSBAK *et al.*, 2011).

Na avaliação laboratorial os participantes do grupo controle apresentaram perfil lipídico mais elevado do que os participantes com FA. Isso pode se justificar devido ao uso de estatinas por parte dos participantes portadores da doença. Considerando que os participantes que desenvolvem a fibrilação atrial podem apresentar outras comorbidades como a dislipidemia, DM e HAS, onde uso das estatinas é indicado, visando redução do risco cardiovascular. Nos participantes com FA em uso de varfarina ou rivaroxabana foram observadas diferenças entre o grupo controle e os participantes em uso de rivaroxabana. Esses apresentaram perfil lipídico (colesterol total e LDLc) mais reduzido. Contudo, com base nas evidências atuais, rivaroxabana não parece ter um efeito direto na redução do perfil lipídico (POSTHUMA *et al.*, 2019; ZHAO, Mindi *et al.*, 2022). Tendo em vista o estudo realizado anteriormente em nosso grupo de estudo (MARTINS, 2018) e os resultados encontrados, esses valores podem ter sido influenciados pela população avaliada nesse estudo. Contudo, o grupo FA, indiferente do anticoagulante utilizado, apresentou níveis de colesterol total dentro da faixa desejável (menor que 200 mg/dL). Dado que a hipercolesterolemia está ligada a um maior risco de desenvolvimento de eventos aterotrombóticos, é essencial priorizar o controle dos níveis de colesterol total em indivíduos com fibrilação atrial (BADHEKA *et al.*, 2010). No que se refere aos biomarcadores hepáticos, foram encontrados valores aumentados da enzima Gama-Glutamil-Transferase (GGT) ($p < 0,001$), nos participantes com FA. A GGT é uma enzima frequentemente utilizada como marcador de função hepática e lesão de estresse oxidativo (WHITFIELD, 2001). Sua associação tem sido investigada em relação à fibrilação atrial.

Em indivíduos com doença arterial coronariana, níveis elevados de GGT foram relacionados à ocorrência de FA, indicando que esse biomarcador pode atuar como um marcador circulante associado ao risco de desenvolvimento de FA (NDREPEPA *et al.*, 2017). Além disso, em um estudo prospectivo comunitário que avaliou os participantes do Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC) acompanhados de 1996 a 2010, com idades entre 53 a 75 anos, sem diagnóstico de FA, observou-se uma associação linear entre níveis de GGT e risco de FA, mesmo após ajustes para potenciais fatores de confusão (ALONSO *et al.*, 2014).

Quanto a função renal, níveis séricos de ácido úrico e creatinina mais elevados nos participantes com FA, em relação aos participantes controles, não tendo sido observadas diferenças entre os tratamentos com varfarina e rivaroxabana. A relação entre disfunção renal e FA é bidirecional, onde a presença de FA pode levar a um declínio adicional na função renal, e a disfunção renal pode aumentar o risco de FA (JOGLAR *et al.*, 2024). Registros clínicos, meta-análises e estudos observacionais indicam que cerca de 30% a 60% dos pacientes com FA apresentam insuficiência renal leve a moderada, caracterizada por uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) entre 30 e 89 mL/min (BORIANI *et al.*, 2016; HAHN; LAMPARTER, 2023).

Uma associação positiva entre níveis elevados de ácido úrico e o risco de FA, por Zhang e colaboradores (2020) em sua meta-análise, que demonstrou que tanto níveis elevados quanto intermediários de ácido úrico estão associados a um aumento no risco de FA. Para cada aumento de 1 mg/dL no nível de ácido úrico sérico, a incidência de fibrilação atrial aumentou em 21% (RR, 1,21; IC de 95%, 1,12-1,32) com heterogeneidade significativa ($I^2 = 78\%$, $p < 0,001$) (ZHANG, Jiayong *et al.*, 2020). Da mesma maneira, Ding e colaboradores (2023), observaram uma relação dose-resposta, onde quartis mais altos de ácido úrico estavam associados a um risco aumentado de FA, mesmo após ajuste para fatores de risco cardiovascular [1,09 (IC de 95%, 1,06-1,12) para o segundo quartil, 1,19 (IC de 95%, 1,16-1,23) para o terceiro quartil e 1,45 (IC de 95%, 1,41-1,49) para o quarto quartil] (DING *et al.*, 2023). Diante disso, sugeriu-se que terapias para redução da uricemia podem apresentar um papel na prevenção e tratamento da FA (GAO *et al.*, 2022). No que se refere à avaliação da função renal na perspectiva da dosagem da creatinina, estudos populacionais demonstraram que a creatinina sérica elevada e a redução da TFGe estão fortemente associadas ao desenvolvimento de FA (JOGLAR *et al.*, 2024). Em pacientes chineses com FA e disfunção renal, observou-se que as taxas de mortalidade aumentaram progressivamente com a diminuição do *clearance* de creatinina (CrCl) ao

longo de toda a faixa de função renal. Valores de CrCl inferiores a 30 mL/min estão associados a um aumento no risco de mortalidade por todas as causas [*hazard ratio* (HR) 5,567; IC 95% 1,618-19,876; $p = 0,007$) e por causas cardiovasculares (HR 11,939; IC95%1,439-99,031; $p = 0,022$) em comparação com a categoria CrCl $\geq$ 80 mL/min., mas não apresentaram associação significativa com tromboembolismo ou eventos de sangramento grave (WANG, Juan *et al.*, 2022).

Apesar dos valores de creatinina entre os participantes portadores de FA em uso de rivaroxabana e varfarina não terem apresentado diferença entre si, Vaitsiakhovich e colaboradores (2019), avaliaram a piora da função renal em pacientes com FA e DRC estágio 3 ou 4 tratados com varfarina ou rivaroxabana. Observou-se que os pacientes no início da terapia com rivaroxabana 15mg diminuíram significativamente o risco de piora da função renal em comparação à varfarina (VAITSIKHOVICH *et al.*, 2019). Esses achados estão de acordo com outro estudo que demonstrou efeito benéfico da rivaroxabana comparada a varfarina em termos de ocorrência de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes com FA (GONZÁLEZ-PÉREZ *et al.*, 2022). Além disso, demonstrou-se que os inibidores enzimáticos da vitamina K, como a varfarina, têm sido associados à aceleração da progressão da doença renal crônica. Uma vez que seu mecanismo de ação contribui para a formação de placas ateroscleróticas, além de promover a calcificação vascular e de tecidos moles. Já os DOACs apesar da excreção ser renal não apresentam esse problema e permitem ajuste de dose de acordo com a função renal (DANNENBERG *et al.*, 2019; HAHN; LAMPARTER, 2023; HEINE; BRANDENBURG; SCHIRMER, 2018; PEETERS *et al.*, 2018; POSCH *et al.*, 2019).

6.2 Avaliação dos biomarcadores cardiovasculares

6.2.1 BNP e NT-proBNP

De acordo com os nossos resultados, a análise dos parâmetros mostrou que os biomarcadores BNP, NTproBNP, endocan-1 e PIGF têm associações significativas entre os grupos Controle e FA. O BNP e NTproBNP apresentaram médias superiores ao grupo FA em comparação com o Controle ($p = 0,035$ e $p = 0,035$, respectivamente) e apenas em relação ao BNP dentro do grupo FA a mediana da varfarina é mais elevada estatisticamente em comparação ao grupo controle. A literatura atual apresenta dados robustos de elevados níveis de BNP e NTproBNP associados a um aumento do risco de desfechos clínicos adversos em pacientes com FA. Tem-se mortalidade por todas as causas RR 1,92; IC95% 1,50-2,45; com heterogeneidade significativa entre os estudos (I^2

= 52,6%, $p = 0,061$), sem evidência de viés de publicação de acordo com o teste de Egger ($p = 0,597$) e o teste de Begg ($p = 1,000$). Acidente vascular cerebral/embolia sistêmica (RR 2,53; IC95% 2,00-3,19; sem heterogeneidade entre os estudos ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,872$)) e eventos cardiovasculares adversos maiores (RR 2,17; IC95% 1,89-2,49; sem heterogeneidade entre os estudos $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,529$), também estão associados aos níveis elevados de BNP e NTproBNP (DU *et al.*, 2021).

Essa elevação é multifatorial e pode estar associada a diversos mecanismos fisiopatológicos da fibrilação atrial, incluindo o aumento da pressão no átrio esquerdo e a sobrecarga de volume atrial. Além disso, a irregularidade do ritmo cardíaco pode atuar como um fator independente que contribui para essas alterações, sem influência da pressão atrial. (SRAMKO *et al.*, 2019; STOJADINOVIC *et al.*, 2023). A fibrose atrial, frequentemente observada em pacientes com FA persistente, pode levar a um aumento na produção de BNP e NT-proBNP, refletindo a remodelação atrial e a disfunção cardíaca (CAO *et al.*, 2010; TUINENBURG *et al.*, 1999). Estudos demonstram que níveis elevados de NT-proBNP são preditores independentes de desfechos adversos em pacientes com FA, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca (HAMATANI *et al.*, 2021). Além disso, a carga de FA está correlacionada com concentrações plasmáticas de NT-proBNP, sugerindo que a medição desses peptídeos pode refletir a disfunção cardíaca funcional durante a FA (DARKNER *et al.*, 2017). Diante desse cenário, a avaliação dos níveis de BNP e NT-proBNP em pacientes com FA pode ser uma ferramenta valiosa em algumas estratificações de risco já existentes, como o CHA2DS2-VA. Hijazi e colaboradores, observaram que a avaliação do NT-proBNP melhora a capacidade preditiva de 0,62 a 0,65 ($p = 0,0009$) para acidente vascular cerebral ou embolia sistêmica e de 0,59 a 0,69 para morte cardíaca ($p < 0,0001$). Roldán e colaboradores (2014) observaram resultados semelhantes em pacientes anticoagulados [índice de melhoria de discriminação integrada (IDI relativo 2,8%; $p = 0,001$)] e morte por todas as causas (IDI relativo, 1,8%; $p = 0,001$) (HIJAZI *et al.*, 2013; ROLDÁN *et al.*, 2014). Em um estudo mais recente, Palà e colaboradores, avaliaram que tanto o BNP quanto o NT-proBNP estavam aumentados em pacientes portadores de FA ($p < 0,001$), com AVC sem causa determinada (AVC criptogênico). Contudo, o BNP supera o NT-proBNP, especialmente em termos de especificidade na sua capacidade preditiva (IDI = 3,63%, IC95% 1,36%-5,91%, $p < 0,001$) (PALÀ, E. *et al.*, 2021). Esses resultados estão de acordo com Moriyama e colaboradores, que também avaliaram pacientes portadores de FA com AVC criptogênico e encontraram maiores taxas de detecção de FA no grupo com níveis

elevados de BNP ($\geq 48,5$ pg/mL) em comparação com os grupos com níveis reduzidos e médios de BNP (MORIYAMA *et al.*, 2024). Em relação aos níveis mais elevados de BNP encontrados nos participantes em uso de varfarina, Kawabata e colaboradores (2017), demonstram que o BNP ≥ 173 pg/mL não é apenas um fator associado ao surgimento de trombos no apêndice atrial esquerdo, mas também um preditor independente para esse evento. Contudo, 2,7% dos pacientes apresentaram formação de trombos no apêndice atrial esquerdo sem diferença significativa entre os grupos em uso de DOACs (2,6%) e varfarina (2,8%) ($p = 0,86$) (KAWABATA *et al.*, 2017). É importante destacar que no presente estudo, entre os participantes em uso de varfarina, uma proporção maior utilizava estatinas (46,7%) em comparação aos participantes em uso de rivaroxabana (34,5%). A literatura indica que as estatinas podem reduzir os níveis de BNP em populações específicas, como pacientes com insuficiência cardíaca e colesterol normal, nos quais foi observada uma diminuição dos níveis séricos de BNP de uma mediana de 268 (190-441) pg/mL para 185 (144-344) pg/mL ($p = 0,049$) após 6 meses de tratamento com atorvastatina (ABULHUL *et al.*, 2012). Embora essa relação também seja descrita para a redução dos níveis de NT-proBNP (WANG, Jun-Sing *et al.*, 2016), tal efeito não foi identificado no presente estudo. Dada a importância crescente dos peptídeos natriuréticos como biomarcadores na fibrilação atrial, é fundamental a realização de estudos adicionais para investigar seu comportamento em pacientes submetidos a diferentes protocolos de anticoagulação. Além disso, incorporar esses marcadores na estratificação de risco da FA, pode auxiliar na tomada de decisões clínicas e no manejo desses pacientes, como por exemplo na decisão de implantação de monitor cardíaco implantável em pacientes com AVC criptogênico.

6.2.2 ENDOCAN

Os níveis séricos elevados de endocan, um proteoglicano solúvel secretado pelo endotélio ativado, têm sido associados a várias doenças cardiovasculares, incluindo FA devido ao seu papel como marcador de disfunção endotelial e inflamação. (BALTA, Sevket *et al.*, 2015; BESSA *et al.*, 2020). De acordo com os nossos resultados, os participantes portadores da FA apresentaram níveis séricos mais elevados de endocan comparando-se com os participantes do grupo controle. Inclusive, houve diferença significativa para cada grupo de anticoagulante quanto comparado com o grupo controle o que está de acordo com a literatura apesar de ainda ser escassa. Ceyhun (2021), em seu estudo, identificou uma relação positiva significativa entre os níveis séricos elevados de endocan e o escore CHA2DS2-VA (≥ 2). Esse achado está associado às disfunções endoteliais induzidas pela

FA. Elas ocorrem através de diversos mecanismos, como o aumento do estresse de cisalhamento, a redução da biodisponibilidade de óxido nítrico, o aumento do estresse oxidativo, a inflamação e a disfunção do sistema renina-angiotensina (CEYHUN, 2021). O que está de acordo com, Palá e colaboradores que observaram, níveis séricos de endocan significativamente aumentados em indivíduos assintomáticos com FA (PALÀ *et al.*, 2022). Além disso, o endocan tem sido associado a condições como hipertensão arterial e doença arterial coronariana, que são frequentemente encontradas com a FA (BALTA, Sevket *et al.*, 2015). Zhao e seus colaboradores, em sua meta-análise, revelaram que os níveis séricos de endocan foram significativamente superiores aos observados no grupo controle em pacientes com hipertensão arterial, doença arterial coronariana e fluxo coronário lento. As diferenças médias padronizadas combinadas, acompanhadas dos intervalos de confiança de 95%, foram 0,53 [0,19–0,86], $p < 0,01$; 0,99 [0,51–1,39], $p < 0,01$; e 0,62 [0,45–0,78], $p < 0,01$, respectivamente. Análises subsequentes indicaram que os níveis séricos de endocan em pacientes hipertensos com doença arterial coronariana (IC=0,61 [0,30–0,92], $p < 0,01$) foram maiores em comparação aos pacientes com hipertensão isolada (ZHAO, Tianming *et al.*, 2018). Os níveis séricos de endocan em pacientes com doenças metabólicas como a DM2, comorbidade comum aos pacientes portadores de FA, também foram avaliados quanto ao risco cardiovascular e notou-se que o endocan apresenta um valor de predição independente para riscos moderados e elevados, incluindo DCC (doença cardíaca coronária) fatal e não fatal, além de escores de risco de AVC não fatal, em pacientes com DM2. Em modelos que consideravam variáveis como sexo e obesidade, o endocan demonstrou alta acurácia clínica na discriminação entre pacientes com DM2 em alto risco de DCC fatal e não fatal e AVC não fatal em comparação àqueles com baixo risco (KLISIC; KOTUR-STEVLJEVIC; NINIC, 2023). Em relação ao aumento do risco de eventos tromboembólicos, níveis séricos elevados de endocan demonstraram uma associação independente com um pior prognóstico nos dias 1 e 6 após AVC isquêmico ($p = 0,018$ e $p = 0,011$) (HE, Xin-Wei *et al.*, 2018). Contudo, Vercek e seus colaboradores (2024) observaram que o endocan não apresenta capacidade para distinguir entre pacientes com FA e aqueles em ritmo sinusal na população com IC crônica mostrando-se, portanto, menos eficaz em comparação a marcadores inflamatórios amplamente reconhecidos, como a interleucina-6 (IL-6) (VERCEK *et al.*, 2024). No que se refere ao impacto dos anticoagulantes utilizados e os níveis séricos de endocan há poucas publicações. No entanto, algumas revisões discutem o impacto da rivaroxabana em biomarcadores relacionados à inflamação e ativação

endotelial, que são processos nos quais o endocan pode estar envolvido. Schiffer e colaboradores, sugerem atividade da rivaroxabana em vias biológicas de ativação plaquetária, ativação endotelial e inflamação (SCHIFFER; SCHWERS; HEITMEIER, 2023). Além disso, Di Lullo e colaboradores (2021), observaram que a rivaroxabana está associada a uma redução nos níveis séricos de citocinas inflamatórias em comparação com a varfarina, o que pode indicar um efeito anti-inflamatório (DI LULLO *et al.*, 2021). Contudo, de acordo com os nossos achados e o nosso tamanho amostral, não é possível determinar possível relação entre os anticoagulantes utilizados e o potencial de ação anti-inflamatória. Portanto, enquanto a relação específica entre endocan e fibrilação atrial não é diretamente abordada, a associação do endocan com disfunção endotelial e inflamação em doenças cardiovasculares sugere que ele pode ser um biomarcador potencialmente relevante para a FA, principalmente considerando seu valor de predição.

6.2.3 PIGF

Níveis plasmáticos de PIGF apresentaram uma média mais baixa no grupo FA ($p = 0,049$) quando comparado com o controle. Dentro desse grupo, os participantes em uso de varfarina apresentaram valores menores comparado àqueles em uso de rivaroxabana. A associação entre os níveis séricos de PIGF e o desenvolvimento da fibrilação atrial ainda não é tão clara. Contudo, a elevação dos níveis basais de PIGF tem sido relacionada a um maior risco de desenvolvimento de complicações cardiovasculares a longo prazo em pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) (LENDERINK *et al.*, 2006). Bem como, Santalahti e colaboradores (2017) demonstraram que níveis plasmáticos basais elevados de PIGF foram preditores significativos de maior risco de mortalidade cardiovascular. Observou-se que os indivíduos que evoluíram para esse desfecho eram, em média, mais idosos e apresentavam uma maior carga de fatores de risco cardiovascular (SANTALAHTI *et al.*, 2017). Outro estudo, destacou que níveis séricos elevados de PIGF associada a elevação de espécies reativas de oxigênio e resposta inflamatória podem induzir a ativação de fibroblastos e cardiomiócitos através da via p38 MAPK/NF- κ B resultando em proliferação celular e resposta inflamatória (KITASATO *et al.*, 2024). Em condições fisiológicas normais é detectado em níveis séricos reduzidos em diversos outros órgãos, como o coração, pulmões, tireoide, músculo esquelético e tecido adiposo (ACHEN *et al.*, 1997). Apesar dos achados relacionando níveis séricos elevados de PIGF com o aumento do risco cardiovascular, ainda permanece incerto se é reflexo da ativação de uma resposta protetora pela vasculatura sob estresse, ou se está relacionada ao potencial pró-aterogênico do PIGF (CHEN, Yihong *et al.*, 2020). Além disso, o PIGF tem

mostrado potencial para atenuar lesões de isquemia/reperfusão miocárdica, a partir da melhora da viabilidade celular e redução da apoptose de cardiomiócitos. Nesse mesmo estudo, em uma investigação *in vitro*, observou-se que a ativação do receptor 1 de VEGF pelo PlGF suprimiu a geração de espécies reativas de oxigênio intracelulares e mitocondriais, contribuindo com melhora da função cardíaca (ZHANG, Yabing *et al.*, 2018). O que está de acordo com outro estudo que também observou melhora da função cardíaca com o aumento da expressão do PlGF, associada a uma redução do estresse oxidativo e da apoptose de cardiomiócitos (LIU *et al.*, 2013). Diante do exposto, estudos avaliando o mecanismo protetor cardiovascular do PlGF precisam ser conduzidos para elucidar o seu papel.

6.2.4 CXCL6, CXCL16 e OSM

Quanto às quimiocinas CXCL6, CXCL16 e a citocina oncostatin M, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os participantes portadores de FA e os participantes do grupo controle. No entanto, em relação ao oncostatina, no que tange o seu papel no processo inflamatório, há diversos estudos que demonstram sua relevância em doenças inflamatórias, como artrite, doença inflamatória intestinal, doença pulmonar e de pele, doença cardiovascular e, mais recentemente, COVID-19 (HAN *et al.*, 2023; WEST *et al.*, 2017; WOLF *et al.*, 2023). Contudo, apesar de seu papel proeminente, poucos inibidores de OSM avançaram para ensaios clínicos, e nenhum foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para tratamento (WOLF *et al.*, 2023). A ativação dos receptores de OSM a longo prazo pode promover uma influência negativa na função cardíaca, como no desenvolvimento da insuficiência cardíaca, enquanto a ativação de curto prazo pode proteger o coração após lesões agudas, a partir da sua participação no processo de desdiferenciação dos cardiomiócitos (KUBIN *et al.*, 2011). Isso acontece tendo em vista que, a desdiferenciação persistente de cardiomiócitos pode contribuir para uma remodelação cardíaca adversa, destacando a importância de uma abordagem minuciosa e específica quanto a dose e tempo de exposição para tratamentos baseados em OSM (KUBIN *et al.*, 2011). Além disso, a OSM desempenha um papel significativo em relação à trombose associada a FA, estudos indicam o seu envolvimento na trombogênese desses pacientes, mediada por fatores como o fator tecidual e o inibidor da via do fator tecidual, elementos críticos no processo de coagulação sanguínea (MIRSHAHI *et al.*, 2002; XIE *et al.*, 2017). No átrio esquerdo, macrófagos infiltrantes podem secretar OSM e outras citocinas, estimulando as células musculares lisas a aumentar a produção de FT e reduzir a expressão de TFPI, o que intensifica a atividade da via extrínseca da

coagulação exógena e pode, eventualmente, levar à formação de trombos (XIE *et al.*, 2017). Isso sugere que a OSM pode contribuir para a formação de trombos em pacientes com FA, possivelmente através da modulação de fatores pró-trombóticos e antitrombóticos.

Quanto as quimiocinas CXCL6, CXCL16, poucos estudos descrevem seu papel nas doenças cardiovasculares. A CXCL6 por exemplo, modula a função dos neutrófilos por meio dos receptores CXCR1 e CXCR2 desempenhando um papel pró-inflamatório (RAJARATHNAM *et al.*, 2019), contudo, mais estudos precisam ser desenvolvidos com objetivo de descrever melhor essa quimiocina. Em contrapartida, no que se refere a CXCL16, seus mecanismos de ação e papel terapêutico são mais elucidados. Korbecki e colaboradores, descrevem um papel significativo dessa quimiocina na progressão do câncer, envolvida na proliferação, migração, invasão e metástase de células tumorais. Bem como no curso da aterosclerose, fibrose renal e doença hepática gordurosa não alcoólica. Além disso, modula o microambiente tumoral ao influenciar a angiogênese e interagir com células associadas ao tumor, como fibroblastos associados ao câncer, macrófagos associados ao tumor e células T reguladoras (KORBECKI *et al.*, 2021). Gowhari Shabgah e colaboradores também destacam a função da CXCL16 em facilitar a infiltração de células imunes e não imunes como linfócitos, fibroblastos associados ao câncer e células supressoras em um substrato tumoral, criando condições pró-inflamatórias que podem tanto promover quanto inibir o desenvolvimento tumoral, de acordo com o contexto. Diante disso, o bloqueio dessa quimiocina a partir de anticorpos neutralizantes e pequenos inibidores podem ser estabelecidos para modular sua função, contudo devido a dados fisiológicos pouco esclarecidos sobre a função CXCL16, os potenciais efeitos adversos dos antagonistas CXCL16 são difíceis de prever (GOWHARI SHABGAH *et al.*, 2021). Seu papel nas doenças cardiovasculares também tem sido estudado, e seus efeitos são percebidos particularmente em condições como a aterosclerose, síndrome coronariana aguda e insuficiência cardíaca (LEHRKE *et al.*, 2007). Estudos indicam que CXCL16 está envolvida na inflamação vascular, na adesão de células imunes ao endotélio inflamado, além de atuar como um receptor de captação de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas, o que pode promover a formação de placas ateroscleróticas (ANDERSEN *et al.*, 2019; JOVANOVIĆ *et al.*, 2015; LINKE *et al.*, 2019). Borst e colaboradores em seu estudo, observou que os níveis séricos de CXCL16 estavam significativamente elevados em pacientes com cardiomiopatia inflamatória (78 de 127 pacientes, 61,4%) em comparação com aqueles com cardiomiopatia não

inflamatória (17 de 47 pacientes, 36,2%; $p = 0,003$). Além disso, a CXCL16 destacou-se como o único preditor independente de mortalidade, apresentando uma razão de risco de 5,4 (IC 95%, 1,2–24,0; $p = 0,027$). Resultados mais recentes também foram observados por Andersen e colaboradores (2019), onde níveis séricos elevados de CXCL16, avaliados no momento de admissão ao serviço de saúde, foi independentemente associado à morte cardiovascular (HR: 1,50 [1,17-1,92], $p = 0,0014$) (ANDERSEN *et al.*, 2019). De acordo com Huang e colaboradores, níveis séricos elevados de CXCL16 estão associados a um aumento do risco de mortalidade por todas as causas em pacientes com FA recém-diagnosticada (HR 3.02, IC95% 1,39-6,58, $p = 0,005$) reforçando que adição de quimiocinas como a CXCL16 ao escore CHA2DS2-VA pode aprimorar a capacidade de avaliação de risco para os desfechos clínicos (HUANG *et al.*, 2020).

6.3 Avaliação da correlação dos biomarcadores relacionados a doenças cardiovasculares e parâmetros do perfil lipídico, inflamatórios e hemostático, da coagulação e fibrinólise.

Foram encontradas correlações significativas entre os biomarcadores avaliados nesse estudo. No que se refere ao BNP e NTproBNP foi encontrada correlação positiva e fraca, o que era esperado tendo em vista que, o BNP e o NT-proBNP são ambos derivados do mesmo precursor, o proBNP, que é clivado para formar o BNP biologicamente ativo e o NT-proBNP inativo (HALL, 2004; MARTINEZ-RUMAYOR *et al.*, 2008). Apesar de serem frequentemente utilizados nos diagnósticos e prognósticos em doenças cardíacas, especialmente na insuficiência cardíaca e apresentarem correlação, eles não são completamente equivalentes em termos clínicos (MAIR *et al.*, 2008; STEINER; GUGLIN, 2008). Isso se dá pela meia vida mais longa que o NT-proBNP tende a apresentar, além de concentrações plasmáticas mais elevadas em comparação ao BNP, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca. Isso pode ocorrer devido, a diferenças nos mecanismos de depuração, onde o NT-proBNP é mais dependente da função renal para sua eliminação (VAN KIMMENADE *et al.*, 2009). Na fibrilação atrial, estudos sugerem que a relação entre os níveis séricos de BNP/NT-proBNP podem refletir a remodelação atrial e a progressão da doença. Contudo, essa relação pode variar de acordo com outros fatores como ritmo cardíaco, função renal e a presença de insuficiência cardíaca. (BÜTTNER *et al.*, 2018; RØRTH *et al.*, 2020). Além disso, esses peptídeos natriuréticos têm valor prognóstico em pacientes com FA, estando associados a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas, eventos cardiovasculares adversos maiores e embolismo sistêmico (DU *et al.*, 2021). Diante disso, o uso do BNP/NT-

proBNP deve ser recomendada na estratificação de risco entre pacientes com FA (BRADY *et al.*, 2022). Encontrou-se correlação positiva e moderada entre o NTproBNP e PIGF, essa relação no contexto da fibrilação tem sido pouco abordada, porém no contexto de condições obstétricas, como a pré-eclâmpsia, há relatos da utilidade prognóstica do NT-proBNP e de biomarcadores angiogênicos, incluindo o PIGF, em mulheres com suspeita de pré-eclâmpsia. Níveis séricos de NT-proBNP e PIGF foram avaliados em pacientes submetidos a testes de estresse nuclear para suspeita de doença cardíaca isquêmica, porém ambos os marcadores não apresentaram mudanças significativas após o teste. Porém, foi observado aumento de NTproBNP nos pacientes que desenvolveram defeitos de perfusão reversíveis durante o teste de estresse, sugerindo que esse aumento pode estar associado à isquemia miocárdica crônica (KURZ *et al.*, 2007). Por fim, Markova e colaboradores avaliaram a correlação entre biomarcadores cardiovasculares e o risco cardiovascular calculado em pacientes com diabetes tipo 2 tratados com medicamentos orais. A análise dos níveis séricos de NT-proBNP e PIGF-1 revelou que o NT-proBNP apresentou uma correlação significativa com todas as estimativas de risco cardiovascular avaliadas. Em contrapartida, o PIGF-1 não demonstrou qualquer correlação significativa. (MARKOVA *et al.*, 2020). Dessa forma, há uma relação entre NT-proBNP e PIGF no contexto de condições obstétricas, especialmente na pré-eclâmpsia, onde ambos os biomarcadores podem ser utilizados para avaliação prognóstica, porém nas doenças cardiovasculares com a fibrilação atrial mais estudos precisam ser conduzidos.

Em relação ao biomarcador endocan, foram identificadas correlações tanto negativas quanto positivas. As associações negativas foram observadas com dois parâmetros bioquímicos do perfil lipídico: colesterol total e HDLc, com correlações de magnitude moderada e fraca, $r = -0,40$ e $r = -0,30$, respectivamente. Isso indica que níveis séricos mais elevados de HDLc e colesterol total estão associados a concentrações mais baixas de endocan. Resultados semelhantes foram relatados por Przybylowski e colaboradores em seu estudo sobre concentrações de endocan em receptores de transplante cardíaco, onde também foi observada uma correlação negativa entre o colesterol total e os níveis séricos de endocan ($r = -0,22$; $p < 0,05$) (PRZYBYLOWSKI *et al.*, 2016). Do mesmo modo, Klisic e colaboradores observaram correlação inversa entre os níveis séricos de HDL3b (partículas menores de HDL que são menos eficazes na proteção endotelial) e endocan em pacientes com diabetes tipo 2 ($OR = 0,789$, $p = 0,009$) (KLISIC *et al.*, 2020). Isso pode ocorrer devido à perda da capacidade de proteção endotelial que o HDL apresenta. Por exemplo, a promoção da produção de óxido nítrico e a supressão de respostas

inflamatórias devido a modificações oxidativas e glicação, que são comuns em ambientes hiperglicêmicos e inflamatórios (VAISAR *et al.*, 2018; ZHANG, Xiaodi; VAN DER VORST, 2024). Considerando que colesterol total representa a soma de suas diferentes frações, como HDLc, LDLc e VLDL, alterações em qualquer uma dessas frações podem influenciar diretamente o valor total do colesterol. Portanto, a relação negativa entre colesterol total e endocan pode ser explicada por mecanismos complexos que refletem um estado de disfunção endotelial e inflamação subjacente, onde a modificação do perfil lipídico, seja por intervenção terapêutica ou por alterações metabólicas, influencia os níveis séricos de endocan. Kumar e colaboradores sugerem que as estatinas podem interagir com o endocan, potencialmente suprimindo a inflamação vascular induzida por ele (KUMAR *et al.*, 2020).

Encontrou-se também relação moderada entre o endocan e o IP-10, quimiocina da família C-X-C que tem sido associada a processos inflamatórios e remodelação vascular. O IP-10 pode desempenhar um papel na resposta reparativa após infarto do miocárdio, influenciando a migração e proliferação de células musculares lisas vasculares (BUJAK *et al.*, 2009; WANG, X. *et al.*, 1996). Além de estar associado a hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca em populações específicas, como afro-americanos (LEAVITT *et al.*, 2020). Apesar do envolvimento de ambos os biomarcadores em processos inflamatórios e remodelação vascular, a literatura atual não estabelece uma correlação direta entre endocan e IP-10 em doenças cardiovasculares. Mais pesquisas são necessárias para explorar qualquer interação potencial entre esses biomarcadores.

6.4 Avaliação do Modelo de Regressão Linear Múltiplo para biomarcadores cardiovasculares e as variáveis do estudo.

A prática de atividade física está associada a uma redução significativa no risco de DCV, incluindo DAC, AVC além de contribuir com a prevenção do desenvolvimento de FA, mesmo em populações idosas (SOARES-MIRANDA *et al.*, 2016). Estudos mostram que a prática de atividade física regular pode melhorar a capacidade cardiorrespiratória, o que está inversamente relacionado ao risco de FA, especialmente em pacientes obesos (JOGLAR *et al.*, 2024). Além disso, Nascimento e colaboradores demonstraram que o treinamento aeróbico contínuo está associado a uma redução de 35% no NT-proBNP ($p = 0,01$) em pacientes com insuficiência cardíaca, sugerindo uma redução do estresse miocárdico e da inflamação (DO NASCIMENTO *et al.*, 2022). Benefícios semelhantes também foram encontrados na população idosa praticando exercícios de intensidade

moderada/vigorosa, para cada 10 minutos adicionais de atividade moderada/vigorosa, o NT-proBNP foi menor em 35,7% (IC 95% -47,9, -23,6; $p < 0,005$) (PARSONS *et al.*, 2018). Esses estudos estão de acordo com os resultados observados a partir do modelo de regressão linear múltiplo realizado, onde a prática de atividade física reduz o valor esperado de NT-proBNP em um fator de 0,4618, refletindo a magnitude do impacto da atividade física no biomarcador avaliado. Portanto, a atividade física regular deve ser considerada uma intervenção importante para a redução dos níveis séricos de NT-proBNP e a melhoria da saúde cardiovascular, com efeitos benéficos adicionais sobre a inflamação e a função endotelial.

Quanto à função endotelial, o avanço da idade também determinou relação positiva com o endocan, onde com aumento de um ano na idade, o valor esperado de endocan-1 é multiplicado por um fator de 1,0097. Esses dados estão de acordo com a literatura, tendo em vista que com o avanço da idade, há um aumento do estresse oxidativo e da inflamação, que são fatores contribuintes para a disfunção endotelial (DONATO *et al.*, 2015). Além disso, em condições inflamatórias críticas, como em pacientes criticamente doentes, os níveis séricos de endocan são ainda mais elevados em pacientes idosos, especialmente naqueles com sepse, o que pode estar associado a piores desfechos clínicos em condições críticas (KESKINIDOU *et al.*, 2023). Por isso, o endocan pode servir como um biomarcador útil para estratificação de risco e monitoramento prognóstico em pacientes com FA, considerando a disfunção endotelial mais pronunciada (BESSA *et al.*, 2020). Portanto, a monitorização dos níveis séricos de endocan em pacientes idosos com FA pode fornecer informações valiosas sobre o estado da função endotelial e o risco de complicações cardiovasculares, auxiliando na tomada de decisões terapêuticas.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 Conclusões

- Os dados sugerem que, a prática de atividade física regular demonstra influência positiva na saúde cardiovascular e prevenção do desenvolvimento da fibrilação atrial contribuindo principalmente com a melhora da função cardíaca a partir da redução do biomarcador NTproBNP.
- O aumento da idade pode estar associado a aumento da disfunção cardíaca evidenciada principalmente a partir do aumento da lesão endotelial e os dados observados do biomarcador endocan. A partir de diversos mecanismos como a inflamação e comorbidade associadas a idade como a hipertensão.
- Dentre os marcadores cardiovasculares avaliados, a mediana do BNP, NTproBNP e endocan-1 foi, do grupo FA, estatisticamente mais elevada em comparação ao controle. Sugerindo que tais biomarcadores são importantes para avaliar a condição do paciente sobre a Fibrilação atrial e suas complicações.
- A mediana do biomarcador PIGF foi mais elevada no grupo controle quando comparada à FA o que reforça a hipótese que esse marcador apresenta potencial cardioprotetor e que mais estudos nesse sentido precisam ser conduzidos.
- As correlações positivas encontradas entre BNP e NTproBNP reforçam a importância desse conjunto de biomarcadores na FA.

7.2 Limitações do Estudo

As limitações mais relevantes deste estudo incluem a seleção dos participantes do grupo controle em academias públicas, o que pode ter favorecido os níveis de atividade física em comparação com os grupos de tratamento. Além disso, o estudo utilizou um tamanho amostral relativamente pequeno nos grupos analisados. Estudos futuros com números amostrais maiores são necessários para confirmar e fortalecer os resultados obtidos.

REFERÊNCIAS

ABULHUL, Esam; MCDONALD, Kenneth; MARTOS, Ramon; PHELAN, Dermot; SPIERS, J. Paul; HENNESSY, Martina; BAUGH, John; WATSON, Chris; O'LOUGHLIN, Christina; LEDWIDGE, Mark. Long-term statin therapy in patients with systolic heart failure and normal cholesterol: effects on elevated serum markers of collagen turnover, inflammation, and B-type natriuretic peptide. **Clinical Therapeutics**, v. 34, n. 1, p. 91–100, jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.11.002>.

ACHEN, Marc G.; GAD, Jacqueline M.; STACKER, Steven A.; WILKS, Andrew F. Placenta Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor are Co-Expressed During Early Embryonic Development. **Growth Factors**, v. 15, n. 1, p. 69–80, jan. 1997. <https://doi.org/10.3109/08977199709002113>.

AGENO, Walter; GALLUS, Alexander S.; WITTKOWSKY, Ann; CROWTHER, Mark; HYLEK, Elaine M.; PALARETI, Gualtiero. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2, Supplement, p. e44S-e88S, 1 fev. 2012. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2292>.

ALONSO, Alvaro; MISIALEK, Jeffrey R.; AMIIN, Mohamed A.; HOOGEVEEN, Ron C.; CHEN, Lin Y.; AGARWAL, Sunil K.; LOEHR, Laura R.; SOLIMAN, Elsayed Z.; SELVIN, Elizabeth. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 100, n. 19, p. 1511–1516, out. 2014. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305756>.

ALTOROK, Nezam; WANG, Yongqing; KAHALEH, Bashar. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 26, n. 6, p. 615–620, nov. 2014. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000112>.

ANDERSEN, Thomas; UELAND, Thor; GHUKASYAN LAKIC, Tatevik; ÅKERBLUM, Axel; BERTILSSON, Maria; AUKRUST, Pål; MICHELSEN, Annika E.; JAMES, Stefan K.; BECKER, Richard C.; STOREY, Robert F.; WALLENTIN, Lars; SIEGBAHN, Agneta; KONTNY, Frederic. C-X-C Ligand 16 Is an Independent Predictor of Cardiovascular Death and Morbidity in Acute Coronary Syndromes. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 39, n. 11, p. 2402–2410, nov. 2019. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312633>.

ANDRADE, Jason; KHAIRY, Paul; DOBREV, Dobromir; NATTEL, Stanley. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation. **Circulation Research**, v. 114, n. 9, p. 1453–1468, 25 abr. 2014. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.303211>.

ANSELL, Jack; HIRSH, Jack; HYLEK, Elaine; JACOBSON, Alan; CROWTHER, Mark; PALARETI, Gualtiero. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). **Chest**, v. 133, n. 6 Suppl, p. 160S-198S, jun. 2008. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>.

BADHEKA, Apurva O.; RATHOD, Ankit; KIZILBASH, Mohammad A.; GARG, Neha; MOHAMAD, Tamam; AFONSO, Luis; JACOB, Sony. Impact of lipid-lowering therapy

on outcomes in atrial fibrillation. **The American Journal of Cardiology**, v. 105, n. 12, p. 1768–1772, 15 jun. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.358>.

BALTA, Ilknur; BALTA, Sevket; KORYUREK, Ozgul Mustu; DEMIRKOL, Sait; MIKHAILIDIS, Dimitri P.; CELIK, Turgay; CAKAR, Mustafa; KUCUK, Ugur; EKSIOGLU, Meral; KURT, Yasemin Gulcan. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 70, n. 2, p. 291–296, fev. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.013>.

BALTA, Sevket; BALTA, Ilknur; DEMIRKOL, Sait; OZTURK, Cengiz; DEMIR, Mustafa. Endothelial function and Behçet disease. **Angiology**, v. 65, n. 8, p. 657–659, set. 2014. <https://doi.org/10.1177/0003319713513146>.

BALTA, Sevket; BALTA, Ilknur; MIKHAILIDIS, Dimitri P. Endocan: a new marker of endothelial function. **Current Opinion in Cardiology**, v. 36, n. 4, p. 462–468, 1 jul. 2021. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000867>.

BALTA, Sevket; MIKHAILIDIS, Dimitri P.; DEMIRKOL, Sait; OZTURK, Cengiz; CELIK, Turgay; IYISOY, Atila. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? **Atherosclerosis**, v. 243, n. 1, p. 339–343, nov. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030>.

BEHNOUSH, Amir Hossein; KHALAJI, Amirmohammad; BAHIRAIE, Pegah; ALEHOSSEIN, Parsa; SHOBEIRI, Parnian; PEISEPAR, Maral; CANNAVO, Alessandro. Endocan as a marker of endothelial dysfunction in hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Hypertension Research**, v. 46, n. 10, p. 2388–2399, out. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01402-y>.

BENJAMIN, Emelia J.; MUNTNER, Paul; ALONSO, Alvaro; BITTENCOURT, Marcio S.; CALLAWAY, Clifton W.; CARSON, April P.; CHAMBERLAIN, Alanna M.; CHANG, Alexander R.; CHENG, Susan; DAS, Sandeep R.; DELLING, Francesca N.; DJOUSSE, Luc; ELKIND, Mitchell S.V.; FERGUSON, Jane F.; FORNAGE, Myriam; JORDAN, Lori Chaffin; KHAN, Sadiya S.; KISSELA, Brett M.; KNUTSON, Kristen L.; ... ON BEHALF OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION COUNCIL ON EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION STATISTICS COMMITTEE AND STROKE STATISTICS SUBCOMMITTEE. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 139, n. 10, 5 mar. 2019. DOI 10.1161/CIR.0000000000000659. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000659>. Acesso em: 30 nov. 2024.

BESSA, João; ALBINO-TEIXEIRA, António; REINA-COUTO, Marta; SOUSA, Teresa. Endocan: A novel biomarker for risk stratification, prognosis and therapeutic monitoring in human cardiovascular and renal diseases. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 509, p. 310–335, out. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.041>.

BORIANI, Giuseppe; LAROCHE, Cécile; DIEMBERGER, Igor; POPESCU, Mircea Ioachim; RASMUSSEN, Lars Hvilsted; PETRESCU, Lucian; CRIJNS, Harry J. G. M.; TAVAZZI, Luigi; MAGGIONI, Aldo P.; LIP, Gregory Y. H. Glomerular filtration rate in

patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes. **Scientific Reports**, v. 6, p. 30271, 28 jul. 2016. <https://doi.org/10.1038/srep30271>.

BOSCH, Nicholas A.; CIMINI, Jonathan; WALKEY, Allan J. Atrial Fibrillation in the ICU. **Chest**, v. 154, n. 6, p. 1424–1434, dez. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.040>.

BRADY, Paul F.; CHUA, Winnie; NEHAJ, Frantisek; CONNOLLY, Derek L.; KHASHABA, Alya; PURMAH, Yanish J. V.; UL-QAMAR, Muhammad J.; THOMAS, Mark R.; VARMA, Chetan; SCHNABEL, Renate B.; ZELLER, Tanja; FABRITZ, Larissa; KIRCHHOF, Paulus F. Interactions Between Atrial Fibrillation and Natriuretic Peptide in Predicting Heart Failure Hospitalization or Cardiovascular Death. **Journal of the American Heart Association**, v. 11, n. 4, p. e022833, 15 fev. 2022. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022833>.

BRAZIL, Ministry of Health of. **Physical Activity Guidelines for the Brazilian Population**. trad. Juliana Correia Martinez Dos Santos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

BREITENSTEIN, Alexander; GLANZMANN, Martina; FALK, Volkmar; MAISANO, Francesco; STÄMPFLI, Simon F.; HOLY, Erik W.; FINLAY, Malcolm; LING, Liang-Han; SCHILLING, Richard J.; LÜSCHER, Thomas F.; STEFFEL, Jan; CAMICI, Giovanni G. Increased prothrombotic profile in the left atrial appendage of atrial fibrillation patients. **International Journal of Cardiology**, v. 185, p. 250–255, abr. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.092>.

BROTMAN, Daniel J.; DEITCHER, Steven R.; LIP, Gregory Y.H.; MATZDORFF, Axel C. Virchow's Triad Revisited: **Southern Medical Journal**, v. 97, n. 2, p. 213–214, fev. 2004. <https://doi.org/10.1097/01.SMJ.0000105663.01648.25>.

BUJAK, Marcin; DOBACZEWSKI, Marcin; GONZALEZ-QUESADA, Carlos; XIA, Ying; LEUCKER, Thorsten; ZYMEK, Pawel; VEERANNA, Vikas; TAGER, Andrew M.; LUSTER, Andrew D.; FRANGOIANNIS, Nikolaos G. Induction of the CXC chemokine interferon-gamma-inducible protein 10 regulates the reparative response following myocardial infarction. **Circulation Research**, v. 105, n. 10, p. 973–983, 6 nov. 2009. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.199471>.

BUKOWSKA, Alicja; HAMMWÖHNER, Matthias; CORRADI, Domenico; MAHARDHIKA, Wisno; GOETTE, Andreas. Atrial thrombogenesis in atrial fibrillation: Results from atrial fibrillation models and AF-patients. **Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie**, v. 29, n. 1, p. 76–83, mar. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00399-017-0543-x>.

BUSHNELL, Cheryl; MCCULLOUGH, Louise D.; AWAD, Issam A.; CHIREAU, Monique V.; FEDDER, Wende N.; FURIE, Karen L.; HOWARD, Virginia J.; LICHTMAN, Judith H.; LISABETH, Lynda D.; PIÑA, Ileana L.; REEVES, Mathew J.; REXRODE, Kathryn M.; SAPOSNIK, Gustavo; SINGH, Vineeta; TOWFIGHI, Amytis; VACCARINO, Viola; WALTERS, Matthew R.; AMERICAN HEART ASSOCIATION STROKE COUNCIL; COUNCIL ON CARDIOVASCULAR AND STROKE NURSING; ... COUNCIL FOR HIGH BLOOD PRESSURE RESEARCH. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the

American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 45, n. 5, p. 1545–1588, maio 2014. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000442009.06663.48>.

BÜTTNER, Petra; SCHUMACHER, Katja; DINOV, Borislav; ZEYNALOVA, Samira; SOMMER, Philipp; BOLLMANN, Andreas; HUSSER, Daniela; HINDRICKS, Gerhard; KORNEJ, Jelena. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes. **Heart Rhythm**, v. 15, n. 8, p. 1132–1137, ago. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.03.021>.

CAIRNS, J. A. Stroke prevention in atrial fibrillation trial. **Circulation**, v. 84, n. 2, p. 933–935, ago. 1991. <https://doi.org/10.1161/01.cir.84.2.933>.

CAO, Hailong; XUE, Lei; WU, Yanhu; MA, Hongtai; CHEN, Liang; WANG, Xiaowei; ZHU, Quan; DAI, Ninghuang; CHEN, Yijiang. Natriuretic peptides and right atrial fibrosis in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. **Peptides**, v. 31, n. 8, p. 1531–1539, ago. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.04.019>.

CARMELIET, P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. **Nature Medicine**, v. 6, n. 4, p. 389–395, abr. 2000. <https://doi.org/10.1038/74651>.

CEYHUN, Gökhan. The relationship of the serum endocan level with the CHA2DS2-VASc score in patients with paroxysmal atrial fibrillation. **The Egyptian Heart Journal**, v. 73, p. 9, 14 jan. 2021. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00132-1>.

CHEN, Jinzhi; JIANG, Liping; YU, Xiao-Hua; HU, Mi; ZHANG, Yang-Kai; LIU, Xin; HE, Pingping; OUYANG, Xinping. Endocan: A Key Player of Cardiovascular Disease. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 798699, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.798699>.

CHEN, Yihong; NILSSON, Anna Hultgårdh; GONCALVES, Isabel; EDSFELDT, Andreas; ENGSTRÖM, Gunnar; MELANDER, Olle; ORHO-MELANDER, Marju; RAUCH, Uwe; TENGRYD, Christoffer; VENURAJU, Shreenidhi M.; LAHIRI, Avijit; LIANG, Chun; NILSSON, Jan. Evidence for a protective role of placental growth factor in cardiovascular disease. **Science Translational Medicine**, v. 12, n. 572, p. eabc8587, 2 dez. 2020. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc8587>.

CHUNG, Mina K.; ECKHARDT, Lee L.; CHEN, Lin Y.; AHMED, Haitham M.; GOPINATHANNAIR, Rakesh; JOGLAR, José A.; NOSEWORTHY, Peter A.; PACK, Quinn R.; SANDERS, Prashanthan; TRULOCK, Kevin M.; AMERICAN HEART ASSOCIATION ELECTROCARDIOGRAPHY AND ARRHYTHMIAS COMMITTEE AND EXERCISE, CARDIAC REHABILITATION, AND SECONDARY PREVENTION COMMITTEE OF THE COUNCIL ON CLINICAL CARDIOLOGY; COUNCIL ON ARTERIOSCLEROSIS, THROMBOSIS AND VASCULAR BIOLOGY; COUNCIL ON CARDIOVASCULAR AND STROKE NURSING; AND COUNCIL ON LIFESTYLE AND CARDIOMETABOLIC HEALTH. Lifestyle and Risk Factor Modification for Reduction of Atrial Fibrillation: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 141, n. 16, p. e750–e772, 21 abr. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000748>.

CINES, Douglas B.; POLLAK, Eleanor S.; BUCK, Clayton A.; LOSCALZO, Joseph; ZIMMERMAN, Guy A.; MCEVER, Rodger P.; POBER, Jordan S.; WICK, Timothy M.;

KONKLE, Barbara A.; SCHWARTZ, Bradford S.; BARNATHAN, Elliot S.; MCCRAE, Keith R.; HUG, Bruce A.; SCHMIDT, Ann-Marie; STERN, David M. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. **Blood**, v. 91, n. 10, p. 3527–3561, 15 maio 1998. <https://doi.org/10.1182/blood.V91.10.3527>.

CINTRA, Fatima Dumas; FIGUEIREDO, Marcio Jansen de Oliveira. Fibrilação Atrial (Parte 1): Fisiopatologia, Fatores de Risco e Bases Terapêuticas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 129–139, 3 fev. 2021. <https://doi.org/10.36660/abc.20200485>.

COSTA, Luana Bernardes Xavier; MARTINS, Gabriela Lopes; DUARTE, Rita Carolina Figueiredo; ROCHA, Pâmella Lemos; FIGUEIREDO, Estêvão Lanna; SILVEIRA, Francisco Rezende; DAS GRAÇAS CARVALHO, Maria; REIS, Helton José; GOMES, Karina Braga; FERREIRA, Cláudia Natália. Evaluation of serum haptoglobin levels and Hp1-Hp2 polymorphism in the haptoglobin gene in patients with atrial fibrillation. **Molecular Biology Reports**, v. 49, n. 8, p. 7359–7365, ago. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07528-5>.

CREMER, Antoine; LAINÉ, Marion; PAPAIOANNOU, Georgios; YEIM, Sunthareth; GOSSE, Philippe. Increased arterial stiffness is an independent predictor of atrial fibrillation in hypertensive patients. **Journal of Hypertension**, v. 33, n. 10, p. 2150–2155, out. 2015. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000652>.

DANIELS, Lori B.; MAISEL, Alan S. Natriuretic Peptides. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 25, p. 2357–2368, 18 dez. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.021>.

DANNENBERG, Lisa; ZAKO, Saif; MOURIKIS, Philipp; VEULEMANS, Verena; KELM, Malte; ZEUS, Tobias; POLZIN, Amin. Oral Anticoagulation Therapy and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis: Factor Xa versus Factor IIa Inhibition? **Pharmacology**, v. 104, n. 3–4, p. 212–214, 2019. <https://doi.org/10.1159/000500821>.

DARKNER, Stine; GOETZE, Jens Peter; CHEN, Xu; HENNINGSEN, Kristoffer; PEHRSON, Steen; SVENDSEN, Jesper Hastrup. Natriuretic Propeptides as Markers of Atrial Fibrillation Burden and Recurrence (from the AMIO-CAT Trial). **The American Journal of Cardiology**, v. 120, n. 8, p. 1309–1315, 15 out. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.018>.

DAVIES, M J; POMERANCE, A. Pathology of atrial fibrillation in man. **British Heart Journal**, v. 34, n. 5, p. 520–525, maio 1972. .

DE FALCO, Sandro. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 44, n. 1, p. 1–9, 31 jan. 2012. <https://doi.org/10.3858/emm.2012.44.1.025>.

DEANFIELD, John E.; HALCOX, Julian P.; RABELINK, Ton J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. **Circulation**, v. 115, n. 10, p. 1285–1295, 13 mar. 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>.

DEWERCHIN, Mieke; CARMELIET, Peter. PlGF: A Multitasking Cytokine with Disease-Restricted Activity. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 2, n. 8, p. a011056, ago. 2012. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011056>.

DI LULLO, Luca; LAVALLE, Carlo; MAGNOCAVALLO, Michele; MARIANI, Marco Valerio; DELLA ROCCA, Domenico Giovanni; SEVERINO, Paolo; DI IORIO, Biagio Raffaele; RUSSO, Domenico; SUMMARIA, Francesco; FORLEO, Giovanni Battista; RONCO, Claudio; MANCONE, Massimo; CHIMENTI, Cristina; MIRALDI, Fabio; NATALE, Andrea; BELLASI, Antonio. New evidence of direct oral anticoagulation therapy on cardiac valve calcifications, renal preservation and inflammatory modulation. **International Journal of Cardiology**, v. 345, p. 90–97, 15 dez. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.10.025>.

DING, Mozhu; VIET, Ngoc Nguyen; GIGANTE, Bruna; LIND, Viktor; HAMMAR, Niklas; MODIG, Karin. Elevated Uric Acid Is Associated With New-Onset Atrial Fibrillation: Results From the Swedish AMORIS Cohort. **Journal of the American Heart Association**, v. 12, n. 3, p. e027089, 7 fev. 2023. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027089>.

DO NASCIMENTO, Daniela Meirelles; BOCK, Patrícia Martins; NEMETZ, Betina; GOLDRAICH, Livia Adams; SCHAAN, Beatriz D. Meta-Analysis of Physical Training on Natriuretic Peptides and Inflammation in Heart Failure. **The American Journal of Cardiology**, v. 178, p. 60–71, 1 set. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.05.012>.

DONATO, Anthony J.; MORGAN, R. Garrett; WALKER, Ashley E.; LESNIEWSKI, Lisa A. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 89, n. Pt B, p. 122–135, dez. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.01.021>.

DU, Hong; YANG, Lei; ZHANG, Hui; ZHANG, Xiaolin; SHAO, Huiyu. Association of natriuretic peptide and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 48, n. 2, p. 161–169, fev. 2021. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13436>.

DUARTE, Rita Carolina Figueiredo; RIOS, Danyelle Romana Alves; FIGUEIREDO, Estevão Lanna; CAIAFFA, José Raymundo Sollero; SILVEIRA, Francisco Resende; LANNA, Rodrigo; ALVES, Luan Carlos Vieira; MARTINS, Gabriela Lopes; REIS, Helton José; REIS, Edna Afonso; FERREIRA, Cláudia Natália; STERNICK, Eduardo Back; CAMPOS, Fernanda Magalhães Freire; DAS GRAÇAS CARVALHO, Maria. Thrombin Generation and other hemostatic parameters in patients with atrial fibrillation in use of warfarin or rivaroxaban. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 51, n. 1, p. 47–57, jan. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02126-3>.

DUDZIŃSKA-SZCZERBA, Katarzyna; KUŁAKOWSKI, Piotr; MICHAŁOWSKA, Ilona; BARAN, Jakub. Association Between Left Atrial Appendage Morphology and Function and the Risk of Ischaemic Stroke in Patients with Atrial Fibrillation. **Arrhythmia & Electrophysiology Review**, v. 11, p. e09, abr. 2022. <https://doi.org/10.15420/aer.2022.08>.

DULLI, Douglas A.; STANKO, Heather; LEVINE, Ross L. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. **Neuroepidemiology**, v. 22, n. 2, p. 118–123, 2003. <https://doi.org/10.1159/000068743>.

DZESHKA, Mikhail S.; SHAHID, Farhan; SHANTSILA, Alena; LIP, Gregory Y. H. Hypertension and Atrial Fibrillation: An Intimate Association of Epidemiology,

Pathophysiology, and Outcomes. **American Journal of Hypertension**, v. 30, n. 8, p. 733–755, 1 ago. 2017. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpx013>.

ELKAMSHOUSHI, Abdel Aal M.; HASSAN, Eman M.; EL ABD, Amr M.; HASSAN, Seham Z.; MAHER, Amer A. Serum endocan as a predictive biomarker of cardiovascular risk in erectile dysfunction patients. **Andrologia**, v. 50, n. 10, p. e13113, dez. 2018. <https://doi.org/10.1111/and.13113>.

ELLIOTT, Adrian D.; LINZ, Dominik; VERDICCHIO, Christian V.; SANDERS, Prashanthan. Exercise and Atrial Fibrillation: Prevention or Causation? **Heart, Lung & Circulation**, v. 27, n. 9, p. 1078–1085, set. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.296>.

ELSHEIKH, Sandra; HILL, Andrew; IRVING, Greg; LIP, Gregory Y.H.; ABDUL-RAHIM, Azmil H. Atrial fibrillation and stroke: State-of-the-art and future directions. **Current Problems in Cardiology**, v. 49, n. 1, p. 102181, jan. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.102181>.

ESMERIO, Francieli Giachini; SOUZA, Emiliane Nogueira; LEIRIA, Tiago Luz; LUNELLI, Rosana; MORAES, Maria Antonieta. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, v. 93, n. 5, p. 549–554, nov. 2009. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2009001100017>.

EUROPEAN HEART RHYTHM ASSOCIATION; EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIO-THORACIC SURGERY; CAMM, A. John; KIRCHHOF, Paulus; LIP, Gregory Y. H.; SCHOTTEN, Ulrich; SAVELIEVA, Irene; ERNST, Sabine; VAN GELDER, Isabelle C.; AL-ATTAR, Nawwar; HINDRICKS, Gerhard; PRENDERGAST, Bernard; HEIDBUCHEL, Hein; ALFIERI, Ottavio; ANGELINI, Annalisa; ATAR, Dan; COLONNA, Paolo; DE CATERINA, Raffaele; DE SUTTER, Johan; ... RUTTEN, Frans H. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 31, n. 19, p. 2369–2429, out. 2010. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq278>.

EZEKOWITZ, M. D.; BRIDGERS, S. L.; JAMES, K. E.; CARLINER, N. H.; COLLING, C. L.; GORNICK, C. C.; KRAUSE-STEINRAUF, H.; KURTZKE, J. F.; NAZARIAN, S. M.; RADFORD, M. J. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. **The New England Journal of Medicine**, v. 327, n. 20, p. 1406–1412, 12 nov. 1992. <https://doi.org/10.1056/NEJM199211123272002>.

FANG, Margaret C.; CHEN, Jane; RICH, Michael W. Atrial Fibrillation in the Elderly. **The American Journal of Medicine**, v. 120, n. 6, p. 481–487, 1 jun. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.01.026>.

FAVARATO, Desiderio. A População Brasileira Apresenta Prevalência de Fibrilação Atrial Semelhante à de Países com Rendas mais Altas, e Baixo Uso de Terapia Anticoagulante. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 435–436, 20 set. 2021. <https://doi.org/10.36660/abc.20210562>.

FERREIRA, Cláudia Natália; SOUSA, Marinez de Oliveira; DUSSE, Luci Maria Sant'Ana; CARVALHO, Maria das Graças. O novo modelo da cascata de coagulação baseado nas superfícies celulares e suas implicações. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, p. 416–421, 2010. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010000500016>.

FITZGERALD, P.; STANCAMPIANO, F.; KURKLINSKY, A.; NIKPOUR, N.; MCLEOD, E.; LI, Z.; OKEN, K.; VALERY, J. Warfarin therapy in atrial fibrillation: assessment of patient knowledge of risks and benefits. **Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, v. 10, n. 3, p. 179–187, 2020. <https://doi.org/10.1080/20009666.2020.1767270>.

FOX, Keith A A; VIRDONE, Saverio; PIEPER, Karen S; BASSAND, Jean-Pierre; CAMM, A John; FITZMAURICE, David A; GOLDBERGER, Samuel Z; GOTO, Shinya; HAAS, Sylvia; KAYANI, Gloria; OTO, Ali; MISSELWITZ, Frank; PICCINI, Jonathan P; DALGAARD, Frederik; TURPIE, Alexander G G; VERHEUGT, Freek W A; KAKKAR, Ajay K; FOR THE GARFIELD-AF INVESTIGATORS. GARFIELD-AF risk score for mortality, stroke, and bleeding within 2 years in patients with atrial fibrillation. **European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes**, v. 8, n. 2, p. 214–227, 2 mar. 2022. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab028>.

FRANCO, Rendrik F. Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 34, n. 3/4, p. 229–237, 30 dez. 2001. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v34i3/4p229-237>.

FRANGOIANNIS, Nikolaos G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. **Nature Reviews. Cardiology**, v. 11, n. 5, p. 255–265, maio 2014. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.28>.

FREITAS, Cinthia Medice Nishide de; ALMONFREY, Franciellen Bruschi; SEPULVIDA, Mariana Bellaguarda de Castro; MIRANDA, Roberto Dischinger. Terapia anticoagulante no idoso: foco na fibrilação atrial. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, , p. 243–250, 2017. .

FURCHGOTT, R. F.; ZAWADZKI, J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature**, v. 288, n. 5789, p. 373–376, 27 nov. 1980. <https://doi.org/10.1038/288373a0>.

GALLO, Giovanna; SAVOIA, Carmine. New Insights into Endothelial Dysfunction in Cardiometabolic Diseases: Potential Mechanisms and Clinical Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 5, p. 2973, 4 mar. 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25052973>.

GALLO, Giovanna; VOLPE, Massimo; SAVOIA, Carmine. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 798958, 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.798958>.

GANDHI, Parul U.; PINNEY, Sean. Management of Chronic Heart Failure: Biomarkers, Monitors, and Disease Management Programs. **Annals of Global Health**, v. 80, n. 1, p. 46, 23 abr. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2013.12.005>.

GANESAN, Anand N.; CHEW, Derek P.; HARTSHORNE, Trent; SELVANAYAGAM, Joseph B.; AYLWARD, Philip E.; SANDERS, Prashanthan; MCGAVIGAN, Andrew D. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. **European Heart Journal**, v. 37, n. 20, p. 1591–1602, 21 maio 2016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw007>.

GAO, Zheng; SHI, Hekai; XU, Wei; GUAN, Zhengzhao; SU, Xiuxiu; GUO, Nuojin; MA, Huijie. Hyperuricemia Increases the Risk of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Endocrinology**, v. 2022, p. 8172639, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/8172639>.

GODO, Shigeo; SHIMOKAWA, Hiroaki. Endothelial Functions. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 37, n. 9, p. e108–e114, set. 2017. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309813>.

GOETTE, Andreas; BUKOWSKA, Alicja; LENDECKEL, Uwe; ERXLEBEN, Michaela; HAMMWÖHNER, Matthias; STRUGALA, Denis; PFEIFFENBERGER, Jan; RÖHL, Friedrich-Wilhelm; HUTH, Christof; EBERT, Matthias P. A.; KLEIN, Helmut U.; RÖCKEN, Christoph. Angiotensin II receptor blockade reduces tachycardia-induced atrial adhesion molecule expression. **Circulation**, v. 117, n. 6, p. 732–742, 12 fev. 2008. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.730101>.

GOETZE, Jens P.; BRUNEAU, Benoit G.; RAMOS, Hugo R.; OGAWA, Tsuneo; DE BOLD, Mercedes Kuroski; DE BOLD, Adolfo J. Cardiac natriuretic peptides. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 11, p. 698–717, nov. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0381-0>.

GOLDBERGER, Jeffrey J.; ARORA, Rishi; GREEN, David; GREENLAND, Philip; LEE, Daniel C.; LLOYD-JONES, Donald M.; MARKL, Michael; NG, Jason; SHAH, Sanjiv J. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. **Circulation**, v. 132, n. 4, p. 278–291, 28 jul. 2015. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016795>.

GONZÁLEZ-PÉREZ, Antonio; BALABANOVA, Yanina; SÁEZ, María E.; BROBERT, Gunnar; GARCÍA RODRÍGUEZ, Luis A. Acute Kidney Injury in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Treated with Rivaroxaban or Warfarin: A Population-Based Study from the United Kingdom. **Clinical Epidemiology**, v. 14, p. 1281–1291, 2022. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S383996>.

GOWHARI SHABGAH, Arezoo; QASIM, Maytham T.; MOJTABA MOSTAFAVI, Seyed; OLEGOVNA ZEKIY, Angelina; EZZATIFAR, Fatemeh; AHMADI, Majid; MOHAMMADIAN HAFTCHESHMEH, Saeed; GHOLIZADEH NAVASHENQA, Jamshid. CXC chemokine ligand 16: a Swiss army knife chemokine in cancer. **Expert Reviews in Molecular Medicine**, v. 23, p. e4, 2021. <https://doi.org/10.1017/erm.2021.7>.

HAHN, Kai; LAMPARTER, Mathias. Prescription of DOACs in Patients with Atrial Fibrillation at Different Stages of Renal Insufficiency. **Advances in Therapy**, v. 40, n. 10, p. 4264–4281, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02544-8>.

HALL, Christian. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. **European Journal of Heart Failure**, v. 6, n. 3, p. 257–260, 15 mar. 2004. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2003.12.015>.

HAMATANI, Yasuhiro; IGUCHI, Moritake; UENO, Kentaro; AONO, Yuya; ESATO, Masahiro; TSUJI, Hikari; WADA, Hiromichi; HASEGAWA, Koji; OGAWA, Hisashi; ABE, Mitsuru; MORITA, Satoshi; AKAO, Masaharu. Prognostic significance of natriuretic peptide levels in atrial fibrillation without heart failure. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 107, n. 9, p. 705–712, maio 2021. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317735>.

HAN, Liang; YAN, Jiahui; LI, Tingting; LIN, Wei; HUANG, Yao; SHEN, Pan; BA, Xin; HUANG, Ying; QIN, Kai; GENG, Yinhong; WANG, Huanhuan; ZHENG, Kaifeng; LIU, Yafei; WANG, Yu; CHEN, Zhe; TU, Shenghao. Multifaceted oncostatin M: novel roles and therapeutic potential of the oncostatin M signaling in rheumatoid arthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1258765, 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1258765>.

HARDER, Sebastian; GRAFF, Jochen. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 9, p. 1617–1633, set. 2013. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1510-z>.

HARLING, Leanne; LAMBERT, Jonathan; ASHRAFIAN, Hutan; DARZI, Ara; GOODERHAM, Nigel J.; ATHANASIOU, Thanos. Pre-operative serum VCAM-1 as a biomarker of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. **Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 12, n. 1, p. 70, 18 ago. 2017. <https://doi.org/10.1186/s13019-017-0632-2>.

HARTER, Katherine; LEVINE, Michael; HENDERSON, Sean O. Anticoagulation drug therapy: a review. **The Western Journal of Emergency Medicine**, v. 16, n. 1, p. 11–17, jan. 2015. <https://doi.org/10.5811/westjem.2014.12.22933>.

HE, Junyi; SHEN, Na; HUANG, Xinsheng. Thyroid carcinoma cells produce PLGF to enhance metastasis. **Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine**, v. 36, n. 11, p. 8601–8607, nov. 2015. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3548-2>.

HE, Xin-Wei; KE, Shao-Fa; BAO, Yu-Yan; HONG, Wei-Jun; SHEN, Yu-Guang; LI, Cai; ZHU, Feng; WANG, En; JIN, Xiao-Ping. Serum levels of endocan and endoglin are associated with large-artery atherosclerotic stroke. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 478, p. 157–161, mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.040>.

HEINE, Gunnar H.; BRANDENBURG, Vincent; SCHIRMER, Stephan H. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 115, n. 17, p. 287–294, 27 abr. 2018. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0287>.

HEINRICH, Peter C.; BEHRMANN, Iris; HAAN, Serge; HERMANN, Heike M.; MÜLLER-NEUEN, Gerhard; SCHAPER, Fred. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. **The Biochemical Journal**, v. 374, n. Pt 1, p. 1–20, 15 ago. 2003. <https://doi.org/10.1042/BJ20030407>.

HIJAZI, Ziad; OLDGREN, Jonas; LINDBÄCK, Johan; ALEXANDER, John H.; CONNOLLY, Stuart J.; EIKELBOOM, John W.; EZEKOWITZ, Michael D.; HELD, Claes; HYLEK, Elaine M.; LOPES, Renato D.; YUSUF, Salim; GRANGER, Christopher B.; SIEGBAHN, Agneta; WALLENTIN, Lars; ARISTOTLE AND RE-LY INVESTIGATORS. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. **European Heart Journal**, v. 39, n. 6, p. 477–485, 7 fev. 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx584>.

HIJAZI, Ziad; WALLENTIN, Lars; SIEGBAHN, Agneta; ANDERSSON, Ulrika; CHRISTERSSON, Christina; EZEKOWITZ, Justin; GERSH, Bernard J.; HANNA, Michael; HOHNLOSER, Stefan; HOROWITZ, John; HUBER, Kurt; HYLEK, Elaine M.; LOPES, Renato D.; MCMURRAY, John J. V.; GRANGER, Christopher B. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects With Atrial Fibrillation). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 61, n. 22, p. 2274–2284, 4 jun. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.082>.

HOFFMAN, Maureane; MONROE, Dougald M. Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 21, n. 1, p. 1–11, fev. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2006.11.004>.

HOIT, Brian D. Left atrial size and function: role in prognosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 6, p. 493–505, 18 fev. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.055>.

HOLVOET, Paul. Stress in Obesity and Associated Metabolic and Cardiovascular Disorders. **Scientifica**, v. 2012, p. 205027, 2012. <https://doi.org/10.6064/2012/205027>.

HUANG, Jiaqi; WU, Na; XIANG, Ying; WU, Long; LI, Chengying; YUAN, Zhiquan; JIA, Xiaoyue; ZHANG, Zhihui; ZHONG, Li; LI, Yafei. Prognostic value of chemokines in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. **International Journal of Cardiology**, v. 320, p. 83–89, 1 dez. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.030>.

HUGHES, Catherine E.; NIBBS, Robert J. B. A guide to chemokines and their receptors. **The FEBS journal**, v. 285, n. 16, p. 2944–2971, ago. 2018. <https://doi.org/10.1111/febs.14466>.

HUNG, D. T.; VU, T. K.; WHEATON, V. I.; ISHII, K.; COUGHLIN, S. R. Cloned platelet thrombin receptor is necessary for thrombin-induced platelet activation. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 89, n. 4, p. 1350–1353, abr. 1992. <https://doi.org/10.1172/JCI115721>.

INOHARA, Taku; KIM, Sunghee; PIEPER, Karen; BLANCO, Rosalia G.; ALLEN, Larry A.; FONAROW, Gregg C.; GERSH, Bernard J.; EZEKOWITZ, Michael D.; KOWEY, Peter R.; REIFFEL, James A.; NACCARELLI, Gerald V.; CHAN, Paul S.; MAHAFFEY, Kenneth W.; SINGER, Daniel E.; FREEMAN, James V.; STEINBERG, Benjamin A.; PETERSON, Eric D.; PICCINI, Jonathan P.; ORBIT AF PATIENTS AND INVESTIGATORS. B-type natriuretic peptide, disease progression and clinical outcomes in atrial fibrillation. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 105, n. 5, p. 370–377, mar. 2019. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313642>.

ISSAC, Tim T.; DOKAINISH, Hisham; LAKKIS, Nasser M. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 50, n. 21, p. 2021–2028, 20 nov. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.054>.

IZQUIERDO, María Concepción; MARTIN-CLEARY, Catalina; FERNANDEZ-FERNANDEZ, Beatriz; ELEWA, Usama; SANCHEZ-NIÑO, María D.; CARRERO, Juan Jesús; ORTIZ, Alberto. CXCL16 in kidney and cardiovascular injury. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 25, n. 3, p. 317–325, jun. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.04.002>.

JAME, Sina; BARNES, Geoffrey. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 106, n. 1, p. 10–17, jan. 2020. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-314898>.

JANUARY, Craig T.; WANN, L. Samuel; ALPERT, Joseph S.; CALKINS, Hugh; CIGARROA, Joaquin E.; CLEVELAND, Joseph C.; CONTI, Jamie B.; ELLINOR, Patrick T.; EZEKOWITZ, Michael D.; FIELD, Michael E.; MURRAY, Katherine T.; SACCO, Ralph L.; STEVENSON, William G.; TCHOU, Patrick J.; TRACY, Cynthia M.; YANCY, Clyde W.; ACC/AHA TASK FORCE MEMBERS. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. **Circulation**, v. 130, n. 23, p. 2071–2104, 2 dez. 2014. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000040>.

JANZIC, Andrej; KOS, Mitja. Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin anticoagulation control. **PharmacoEconomics**, v. 33, n. 4, p. 395–408, abr. 2015. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0246-7>.

JOGLAR, José A.; CHUNG, Mina K.; ARMBRUSTER, Anastasia L.; BENJAMIN, Emelia J.; CHYOU, Janice Y.; CRONIN, Edmond M.; DESWAL, Anita; ECKHARDT, Lee L.; GOLDBERGER, Zachary D.; GOPINATHANNAIR, Rakesh; GORENEK, Bulent; HESS, Paul L.; HLATKY, Mark; HOGAN, Gail; IBEH, Chinwe; INDIK, Julia H.; KIDO, Kazuhiko; KUSUMOTO, Fred; LINK, Mark S.; ... PEER REVIEW COMMITTEE MEMBERS. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 149, n. 1, p. e1–e156, 2 jan. 2024. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193>.

JOVANOVIĆ, Ivan; ZIVKOVIĆ, Maja; DJURIĆ, Tamara; POPOVIĆ, Milan; ALAVANTIĆ, Dragan; STANKOVIĆ, Aleksandra. CXCL16 in Vascular Pathology Research: from Macro Effects to microRNAs. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 22, n. 10, p. 1012–1024, 2015. <https://doi.org/10.5551/jat.29942>.

KARAMAN, Murat; BALTA, Sevkett; SEYIT AHMET, A. Y.; CAKAR, Mustafa; NAHARCI, Ilkin; DEMIRKOL, Sait; CELIK, Turgay; ARSLAN, Zekeriya; KURT, Omer; KOCAK, Necmettin; SARLAK, Hakan; DEMIRBAS, Seref; BULUCU, Fatih; BOZOGLU, Ergun. The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. **Clinical and Experimental**

Hypertension (New York, N.Y.: 1993), v. 35, n. 7, p. 516–522, 2013. <https://doi.org/10.3109/10641963.2012.758734>.

KATO, Michitaka; KUBO, Akira; NIHEI, Fumi; OGANO, Michio; TAKAGI, Hisato. Effects of exercise training on exercise capacity, cardiac function, BMI, and quality of life in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized-controlled trials. **International Journal of Rehabilitation Research. Internationale Zeitschrift Fur Rehabilitationsforschung. Revue Internationale De Recherches De Readaptation**, v. 40, n. 3, p. 193–201, set. 2017. <https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000232>.

KAWABATA, Mihoko; GOYA, Masahiko; SASAKI, Takeshi; MAEDA, Shingo; SHIRAI, Yasuhiro; NISHIMURA, Takuro; YOSHITAKE, Takakatsu; SHIOHIRA, Shinya; ISOBE, Mitsuaki; HIRAO, Kenzo. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy - Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants. **Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society**, v. 81, n. 5, p. 645–651, 25 abr. 2017. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1089>.

KESKINIDOU, Chrysi; VASSILIOU, Alice G.; JAHAI, Edison; MASTORA, Zafeiria; ATHANASIOU, Nikolaos; ROUMPAKI, Anastasia; TSIPILIS, Stamatis; DIMOPOULOU, Ioanna; ORFANOS, Stylianos E.; KOTANIDOU, Anastasia. Investigation of Serum Endocan Levels and Age in Critical Inflammatory Conditions. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 12, p. 10135, 14 jun. 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241210135>.

KHURANA, Rohit; MOONS, Lieve; SHAFI, Shahida; LUTTUN, Aernout; COLLEN, Désiré; MARTIN, John F.; CARMELIET, Peter; ZACHARY, Ian C. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation. **Circulation**, v. 111, n. 21, p. 2828–2836, 31 maio 2005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.495887>.

KHURSHID, Shaan; WENG, Lu-Chen; AL-ALUSI, Mostafa A.; HALFORD, Jennifer L.; HAIMOVICH, Julian S.; BENJAMIN, Emelia J.; TRINQUART, Ludovic; ELLINOR, Patrick T.; MCMANUS, David D.; LUBITZ, Steven A. Accelerometer-derived physical activity and risk of atrial fibrillation. **European Heart Journal**, v. 42, n. 25, p. 2472–2483, 1 jul. 2021. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab250>.

KIM, Ki Jo; CHO, Chul Soo; KIM, Wan Uk. Role of placenta growth factor in cancer and inflammation. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 44, n. 1, p. 10–19, 31 jan. 2012. <https://doi.org/10.3858/emm.2012.44.1.023>.

KITASATO, Lisa; YAMAOKA-TOJO, Minako; SUZUKI, Machika; NAKAHARA, Shohei; IWAYA, Toshiyuki; OGISO, Sho; MURAYAMA, Yusuke; HASHIKATA, Takehiro; MISAWA, Nonoka; KAWASHIMA, Rei; OIKAWA, Jun; NAKAMURA, Masaki; TOKUI, Yumi; NARABA, Jun; NISHII, Mototsugu; KITASATO, Hidero; AKO, Junya. Fibroblasts activation by embryonic signal switching: A novel mechanism of placental growth factor-induced cardiac remodeling. **Placenta**, v. 154, p. 129–136, 2 set. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.07.001>.

KLACK, Karin; CARVALHO, Jozélio Freire de. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 46, p. 398–406, dez. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000600007>.

KLISIC, A.; KAVARIC, N.; VUJCIC, S.; MIHAJLOVIC, M.; ZELJKOVIC, A.; IVANISEVIC, J.; SPASOJEVIC-KALIMANOVSKA, V.; NINIC, A.; KOTUR-STEVLJEVIC, J.; VEKIC, J. Inverse association between serum endocan levels and small LDL and HDL particles in patients with type 2 diabetes mellitus. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 15, p. 8127–8135, ago. 2020. https://doi.org/10.26355/eurev_202008_22499.

KLISIC, A.; KOTUR-STEVLJEVIC, J.; NINIC, A. Endocan is Related to Increased Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 21, n. 7, p. 362–369, 2023. <https://doi.org/10.1089/met.2023.0050>.

KORBECKI, Jan; BAJDAK-RUSINEK, Karolina; KUPNICKA, Patrycja; KAPCZUK, Patrycja; SIMIŃSKA, Donata; CHLUBEK, Dariusz; BARANOWSKA-BOSIACKA, Irena. The Role of CXCL16 in the Pathogenesis of Cancer and Other Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3490, jan. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22073490>.

KORNEJ, Jelena; BÖRSCHER, Christin S.; BENJAMIN, Emelia J.; SCHNABEL, Renate B. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. **Circulation Research**, v. 127, n. 1, p. 4–20, 19 jun. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316340>.

KRISHNAMOORTHY, Suresh; LIM, Sern H.; LIP, Gregory Y. H. Assessment of endothelial (dys)function in atrial fibrillation. **Annals of Medicine**, v. 41, n. 8, p. 576–590, 2009. <https://doi.org/10.1080/07853890903160726>.

KUBIN, Thomas; PÖLING, Jochen; KOSTIN, Sawa; GAJAWADA, Praveen; HEIN, Stefan; REES, Wolfgang; WIETELMANN, Astrid; TANAKA, Minoru; LÖRCHNER, Holger; SCHIMANSKI, Silvia; SZIBOR, Marten; WARNECKE, Henning; BRAUN, Thomas. Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. **Cell Stem Cell**, v. 9, n. 5, p. 420–432, 4 nov. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.08.013>.

KUMAR, Sarwareddy Kartik; MUTHUSAMY, Sureshan; KADHIRVEL, Saraboji; MANI, Krishna Priya. In-silico and in-vitro analysis of endocan interaction with statins. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 146, p. 1087–1099, 1 mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.09.235>.

KUMBHANI, Dharam J.; CANNON, Christopher P.; BEAVERS, Craig J.; BHATT, Deepak L.; CUKER, Adam; GLUCKMAN, Ty J.; MARINE, Joseph E.; MEHRAN, Roxana; MESSE, Steven R.; PATEL, Nimesh S.; PETERSON, Benjamin E.; ROSENFELD, Kenneth; SPINLER, Sarah A.; THOURANI, Vinod H. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. **Journal of the American**

College of Cardiology, v. 77, n. 5, p. 629–658, 9 fev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.011>.

KURZ, Kerstin; VOELKER, Ralf; ZDUNEK, Dietmar; WERGELAND, Ragnhild; HESS, Georg; IVANDIC, Boris; KATUS, Hugo; GIANNITSIS, Evangelos. Effect of stress-induced reversible ischemia on serum concentrations of ischemia-modified albumin, natriuretic peptides and placental growth factor. **Clinical Research in Cardiology**, v. 96, n. 3, p. 152–159, 1 mar. 2007. <https://doi.org/10.1007/s00392-007-0469-5>.

KUSHNER, Abigail; WEST, William P.; SUHEB, Mahammed Z. Khan; PILLARISETTY, Leela Sharath. Virchow Triad. **StatPearls [Internet]**. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539697/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

KVASNICKA, Tomas; MALIKOVA, Ivana; ZENAHLIKOVA, Zuzana; KETTNEROVA, Karolína; BRZEZKOVA, Radka; ZIMA, Tomas; ULRYCH, Jan; BRIZA, Jan; NETUKA, Ivan; KVASNICKA, Jan. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. **Current Drug Metabolism**, v. 18, n. 7, p. 636–642, 2017. <https://doi.org/10.2174/1389200218666170518165443>.

LAMASSA, M.; DI CARLO, A.; PRACUCCI, G.; BASILE, A. M.; TREFOLONI, G.; VANNI, P.; SPOLVERI, S.; BARUFFI, M. C.; LANDINI, G.; GHETTI, A.; WOLFE, C. D.; INZITARI, D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). **Stroke**, v. 32, n. 2, p. 392–398, fev. 2001. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.392>.

LARSEN, Julie Brogaard; HVAS, Anne-Mette. Thrombin: A Pivotal Player in Hemostasis and Beyond. **Seminars in Thrombosis and Hemostasis**, v. 47, n. 7, p. 759–774, out. 2021. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727116>.

LEAVITT, Colton; ZAKAI, Neil A.; AUER, Paul; CUSHMAN, Mary; LANGE, Ethan M.; LEVITAN, Emily B.; OLSON, Nels; THORNTON, Timothy A.; TRACY, Russell P.; WILSON, James G.; LANGE, Leslie A.; REINER, Alex P.; RAFFIELD, Laura M. Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) and cardiovascular disease in African Americans. **PloS One**, v. 15, n. 4, p. e0231013, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231013>.

LEE, Wonhwa; KU, Sae-Kwang; KIM, Shin-Woo; BAE, Jong-Sup. Endocan elicits severe vascular inflammatory responses in vitro and in vivo. **Journal of Cellular Physiology**, v. 229, n. 5, p. 620–630, maio 2014. <https://doi.org/10.1002/jcp.24485>.

LEHRKE, Michael; MILLINGTON, Segun C.; LEFTEROVA, Martina; CUMARANATUNGE, Reshmaal Gomes; SZAPARY, Philippe; WILENSKY, Robert; RADER, Daniel J.; LAZAR, Mitchell A.; REILLY, Muredach P. CXCL16 is a marker of inflammation, atherosclerosis, and acute coronary syndromes in humans. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 4, p. 442–449, 30 jan. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.034>.

LENDERINK, Timo; HEESCHEN, Christopher; FICHTLSCHERER, Stephan; DIMMELER, Stefanie; HAMM, Christian W.; ZEIHNER, Andreas M.; SIMOONS, Maarten L.; BOERSMA, Eric; CAPTURE INVESTIGATORS. Elevated placental growth factor levels are associated with adverse outcomes at four-year follow-up in patients with acute coronary syndromes. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 47, n. 2, p. 307–311, 17 jan. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.063>.

LINKE, Bona; MEYER DOS SANTOS, Sascha; PICARD-WILLEMS, Bettina; KEESE, Michael; HARDER, Sebastian; GEISLINGER, Gerd; SCHOLICH, Klaus. CXCL16/CXCR6-mediated adhesion of human peripheral blood mononuclear cells to inflamed endothelium. **Cytokine**, v. 122, p. 154081, out. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.008>.

LIP, Gregory Y. H.; BRECHIN, Carolyn M.; LANE, Deirdre A. The global burden of atrial fibrillation and stroke: a systematic review of the epidemiology of atrial fibrillation in regions outside North America and Europe. **Chest**, v. 142, n. 6, p. 1489–1498, dez. 2012. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2888>.

LIP, Gregory Y. H.; KESHISHIAN, Allison; LI, Xiaoyan; HAMILTON, Melissa; MASSERIA, Cristina; GUPTA, Kiran; LUO, Xuemei; MARDEKIAN, Jack; FRIEND, Keith; NADKARNI, Anagha; PAN, Xianying; BASER, Onur; DEITELZWEIG, Steven. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Among Nonvalvular Atrial Fibrillation Patients. **Stroke**, v. 49, n. 12, p. 2933–2944, dez. 2018. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020232>.

LIP, Gregory Y. H.; NIEUWLAAT, Robby; PISTERS, Ron; LANE, Deirdre A.; CRIJNS, Harry J. G. M. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. **Chest**, v. 137, n. 2, p. 263–272, fev. 2010. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>.

LIU, Xiaoshun; CLAUS, Piet; WU, Ming; REYNS, Geert; VERHAMME, Peter; POKREISZ, Peter; VANDENWIJNGAERT, Sara; DUBOIS, Christophe; VANHAECKE, Johan; VERBEKEN, Erik; BOGAERT, Jan; JANSSENS, Stefan. Placental growth factor increases regional myocardial blood flow and contractile function in chronic myocardial ischemia. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, v. 304, n. 6, p. H885-894, 15 mar. 2013. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00587.2012>.

LOMBARDELLI, Letizia; LOGIODICE, Federica; KULLOLLI, Ornella; PICCINNI, Marie-Pierre. Evaluation of Secreted Cytokines by Multiplex Bead-Based Assay (X MAP Technology, Luminex). **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 2285, p. 121–130, 2021. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1311-5_10.

LU, Xiyi; WANG, Zhen; YE, Di; FENG, Yongqi; LIU, Menglin; XU, Yao; WANG, Menglong; ZHANG, Jishou; LIU, Jianfang; ZHAO, Mengmeng; XU, Shuwan; YE, Jing; WAN, Jun. The Role of CXC Chemokines in Cardiovascular Diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 765768, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.765768>.

MAGALHÃES, L. P.; FIGUEIREDO, M. J. O.; CINTRA, F. D.; SAAD, E. B.; KUNIYOSHI, R. R.; TEIXEIRA, R. A.; LORGA, A. M.; D'AVILA, A.; DE PAOLA, A.

a. V.; KALIL, C. A.; MOREIRA, D. a. R.; SOBRAL, D. C.; STERNICK, E. B.; DARRIEUX, F. C. C.; FENELON, G.; LIMA, G. G.; ATIÉ, J.; MATEOS, J. C. P.; MOREIRA, J. M.; ... SOUZA, O. F. II Diretrizes Brasileiras de Fibrilação Atrial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 106, p. 1–22, abr. 2016. <https://doi.org/10.5935/abc.20160055>.

MAIR, Johannes; GERDA, Falkensammer; RENATE, Hiemetzberger; ULMER, Hanno; ANDREA, Griesmacher; PACHINGER, Otmar. Head-to-head comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in daily clinical practice. **International Journal of Cardiology**, v. 124, n. 2, p. 244–246, 29 fev. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2006.11.230>.

MARKOVA, Aleksandra; BOYANOV, Mihail; BAKALOV, Deniz; KUNDURDJIEV, Atanas; TSAKOVA, Adelina. Cardiovascular Biomarkers and Calculated Cardiovascular Risk in Orally Treated Type 2 Diabetes Patients: Is There a Link? **Hormone and Metabolic Research**, v. 53, p. 41–48, 6 jul. 2020. <https://doi.org/10.1055/a-1199-2378>.

MARTÍNEZ, Carlos Arturo Areán; LANAS, Fernando; RADAIDEH, Ghazi; KHARABSHEH, Suleiman M.; LAMBELET, Marc; VIAUD, Marco Antonio Lavagnino; ZIADEH, Naser Samih; TURPIE, Alexander G. G.; XANTUS INVESTIGATORS. XANTUS-EL: A real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. **The Egyptian heart journal: (EHJ): official bulletin of the Egyptian Society of Cardiology**, v. 70, n. 4, p. 307–313, dez. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2018.09.002>.

MARTINEZ-RUMAYOR, Abelardo; RICHARDS, A. Mark; BURNETT, John C.; JANUZZI, James L. Biology of the natriuretic peptides. **The American Journal of Cardiology**, v. 101, n. 3A, p. 3–8, 4 fev. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.012>.

MARTINS, Gabriela Lopes. Aspectos inflamatórios envolvidos na fibrilação atrial em uma população em uso de anticoagulantes orais. 26 abr. 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/42834>. Acesso em: 20 dez. 2024.

MARTINS, Gabriela Lopes; DUARTE, Rita Carolina Figueiredo; MUKHAMEDYAROV, Marat Alexandrovich; PALOTÁS, András; FERREIRA, Cláudia Natália; REIS, Helton José. Inflammatory and Infectious Processes Serve as Links between Atrial Fibrillation and Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, p. 3226, 2 maio 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21093226>.

MASSARO, Ayrton R.; LIP, Gregory Y. H. Prevenção do Acidente Vascular Cerebral na Fibrilação Atrial: Foco na América Latina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, p. 576–589, 11 ago. 2016. <https://doi.org/10.5935/abc.20160116>.

MCGRAW, Adam P.; BAGLEY, Jessamyn; CHEN, Wei-Sheng; GALAYDA, Carol; NICKERSON, Heather; ARMANI, Andrea; CAPRIO, Massimiliano; CARMELIET, Peter; JAFFE, Iris Z. Aldosterone increases early atherosclerosis and promotes plaque inflammation through a placental growth factor-dependent mechanism. **Journal of the**

American Heart Association, v. 2, n. 1, p. e000018, 22 fev. 2013.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000018>.

MIDDELDORP, Melissa E.; ARIYARATNAM, Jonathan P.; KAMSANI, Suraya H.; ALBERT, Christine M.; SANDERS, Prashanthan. Hypertension and atrial fibrillation. **Journal of Hypertension**, v. 40, n. 12, p. 2337–2352, 1 dez. 2022.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003278>.

MIMBRERO GUILLAMON, M; LONCARIC, F; LONCARIC, F; NUNNO, L; NUNNO, L; TIRAPU, L; TIRAPU, L; MONTSERRAT, M; MONTSERRAT, M; SANCHIS, L; SANCHIS, L; DOLTRA, A; DOLTRA, A; BIJNENS, B; BIJNENS, B; SITGES, M; SITGES, M; PREDICT-AF. Inflammation and fibrosis biomarkers are related to atrial dysfunction in patients at risk of atrial fibrillation. **European Heart Journal**, v. 41, n. Supplement_2, p. ehaa946.0130, 1 nov. 2020.
<https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.0130>.

MIRSHAHI, F.; VASSE, M.; TEDGUI, A.; LI, H.; MERVAL, R.; LEGRAND, E.; VANNIER, J. P.; SORIA, J.; SORIA, C. Oncostatin M induces procoagulant activity in human vascular smooth muscle cells by modulating the balance between tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. **Blood Coagulation & Fibrinolysis: An International Journal in Haemostasis and Thrombosis**, v. 13, n. 5, p. 449–455, jul. 2002.
<https://doi.org/10.1097/00001721-200207000-00010>.

MONROE, Dougald M.; HOFFMAN, Maureane. The coagulation cascade in cirrhosis. **Clinics in Liver Disease**, v. 13, n. 1, p. 1–9, fev. 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.09.014>.

MORIYAMA, Takuya; TODO, Kenichi; YAMAGAMI, Hiroshi; KIMURA, Yoko; YAMAMOTO, Shiro; NAGANO, Keiko; DOIJIRI, Ryosuke; YAMAZAKI, Hidekazu; SONODA, Kazutaka; KOGE, Junpei; NAKAYAMA, Taira; IWATA, Tomonori; UENO, Yuji; GON, Yasufumi; OKAZAKI, Shuhei; SASAKI, Tsutomu; MOCHIZUKI, Hideki. Relationship between initial B-type natriuretic peptide levels and detection of atrial fibrillation with an insertable cardiac monitor in cryptogenic stroke: CRYPTON-ICM registry. **Frontiers in Neurology**, v. 15, p. 1436062, 18 set. 2024.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1436062>.

NASCIMENTO, Bruno Ramos; BRANT, Luisa Campos Caldeira; NABACK, André Dias Nassar; VELOSO, Guilherme Augusto; POLANCZYK, Carisi Anne; RIBEIRO, Antonio Luiz Pinho; MALTA, Deborah Carvalho; FERREIRA, Albano Vicente Lopes; OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de. Carga de Doenças Cardiovasculares Atribuível aos Fatores de Risco nos Países de Língua Portuguesa: Dados do Estudo “Global Burden of Disease 2019”. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, p. 1028–1048, 10 jun. 2022. <https://doi.org/10.36660/abc.20210680>.

NATTEL, Stanley; SHIROSHITA-TAKESHITA, Akiko; CARDIN, Sophie; PELLETIER, Patricia. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. **Current Opinion in Cardiology**, v. 20, n. 1, p. 21–25, jan. 2005. .

NDREPEPA, Gjin; XHEPA, Erion; COLLERAN, Roisin; BRAUN, Siegmund; CASSESE, Salvatore; FUSARO, Massimiliano; LAUGWITZ, Karl-Ludwig; KASTRATI, Adnan. Gamma-glutamyl transferase and atrial fibrillation in patients with

coronary artery disease. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 465, p. 17–21, fev. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.12.003>.

NIELSEN, Jens Cosedis; LIN, Yenn-Jiang; DE OLIVEIRA FIGUEIREDO, Marcio Jansen; SEPEHRI SHAMLOO, Alireza; ALFIE, Alberto; BOVEDA, Serge; DAGRES, Nikolaos; DI TORO, Dario; ECKHARDT, Lee L.; ELLENBOGEN, Kenneth; HARDY, Carina; IKEDA, Takanori; JASWAL, Aparna; KAUFMAN, Elizabeth; KRAHN, Andrew; KUSANO, Kengo; KUTYIFA, Valentina; LIM, Han S.; LIP, Gregory Y. H.; ... LECLERCQ, Christophe. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. **Heart Rhythm**, v. 17, n. 9, p. e269–e316, set. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.004>.

NIEUWLAAT, Robby; CAPUCCI, Alessandro; LIP, Gregory Y. H.; OLSSON, S. Bertil; PRINS, Martin H.; NIEMAN, Fred H.; LÓPEZ-SENDON, José; VARDAS, Panos E.; ALIOT, Etienne; SANTINI, Massimo; CRIJNS, Harry J. G. M.; EURO HEART SURVEY INVESTIGATORS. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. **European Heart Journal**, v. 27, n. 24, p. 3018–3026, dez. 2006. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl015>.

NOUBIAP, Jean Jacques; SANDERS, Prashanthan; NATTEL, Stanley; LAU, Dennis H. Biomarkers in Atrial Fibrillation: Pathogenesis and Clinical Implications. **Cardiac Electrophysiology Clinics**, v. 13, n. 1, p. 221–233, mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2020.10.006>.

OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; BRANT, Luisa Campos Caldeira; POLANCZYK, Carisi Anne; MALTA, Deborah Carvalho; BIOLO, Andreia; NASCIMENTO, Bruno Ramos; SOUZA, Maria de Fatima Marinho de; LORENZO, Andrea Rocha De; JÚNIOR, Antonio Aurélio de Paiva Fagundes; SCHAAN, Beatriz D.; CASTILHO, Fábio Morato de; CESENA, Fernando Henpin Yue; SOARES, Gabriel Porto; JUNIOR, Gesner Francisco Xavier; FILHO, Jose Augusto Soares Barreto; PASSAGLIA, Luiz Guilherme; FILHO, Marcelo Martins Pinto; MACHLINE-CARRION, M. Julia; BITTENCOURT, Marcio Sommer; ... RIBEIRO, Antonio Luiz Pinho. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Estatística Cardiovascular – Brasil 2021**, v. 118, n. 1, p. 115–373, 2022. <https://doi.org/10.36660/abc.20211012>.

OSBAK, Philip Samuel; MOURIER, Malene; KJAER, Andreas; HENRIKSEN, Jens Henrik; KOFOED, Klaus Fuglsang; JENSEN, Gorm Boje. A randomized study of the effects of exercise training on patients with atrial fibrillation. **American Heart Journal**, v. 162, n. 6, p. 1080–1087, dez. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.09.013>.

PALÀ, E.; PAGOLA, J.; JUEGA, J.; FRANCISCO-PASCUAL, J.; BUSTAMANTE, A.; PENALBA, A.; COMAS, I.; RODRIGUEZ, M.; DE LERA ALFONSO, M.; ARENILLAS, J. F.; DE TORRES, R.; PÉREZ-SÁNCHEZ, S.; CABEZAS, J. A.; MONICHE, F.; GONZÁLEZ-ALUJAS, T.; MOLINA, C. A.; MONTANER, J. B-type natriuretic peptide over N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict incident atrial fibrillation after cryptogenic stroke. **European Journal of Neurology**, v. 28, n. 2, p. 540–547, fev. 2021. <https://doi.org/10.1111/ene.14579>.

PALÀ, Elena; BUSTAMANTE, Alejandro; PAGOLA, Jorge; JUEGA, Jesus; FRANCISCO-PASCUAL, Jaume; PENALBA, Anna; RODRIGUEZ, Maite; DE LERA ALFONSO, Mercedes; ARENILLAS, Juan F.; CABEZAS, Juan Antonio; PÉREZ-SÁNCHEZ, Soledad; MONICHE, Francisco; DE TORRES, Reyes; GONZÁLEZ-ALUJAS, Teresa; CLÚA-ESPUNY, Josep Lluís; BALLESTA-ORS, Juan; RIBAS, Domingo; ACOSTA, Juan; PEDROTE, Alonso; ... MONTANER, Joan. Blood-Based Biomarkers to Search for Atrial Fibrillation in High-Risk Asymptomatic Individuals and Cryptogenic Stroke Patients. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 908053, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.908053>.

PARSONS, Tessa J.; SARTINI, Claudio; WELSH, Paul; SATTAR, Naveed; ASH, Sarah; LENNON, Lucy T.; WANNAMETHEE, S. Goya; LEE, I.-Min; WHINCUP, Peter H.; JEFFERIS, Barbara J. Objectively measured physical activity and cardiac biomarkers: A cross sectional population based study in older men. **International Journal of Cardiology**, v. 254, p. 322–327, 1 mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.11.003>.

PARTO, Parham; LAVIE, Carl J. Obesity and Cardiovascular Diseases. **Current Problems in Cardiology**, v. 42, n. 11, p. 376–394, nov. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.004>.

PATEL, Manesh R.; MAHAFFEY, Kenneth W.; GARG, Jyotsna; PAN, Guohua; SINGER, Daniel E.; HACKE, Werner; BREITHARDT, Günter; HALPERIN, Jonathan L.; HANKEY, Graeme J.; PICCINI, Jonathan P.; BECKER, Richard C.; NESSEL, Christopher C.; PAOLINI, John F.; BERKOWITZ, Scott D.; FOX, Keith A. A.; CALIFF, Robert M.; ROCKET AF INVESTIGATORS. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 10, p. 883–891, 8 set. 2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>.

PATTON, Kristen K.; ELLINOR, Patrick T.; HECKBERT, Susan R.; CHRISTENSON, Robert H.; DEFILIPPI, Christopher; GOTTDIENER, John S.; KRONMAL, Richard A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. **Circulation**, v. 120, n. 18, p. 1768–1774, 3 nov. 2009. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873265>.

PAWLAK, Krystyna; MYSLIWIEC, Michal; PAWLAK, Dariusz. Endocan--the new endothelial activation marker independently associated with soluble endothelial adhesion molecules in uraemic patients with cardiovascular disease. **Clinical Biochemistry**, v. 48, n. 6, p. 425–430, abr. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.01.006>.

PEETERS, Frederique E. C. M.; DUDINK, Elton A. M. P.; KIMENAI, Dorien M.; WEIJS, Bob; ALTINTAS, Sibel; HECKMAN, Luuk I. B.; MIHL, Casper; SCHURGERS, Leon J.; WILDBERGER, Joachim E.; MEEUX, Steven J. R.; KIETSELAER, Bas L. J. H.; CRIJNS, Harry J. G. M. Vitamin K Antagonists, Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, and Vascular Calcification in Patients with Atrial Fibrillation. **TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis**, v. 2, n. 4, p. e391–e398, out. 2018. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675578>.

POSCH, Florian; AY, Cihan; STÖGER, Herbert; KREUTZ, Reinhold; BEYER-WESTENDORF, Jan. Exposure to vitamin k antagonists and kidney function decline in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. **Research and Practice in**

Thrombosis and Haemostasis, v. 3, n. 2, p. 207–216, abr. 2019. <https://doi.org/10.1002/rth2.12189>.

POSTHUMA, Jelle J.; POSMA, Jens J. N.; VAN OERLE, Rene; LEENDERS, Peter; VAN GORP, Rick H.; JAMINON, Armand M. G.; MACKMAN, Nigel; HEITMEIER, Stefan; SCHURGERS, Leon J.; TEN CATE, Hugo; SPRONK, Henri M. H. Targeting Coagulation Factor Xa Promotes Regression of Advanced Atherosclerosis in Apolipoprotein-E Deficient Mice. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 3909, 7 mar. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40602-w>.

PRÉCOMA, Dalton Bertolim; OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes De; SIMÃO, Antonio Felipe; DUTRA, Oscar Pereira; COELHO-FILHO, Otávio Rizzi; IZAR, Maria Cristina De Oliveira; PÓVOA, Rui Manuel Dos Santos; GIULIANO, Isabela De Carlos Back; ALENCAR FILHO, Aristóteles Comte De; MACHADO, Carlos Alberto; SCHERR, Carlos; FONSECA, Francisco Antonio Helfenstein; SANTOS FILHO, Raul Dias Dos; CARVALHO, Tales De; AVEZUM JÚNIOR, A'lvoro; ESPORCATTE, Roberto; NASCIMENTO, Bruno Ramos; BRASIL, David De Pádua; SOARES, Gabriel Porto; ... MOURILHE-ROCHA, Ricardo. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2019. DOI 10.5935/abc.20190204. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2019001000787&script=sci_arttext. Acesso em: 19 abr. 2025.

PRZYBYŁOWSKI, P.; WASILEWSKI, G.; KOC-ŻÓRAWKA, E.; MALYSZKO, J. Endocan Concentration and Chronic Inflammatory Process Among Heart Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, v. 48, n. 5, p. 1781–1785, jun. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.02.056>.

RAJARATHNAM, Krishna; SCHNOOR, Michael; RICHARDSON, Ricardo M.; RAJAGOPAL, Sudarshan. How do chemokines navigate neutrophils to the target site: Dissecting the structural mechanisms and signaling pathways. **Cellular signalling**, v. 54, p. 69–80, fev. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.11.004>.

RAJENDRAN, Peramaiyan; RENGARAJAN, Thamaraiselvan; THANGAVEL, Jayakumar; NISHIGAKI, Yutaka; SAKTHISEKARAN, Dhanapal; SETHI, Gautam; NISHIGAKI, Ikuo. The vascular endothelium and human diseases. **International Journal of Biological Sciences**, v. 9, n. 10, p. 1057–1069, 2013. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>.

RICHARDS, Carl D. The enigmatic cytokine oncostatin m and roles in disease. **ISRN inflammation**, v. 2013, p. 512103, 8 dez. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/512103>.

RINCON, Mercedes. Interleukin-6: from an inflammatory marker to a target for inflammatory diseases. **Trends in Immunology**, v. 33, n. 11, p. 571–577, nov. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.07.003>.

ROCHA, Susana F.; SCHILLER, Maria; JING, Ding; LI, Hang; BUTZ, Stefan; VESTWEBER, Dietmar; BILJES, Daniel; DREXLER, Hannes C. A.; NIEMINEN-KELHÄ, Melina; VAJKOCZY, Peter; ADAMS, Susanne; BENEDITO, Rui; ADAMS, Ralf H. Esm1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by

enhancing VEGF bioavailability. **Circulation Research**, v. 115, n. 6, p. 581–590, 29 ago. 2014. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304718>.

RODRIGUES, Evandra Straza; CASTILHO-FERNANDES, Andrielle; FONTES, Aparecida Maria. Novos conceitos sobre a fisiologia da hemostasia doi: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.218233>. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 10, n. 1, p. 218–233, 24 jul. 2012. <https://doi.org/10.5892/536>.

ROLDÁN, Vanessa; VÍLCHEZ, Juan Antonio; MANZANO-FERNÁNDEZ, Sergio; JOVER, Eva; GÁLVEZ, Josefa; PUCHE, Carmen M.; VALDÉS, Mariano; VICENTE, Vicente; LIP, Gregory Y. H.; MARÍN, Francisco. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic Peptide levels for stroke risk prediction in anticoagulated patients with atrial fibrillation. **Stroke**, v. 45, n. 3, p. 696–701, mar. 2014. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003338>.

RØRTH, Rasmus; JHUND, Pardeep S.; YILMAZ, Mehmet B.; KRISTENSEN, Søren Lund; WELSH, Paul; DESAI, Akshay S.; KØBER, Lars; PRESCOTT, Margaret F.; ROULEAU, Jean L.; SOLOMON, Scott D.; SWEDBERG, Karl; ZILE, Michael R.; PACKER, Milton; MCMURRAY, John J. V. Comparison of BNP and NT-proBNP in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **Circulation. Heart Failure**, v. 13, n. 2, p. e006541, fev. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006541>.

ROTH, Gregory A.; MENSAH, George A.; JOHNSON, Catherine O.; ADDOLORATO, Giovanni; AMMIRATI, Enrico; BADDOUR, Larry M.; BARENGO, Noël C.; BEATON, Andrea Z.; BENJAMIN, Emelia J.; BENZIGER, Catherine P.; BONNY, Aimé; BRAUER, Michael; BRODMANN, Marianne; CAHILL, Thomas J.; CARAPETIS, Jonathan; CATAPANO, Alberico L.; CHUGH, Sumeet S.; COOPER, Leslie T.; CORESH, Josef; ... GBD-NHLBI-JACC GLOBAL BURDEN OF CARDIOVASCULAR DISEASES WRITING GROUP. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982–3021, 22 dez. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.

RUFF, Christian T; GIUGLIANO, Robert P; BRAUNWALD, Eugene; HOFFMAN, Elaine B; DEENADAYALU, Naveen; EZEKOWITZ, Michael D; CAMM, A John; WEITZ, Jeffrey I; LEWIS, Basil S; PARKHOMENKO, Alexander; YAMASHITA, Takeshi; ANTMAN, Elliott M. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. **The Lancet**, v. 383, n. 9921, p. 955–962, 15 mar. 2014. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).

SAADEH, Rami; ABU JABER, Bara; ALZUQAILI, Taqwa; GHURA, Sara; AL-AJLOUNY, Taiba; SAADEH, Abdallah M. The relationship of atrial fibrillation with left atrial size in patients with essential hypertension. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1250, 13 jan. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-51875-1>.

SANTALAHTI, K.; HAVULINNA, A.; MAKSIMOW, M.; ZELLER, T.; BLANKENBERG, S.; VEHTARI, A.; JOENSUU, H.; JALKANEN, S.; SALOMAA, V.; SALMI, M. Plasma levels of hepatocyte growth factor and placental growth factor predict

mortality in a general population: a prospective cohort study. **Journal of Internal Medicine**, v. 282, n. 4, p. 340–352, out. 2017. <https://doi.org/10.1111/joim.12648>.

SANTOS, Itamar S.; GOULART, Alessandra C.; LOTUFO, Paulo A.; SILVA, Kamila V.; FERNANDES, Tiotrefis G.; NASCIMENTO, Thais M. V.; CAMARGO, Luis M. A.; THOMAS, G. Neil; LIP, Gregory Y. H.; BENSENOR, Isabela M. Global voices on atrial fibrillation management: Brazil. **Heart Rhythm O2**, v. 5, n. 10, p. 679–686, 1 out. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2024.06.010>.

SANTOS, Kennedy de Oliveira; BORGES, Larissa Oliveira e; MOURÃO, Marcos Fernandes; GUAZZELLI, Flávia Rech; VIANA, Samuel Sousa. Fibrilação Atrial - aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 5, p. 23686–23694, 2 out. 2023. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n5-423>.

SARRAZIN, S.; ADAM, E.; LYON, M.; DEPONTIEU, F.; MOTTE, V.; LANDOLFI, C.; LORTAT-JACOB, H.; BECHARD, D.; LASSALLE, P.; DELEHEDDE, M. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1765, n. 1, p. 25–37, jan. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2005.08.004>.

SARZANI, Riccardo; ALLEVI, Massimiliano; DI PENTIMA, Chiara; SCHIAVI, Paola; SPANNELLA, Francesco; GIULIETTI, Federico. Role of Cardiac Natriuretic Peptides in Heart Structure and Function. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 22, p. 14415, 20 nov. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms232214415>.

SARZANI, Riccardo; SPANNELLA, Francesco; GIULIETTI, Federico; BALIETTI, Paolo; COCCI, Guido; BORDICCHIA, Marica. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention: The Official Journal of the Italian Society of Hypertension**, v. 24, n. 2, p. 115–126, jun. 2017. <https://doi.org/10.1007/s40292-017-0196-1>.

SATA, Naoyuki; HAMADA, Naokazu; HORINOUCI, Takashi; AMITANI, Shigeru; YAMASHITA, Takuya; MORIYAMA, Yukinori; MIYAHARA, Kenkichi. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? **Japanese Heart Journal**, v. 45, n. 3, p. 441–445, maio 2004. <https://doi.org/10.1536/jhj.45.441>.

SCHECHTER, Alan N.; GLADWIN, Mark T. Hemoglobin and the paracrine and endocrine functions of nitric oxide. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 15, p. 1483–1485, 10 abr. 2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr023045>.

SCHIFFER, Sonja; SCHWERS, Stephan; HEITMEIER, Stefan. The effect of rivaroxaban on biomarkers in blood and plasma: a review of preclinical and clinical evidence. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 55, n. 3, p. 449–463, abr. 2023. <https://doi.org/10.1007/s11239-023-02776-z>.

SCHNABEL, Renate B.; HAEUSLER, Karl Georg; HEALEY, Jeffrey S.; FREEDMAN, Ben; BORIANI, Giuseppe; BRACHMANN, Johannes; BRANDES, Axel; BUSTAMANTE, Alejandro; CASADEI, Barbara; CRIJNS, Harry J. G. M.; DOEHNER, Wolfram; ENGSTRÖM, Gunnar; FAUCHIER, Laurent; FRIBERG, Leif; GLADSTONE,

David J.; GLOTZER, Taya V.; GOTO, Shinya; HANKEY, Graeme J.; HARBISON, Joseph A.; ... YAN, Bernard. Searching for Atrial Fibrillation Poststroke: A White Paper of the AF-SCREEN International Collaboration. **Circulation**, v. 140, n. 22, p. 1834–1850, 26 nov. 2019. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040267>.

SCHNABEL, Renate B.; WILD, Philipp S.; WILDE, Sandra; OJEDA, Francisco M.; SCHULZ, Andreas; ZELLER, Tanja; SINNING, Christoph R.; KUNDE, Jan; LACKNER, Karl J.; MUNZEL, Thomas; BLANKENBERG, Stefan. Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. **PloS One**, v. 9, n. 11, p. e112486, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112486>.

SCHOTTEN, Ulrich; VERHEULE, Sander; KIRCHHOF, Paulus; GOETTE, Andreas. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. **Physiological Reviews**, v. 91, n. 1, p. 265–325, jan. 2011. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2009>.

SCHRAM, Anne-Sif Lund; SELLMER, Anna; NYBOE, Camilla; SILLESEN, Martin; HJORTDAL, Vibeke Elisabeth. Increased inflammatory markers in adult patients born with an atrial septal defect. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, p. 925314, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.925314>.

SELLITTI, Donald F.; KOLES, Nancy; MENDONÇA, Maria C. Regulation of C-type natriuretic peptide expression. **Peptides**, v. 32, n. 9, p. 1964–1971, 1 set. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.07.013>.

SEPEHRI SHAMLOO, Alireza; BOLLMANN, Andreas; DAGRES, Nikolaos; HINDRICKS, Gerhard; ARYA, Arash. Natriuretic peptides: biomarkers for atrial fibrillation management. **Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society**, v. 109, n. 8, p. 957–966, ago. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01608-x>.

SHIMAKURA, Silvia E. Interpretação do coeficiente de correlação. 2006. Disponível em: <http://leg.ufpr.br/~silvia/CE003/node74.html>. Acesso em: 6 maio 2025.

SIĞIRCI, Serhat; SARIKAYA, Remzi; KESKİN, Kudret; YILDIZ, Süleyman Sezai; PİLTEN GÜZEL, Saadet; ÇETİNKAL, Gökhan; ÖNUR, İmran; KILIÇKESMEZ, Kadriye Orta. [Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-I in slow coronary flow phenomenon]. **Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir**, v. 47, n. 4, p. 251–257, jun. 2019. <https://doi.org/10.5543/tkda.2018.27708>.

SINGER, Daniel E.; HUGHES, Robert A.; GRESS, Daryl R.; SHEEHAN, Mary A.; OERTEL, Lynn B.; MARAVENTANO, Sue Ward; BLEWETT, Dyan Ryan; ROSNER, Bernard; KISTLER, J. Philip. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. **The New England Journal of Medicine**, v. 323, n. 22, p. 1505–1511, 29 nov. 1990. <https://doi.org/10.1056/NEJM199011293232201>.

SKODA, Marta; STANGRET, Aleksandra; SZUKIEWICZ, Dariusz. Fractalkine and placental growth factor: A duet of inflammation and angiogenesis in cardiovascular

disorders. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 39, p. 116–123, fev. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.12.001>.

SMILJIC, Sonja. The clinical significance of endocardial endothelial dysfunction. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 53, n. 5, p. 295–302, dez. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2017.08.003>.

SOARES-MIRANDA, Luisa; SISCOVICK, David S.; PSATY, Bruce M.; LONGSTRETH, W. T.; MOZAFFARIAN, Dariush. Physical Activity and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. **Circulation**, v. 133, n. 2, p. 147–155, 12 jan. 2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018323>.

SRAMKO, Marek; WICHTERLE, Dan; MELENOVSKY, Vojtech; FRANEKOVA, Janka; CLEMENS, Marcell; FUKUNAGA, Masato; KAUTZNER, Josef. Independent effect of atrial fibrillation on natriuretic peptide release. **Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society**, v. 108, n. 2, p. 142–149, fev. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1332-1>.

STAERK, Laila; SHERER, Jason A.; KO, Darae; BENJAMIN, Emelia J.; HELM, Robert H. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. **Circulation Research**, v. 120, n. 9, p. 1501–1517, 28 abr. 2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.309732>.

STAWSKI, Lukasz; TROJANOWSKA, Maria. Oncostatin M and its role in fibrosis. **Connective tissue research**, v. 60, n. 1, p. 40–49, jan. 2019. <https://doi.org/10.1080/03008207.2018.1500558>.

STEINER, Johannes; GUGLIN, Maya. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. **International Journal of Cardiology**, v. 129, n. 1, p. 5–14, 16 set. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.093>.

STOJADINOVIC, Predrag; WICHTERLE, Dan; FUKUNAGA, Masato; PEICHL, Petr; MELENOVSKY, Vojtech; FRANEKOVA, Janka; KAUTZNER, Josef; SRAMKO, Marek. Acute Effect of Atrial Fibrillation on Circulating Natriuretic Peptides: The Influence of Heart Rate, Rhythm Irregularity, and Left Atrial Pressure Overload. **The American Journal of Cardiology**, v. 208, p. 156–163, 1 dez. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.09.060>.

SUDA, Takafumi; CHIDA, Kingo; TODATE, Akihito; IDE, Kyotaro; ASADA, Kazuhiro; NAKAMURA, Yutaro; SUZUKI, Kenichiro; KUWATA, Hirofumi; NAKAMURA, Hirotoshi. Oncostatin M production by human dendritic cells in response to bacterial products. **Cytokine**, v. 17, n. 6, p. 335–340, 21 mar. 2002. <https://doi.org/10.1006/cyto.2002.1023>.

SWIATKOWSKA, M.; CIERNIEWSKA-CIESLAK, A.; PAWLOWSKA, Z.; CIERNIEWSKI, C. S. Dual regulatory effects of nitric oxide on plasminogen activator inhibitor type 1 expression in endothelial cells. **European Journal of Biochemistry**, v. 267, n. 4, p. 1001–1007, fev. 2000. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.01086.x>.

TAYMAN, Mahmure Ayşe; ÖNDER, Canan; KURGAN, Şivge; SERDAR, Muhittin Abdulkadir; GÜNHAN, Meral. Endocan (ESM-1) levels in gingival crevicular fluid

correlate with ICAM-1 and LFA-1 in periodontitis. **Brazilian Oral Research**, v. 35, p. e005, 2020. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0005>.

TEDROW, Usha B.; CONEN, David; RIDKER, Paul M.; COOK, Nancy R.; KOPLAN, Bruce A.; MANSON, Joann E.; BURING, Julie E.; ALBERT, Christine M. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women's health study). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 55, n. 21, p. 2319–2327, 25 maio 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.029>.

TIAN, Jianwei; HU, Shunying; WANG, Feng; YANG, Xuedong; LI, Yuqian; HUANG, Congchun. PPARG, AGTR1, CXCL16 and LGALS2 polymorphisms are correlated with the risk for coronary heart disease. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 3, p. 3138–3143, 2015. .

TRIPODI, A.; MANNUCCI, P. M. Markers of activated coagulation and their usefulness in the clinical laboratory. **Clinical Chemistry**, v. 42, n. 5, p. 664–669, maio 1996. .

TRONCOSO, Mayarling Francisca; ORTIZ-QUINTERO, Jafet; GARRIDO-MORENO, Valeria; SANHUEZA-OLIVARES, Fernanda; GUERRERO-MONCAYO, Alejandra; CHIONG, Mario; CASTRO, Pablo F.; GARCÍA, Lorena; GABRIELLI, Luigi; CORBALÁN, Ramón; GARRIDO-OLIVARES, Luis; LAVANDERO, Sergio. VCAM-1 as a predictor biomarker in cardiovascular disease. **Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease**, v. 1867, n. 9, p. 166170, 1 set. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166170>.

TSUJIOKA, Takayuki; MIURA, Yoshie; OTSUKI, Takemi; NISHIMURA, Yasumitsu; HYODOH, Fuminori; WADA, Hideho; SUGIHARA, Takashi. The mechanisms of vitamin K2-induced apoptosis of myeloma cells. **Haematologica**, v. 91, n. 5, p. 613–619, maio 2006. .

TUINENBURG, A. E.; BRUNDEL, B. J.; VAN GELDER, I. C.; HENNING, R. H.; VAN DEN BERG, M. P.; DRIESSEN, C.; GRANDJEAN, J. G.; VAN GILST, W. H.; CRIJNS, H. J. Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 10, n. 6, p. 827–835, jun. 1999. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1999.tb00263.x>.

VAISAR, Tomáš; COUZENS, Erica; HWANG, Arnold; RUSSELL, Michael; BARLOW, Carolyn E.; DEFINA, Laura F.; HOOFNAGLE, Andrew N.; KIM, Francis. Type 2 diabetes is associated with loss of HDL endothelium protective functions. **PloS One**, v. 13, n. 3, p. e0192616, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192616>.

VAITSIAKHOVICH, T; COLEMAN, C I; KLEINJUNG, F; KLOSS, S; VARDAR, B; WERNER, S; SCHAEFER, B. P4746Worsening of renal function in atrial fibrillation patients with stage 3 or 4 chronic kidney disease treated with warfarin or rivaroxaban - evidence from the real-world CALLIPER study in the US claims. **European Heart Journal**, v. 40, n. Supplement_1, p. ehz745.1122, 1 out. 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.1122>.

VAN GELDER, Isabelle C; RIENSTRA, Michiel; BUNTING, Karina V; CASADO-ARROYO, Ruben; CASO, Valeria; CRIJNS, Harry J G M; DE POTTER, Tom J R;

DWIGHT, Jeremy; GUASTI, Luigina; HANKE, Thorsten; JAARSMA, Tiny; LETTINO, Maddalena; LØCHEN, Maja-Lisa; LUMBERS, R Thomas; MAESEN, Bart; MØLGAARD, Inge; ROSANO, Giuseppe M C; SANDERS, Prashanthan; SCHNABEL, Renate B; ... ESC SCIENTIFIC DOCUMENT GROUP. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). **European Heart Journal**, v. 45, n. 36, p. 3314–3414, 21 set. 2024. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.

VAN KIMMENADE, Roland R. J.; JANUZZI, James L.; BAKKER, Jaap A.; HOUBEN, Alphonse J.; RENNENBERG, Roger; KROON, Abraham A.; CRIJNS, Harry J. G. M.; VAN DIEIJEN-VISSER, Marja P.; DE LEEUW, Peter W.; PINTO, Yigal M. Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 10, p. 884–890, 10 mar. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.032>.

VERCEK, Gregor; JUG, Borut; NOVAKOVIC, Marko; ANTONIC, Miha; DJORDJEVIC, Anze; KSELA, Jus. Conventional and Novel Inflammatory Biomarkers in Chronic Heart Failure Patients with Atrial Fibrillation. **Medicina**, v. 60, n. 8, p. 1238, 30 jul. 2024. <https://doi.org/10.3390/medicina60081238>.

VOLPE, Massimo; RUBATTU, Speranza; BURNETT, John. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: current use and perspectives. **European Heart Journal**, v. 35, n. 7, p. 419–425, fev. 2014. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh466>.

WANG, Juan; ZHANG, Tao; YANG, Yan-Min; ZHU, Jun; ZHANG, Han; SHAO, Xing-Hui. Relationship between creatinine clearance and clinical outcomes in Chinese emergency patients with atrial fibrillation. **Annals of Noninvasive Electrocardiology: The Official Journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc**, v. 27, n. 3, p. e12942, maio 2022. <https://doi.org/10.1111/anec.12942>.

WANG, Jun-Sing; LEE, Chia-Lin; LEE, Wen-Jane; LEE, I.-Te; LIN, Shih-Yi; LEE, Wen-Liang; LIANG, Kae-Woei; SHEU, Wayne Huey-Hereng. Statin treatment is associated with a negative correlation between NT-proBNP and insulin resistance in patients without history of heart failure. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 459, p. 84–88, 1 ago. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.05.019>.

WANG, Ke-di; LIU, Zhi-zhong; WANG, Rui-min; WANG, Ya-jie; ZHANG, Guo-jun; SU, Jian-rong; KANG, Xi-xiong. Chemokine CXC Ligand 16 serum concentration but not A181V genotype is associated with atherosclerotic stroke. **Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry**, v. 411, n. 19–20, p. 1447–1451, 9 out. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.05.033>.

WANG, X.; YUE, T. L.; OHLSTEIN, E. H.; SUNG, C. P.; FEUERSTEIN, G. Z. Interferon-inducible protein-10 involves vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammatory response. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 271, n. 39, p. 24286–24293, 27 set. 1996. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.39.24286>.

WANG, Xiang-sheng; YANG, Wen; LUO, Tong; WANG, Jian-ming; JING, Yan-yan. Serum endocan levels are correlated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with hypertension. **Genetic Testing and Molecular Biomarkers**, v. 19, n. 3, p. 124–127, mar. 2015. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0274>.

WEST, Nathaniel R.; HEGAZY, Ahmed N.; OWENS, Benjamin M. J.; BULLERS, Samuel J.; LINGGI, Bryan; BUONOCORE, Sofia; COCCIA, Margherita; GÖRTZ, Dieter; THIS, Sébastien; STOCKENHUBER, Krista; POTT, Johanna; FRIEDRICH, Matthias; RYZHAKOV, Grigory; BARIBAUD, Frédéric; BRODMERKEL, Carrie; CIELUCH, Constanze; RAHMAN, Nahid; MÜLLER-NEUEN, Gerhard; OWENS, Raymond J.; ... POWRIE, Fiona. Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease. **Nature Medicine**, v. 23, n. 5, p. 579–589, maio 2017. <https://doi.org/10.1038/nm.4307>.

WHELTON, Paul K.; CAREY, Robert M.; ARONOW, Wilbert S.; CASEY, Donald E.; COLLINS, Karen J.; DENNISON HIMMELFARB, Cheryl; DEPALMA, Sondra M.; GIDDING, Samuel; JAMERSON, Kenneth A.; JONES, Daniel W.; MACLAUGHLIN, Eric J.; MUNTNER, Paul; OVBIAGELE, Bruce; SMITH, Sidney C.; SPENCER, Crystal C.; STAFFORD, Randall S.; TALER, Sandra J.; THOMAS, Randal J.; WILLIAMS, Kim A.; ... WRIGHT, Jackson T. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. **Circulation**, v. 138, n. 17, p. e484–e594, 23 out. 2018. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000596>.

WHITFIELD, J. B. Gamma glutamyl transferase. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 38, n. 4, p. 263–355, ago. 2001. <https://doi.org/10.1080/20014091084227>.

WOLF, Cody L.; PRUETT, Clyde; LIGHTER, Darren; JORCYK, Cheryl L. The clinical relevance of OSM in inflammatory diseases: a comprehensive review. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1239732, 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1239732>.

XIE, Jun; ZHU, Suhui; DAI, Qing; LU, Jianrong; CHEN, Jianzhou; LI, Guannan; WU, Han; LI, Ran; HUANG, Wei; XU, Biao; XU, Wei. Oncostatin M was associated with thrombosis in patients with atrial fibrillation. **Medicine**, v. 96, n. 18, p. e6806, maio 2017. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006806>.

YOU, John J.; SINGER, Daniel E.; HOWARD, Patricia A.; LANE, Deirdre A.; ECKMAN, Mark H.; FANG, Margaret C.; HYLEK, Elaine M.; SCHULMAN, Sam; GO, Alan S.; HUGHES, Michael; SPENCER, Frederick A.; MANNING, Warren J.; HALPERIN, Jonathan L.; LIP, Gregory Y. H. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 Suppl, p. e531S–e575S, fev. 2012a. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2304>.

YOU, John J.; SINGER, Daniel E.; HOWARD, Patricia A.; LANE, Deirdre A.; ECKMAN, Mark H.; FANG, Margaret C.; HYLEK, Elaine M.; SCHULMAN, Sam; GO, Alan S.; HUGHES, Michael; SPENCER, Frederick A.; MANNING, Warren J.;

HALPERIN, Jonathan L.; LIP, Gregory Y. H. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**, v. 141, n. 2 Suppl, p. e531S-e575S, fev. 2012b. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2304>.

ZARLING, J. M.; SHOYAB, M.; MARQUARDT, H.; HANSON, M. B.; LIOUBIN, M. N.; TODARO, G. J. Oncostatin M: a growth regulator produced by differentiated histiocytic lymphoma cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 83, n. 24, p. 9739–9743, dez. 1986. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.24.9739>.

ZATHAR, Zafraan; KARUNATILLEKE, Anne; FAWZY, Ameenathul M.; LIP, Gregory Y. H. Atrial Fibrillation in Older People: Concepts and Controversies. **Frontiers in Medicine**, v. 6, 8 ago. 2019. DOI 10.3389/fmed.2019.00175. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2019.00175/full>. Acesso em: 12 dez. 2024.

ZHANG, Jiayong; ZHENG, Ruiping; LI, Hejun; GUO, Jin. Serum uric acid and incident atrial fibrillation: A systematic review and dose-response meta-analysis. **Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology**, v. 47, n. 11, p. 1774–1782, nov. 2020. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13374>.

ZHANG, Xiaodi; VAN DER VORST, Emiel P. C. High-Density Lipoprotein Modifications: Causes and Functional Consequences in Type 2 Diabetes Mellitus. **Cells**, v. 13, n. 13, p. 1113, 27 jun. 2024. <https://doi.org/10.3390/cells13131113>.

ZHANG, Yabing; CAO, Chang; XIN, Juan; LV, Peilin; CHEN, Dongxu; LI, Shiyue; YANG, Hui; CHEN, Chan; LIU, Bin; LI, Qian. Treatment with placental growth factor attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. **PloS One**, v. 13, n. 9, p. e0202772, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202772>.

ZHANG, Yun-Long; CAO, Hua-Jun; HAN, Xiao; TENG, Fei; CHEN, Chen; YANG, Jie; YAN, Xiao; LI, Pang-Bo; LIU, Ying; XIA, Yun-Long; GUO, Shu-Bin; LI, Hui-Hua. Chemokine Receptor CXCR-2 Initiates Atrial Fibrillation by Triggering Monocyte Mobilization in Mice. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 76, n. 2, p. 381–392, ago. 2020. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14698>.

ZHAO, Juanjuan; PEI, Liming. Cardiac Endocrinology. **JACC: Basic to Translational Science**, v. 5, n. 9, p. 949–960, set. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.05.007>.

ZHAO, Mindi; LIU, Xiaoyan; BU, Xiaoxiao; LI, Yao; WANG, Meng; ZHANG, Bo; SUN, Wei; LI, Chuanbao. Application of plasma metabolome for monitoring the effect of rivaroxaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation. **PeerJ**, v. 10, p. e13853, 2022. <https://doi.org/10.7717/peerj.13853>.

ZHAO, Tianming; KECHENG, Yao; ZHAO, Xuelei; HU, Xuehua; ZHU, Jing; WANG, Yingnan; NI, Jixiang. The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: A meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 49, p. e13407, dez. 2018. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013407>.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa “Avaliação de parâmetros hemostáticos, inflamatórios e cognitivos em pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes orais diretos” Prezado Sr. (a), A pesquisa que o senhor (a) está sendo convidado (a) a participar como voluntário (a) é um estudo científico que tem como objetivo avaliar alguns parâmetros inflamatórios, da coagulação e relacionados à demência em indivíduos com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes orais. O benefício que você receberá será através da oportunidade para o entendimento de fenômenos relacionados aos processos inflamatórios, hemostáticos associados à fibrilação atrial e demência. Nesta pesquisa, cada participante deverá responder a um questionário, realizar testes de avaliação de memória, que será aplicado pela equipe da pesquisa, e deverá doar uma única amostra de sangue, na qual serão realizados vários exames laboratoriais gratuitos, cujos resultados serão encaminhados para o seu médico. Dois anos após a participação, você será convidado novamente a participar da segunda fase do projeto, ou seja, uma nova avaliação, onde haverá a necessidade de responder a um novo questionário, realizar novamente os testes de avaliação de memória e doação de única amostra de sangue, na qual serão realizados vários exames laboratoriais gratuitos, cujos resultados serão novamente encaminhados para o seu médico. É importante enfatizar que a participação na segunda fase do projeto é voluntária e não obrigatória. A coleta de sangue venoso inclui um pequeno risco de acidente de punção, representado, principalmente por extravasamento sanguíneo subcutâneo de pequena gravidade, que pode resultar em leve dor localizada e formação de pequeno hematoma. Para minimizar este risco, a coleta de sangue será realizada em local adequado, por um profissional farmacêutico, com capacidade técnica e experiência que estará atento e tomará, imediatamente, todas as providências necessárias. Na coleta de 20 mL de sangue será utilizado material descartável de boa qualidade (agulhas e tubos a vácuo), visando o êxito do procedimento. As amostras de sangue extraídas da coleta ficarão congeladas em ultra freezer (-80°C) no Setor de Patologia Clínica (B-UFMG) até a realização das dosagens. O nome do participante e, também, os resultados dos exames serão mantidos em segredo e privacidade, além de serem mantidos em arquivos físicos e digitais por um período de 5 anos após o término da pesquisa, sob a responsabilidade da equipe de pesquisadores. Os resultados serão apresentados em reuniões clínicas, nos

setores da instituição ligados ao estudo ao final do trabalho e estarão disponíveis inclusive para os participantes. Este projeto visa também publicação dos resultados em revistas especializadas e tese de doutorado. Não haverá despesas pessoais para o paciente, ficando o ônus (material, recurso humano, despesa com laboratório) para o patrocinador, também não haverá compensação financeira pela sua participação, nem remuneração financeira do pesquisador, cujo interesse é apenas científico.

Não haverá qualquer forma de pagamento em caso de geração de algum risco à integridade física, mental ou de qualquer outra natureza ao participante, mas será disponibilizado apoio no caso de qualquer intercorrência.

Caso você não queira participar da pesquisa, não haverá qualquer prejuízo no seu tratamento ou na assistência recebida pelo seu médico. É importante ressaltar que o Comitê de Ética em Pesquisa poderá ser contatado em caso de dúvidas em relação aos aspectos éticos da pesquisa e o participante em caso de danos provenientes da pesquisa poderá buscar indenização, na forma da lei.

Para qualquer dúvida sobre esta pesquisa você deverá entrar em contato, por telefone ou e-mail, com as pessoas responsáveis pela mesma, cujos nomes estão relacionados abaixo.

- Profa. Dra. Cláudia Natália Ferreira

Tel: (31) 3409-4983, 98807-6903.

E-mail: ferreiracn@gmail.com

Local de trabalho: Professora do Setor de Patologia Clínica, sala 154 do Coltec da UFMG, Campus Pampulha.

Assinatura: _____

- COEP – Comitê de Ética em Pesquisa: Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º andar - Sala 2005, Campus Pampulha, BH, MG.

Tel: 3409- 4592.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Agradecemos pela sua valiosa participação!

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar como voluntário (a) do projeto de pesquisa “Avaliação de parâmetros hemostáticos, inflamatórios e cognitivos em pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes orais diretos”, e autorizo a coleta de 20 mL de sangue para a realização do projeto acima e que recebi via do presente Termo de Consentimento.

Nome completo: _____

Documento de identificação: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

APÊNDICE B - FICHA CLÍNICA – PACIENTES

Projeto de Pesquisa: “Avaliação de parâmetros hemostáticos, inflamatórios e cognitivos em pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes orais diretos”

I – IDENTIFICAÇÃO:

- 1.Nome: _____
- 2.Data de nascimento: ____/____/____
- 3.Endereço: _____
- 4.Telefone: _____ 5. CEP: _____
- 6.Data da entrevista/coleta de sangue: ____/____/____ 7.Jejum: _____

II – DADOS DEMOGRÁFICOS:

- 1.Sexo: () M () F
- 2.Estado Civil: () solteiro () casado () viúvo () separado () divorciado
- 3.Tabagista: () Não () Sim Quantos cigarros por dia, em média: _____
- 4.Ex-tabagista: () Não () Sim Parou a quanto tempo: _____
- 5.Etilista: () Não () Sim Qual bebida: _____ Quantidade/dia: _____
- 6.Ex-etilista: () Não () Sim Parou a quanto tempo: _____
- 7.Doenças:
 - () Hipertensão arterial () Insuficiência cardíaca () Arritmia
 - () Doença coronariana () Asma, enfisema () Doença renal
 - () Doença hepática () Doença hemorrágica () Tromboses
 - () Neoplasias () Doença da tireóide () Diabetes mellitus
 - () Outras: _____
- 8.Cirurgias prévias: _____
- 9.Atividade física regular? () Não () Sim : Qual modalidade: _____
 Frequência semanal: _____ Duração dos exercícios: _____
- 10.Diagnóstico de dislipidemia prévia: () Não () Sim Qual: _____
 Tempo de diagnóstico: _____ Medicamentos em uso e dose: _____
- 11.Uso de anticoagulantes orais? () Não () Sim
 Quais: () Varfarina () Dabigatrana () Rivaroxabana Dose: _____

12. Outros medicamentos em uso e dose:

12. Grau de escolaridade: () Fundamental incompleto () Fundamental completo
() Médio incompleto () Médio completo () Graduação () Pós-Graduação

III – HISTÓRIA FAMILIAR:

1.Etnia: () Caucasiano () Mestiço: mulato, pardo () Negro () Índio () Asiático () Outros mestiços: _____

2.Seu pai tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)

3.Sua mãe tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)

4.Algum filho seu tem alguma doença? () Não () Sim () Não se aplica
(Qual? _____)

5.Existe alguma doença presente em mais de uma pessoa de sua família (incluindo tios, tias, primos, avós, sobrinhos)? () Não () Sim (Qual e membros afetados? _____)

IV- EXAME FÍSICO:

Peso : _____

altura: _____

IMC: _____

Circunferência abdominal: _____

Pressão arterial _____

Medida do quadril: _____

Frequência cardíaca _____

HAS-BLED _____

V-CRITÉRIOS PARA FIBRILAÇÃO ATRIAL NÃO REUMÁTICA

() Paroxística () Persistente () Permanente

Recorrente: () Sim () Não

Escore de risco CHADS2 = _____

Escore de risco CHA2DS2-VASc = _____

Fatores de risco predisponentes para fibrilação atrial: () AVC () EIT () Idade > 75 anos

() Idade entre 65-74 anos () Insuficiência cardíaca () Diabetes mellitus () HAS

() Sexo feminino () Doença vascular

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

CLÍNICOS	MEDICAMENTOSOS
- Distúrbios hemorrágicos adquiridos ou hereditários; - Doenças hepáticas, malignas, auto-imunes, tireoidianas, inflamatórias e infecciosas; - Insuficiência renal grave (Clearance de creatinina inferior a 30 mL/min); - Gravidez; - Etilismo.	- Heparina - Fondaparinux - Antiplaquetários e fibrinolíticos - Amiodarona - Verapamil - Quinidina - Cetoconazol - Ritonavir - Corticóides - Antiinflamatórios - Terapia de reposição hormonal - Anticoncepcional

médico responsável
(carimbo e assinatura)

APÊNDICE C - FICHA CLÍNICA – GRUPO CONTROLE

Projeto de Pesquisa: “Avaliação de parâmetros hemostáticos, inflamatórios e cognitivos em pacientes com fibrilação atrial em uso de anticoagulantes orais diretos”

I – IDENTIFICAÇÃO:

- 1.Nome: _____
- 2.Data de nascimento: ____/____/____
- 3.Endereço: _____
- 4.Telefone: _____ 5. CEP: _____
- 6.Data da entrevista/coleta de sangue: ____/____/____ 7.Jejum: _____

II – DADOS DEMOGRÁFICOS:

- 1.Sexo: () M () F
- 2.Estado Civil: () solteiro () casado () viúvo () separado () divorciado
- 3.Tabagista: () Não () Sim Quantos cigarros por dia, em média: _____
- 4.Ex-tabagista: () Não () Sim Parou há quanto tempo? _____
- 5.Etilista: () Não () Sim Qual bebida: _____ Quantidade/dia: _____
- 6.Ex-etilista: () Não () Sim Parou há quanto tempo? _____
- 7.Doenças:

() Hipertensão arterial	() Insuficiência cardíaca
() Doença coronariana	() Asma, enfisema () Doença renal
() Doença hepática	() Doença hemorrágica () Diabetes mellitus
() Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo	() Neoplasias
() Doença da tireóide	() Outras: _____
- 8.Cirurgias _____ prévias: _____
- 9.Atividade física regular? () Não () Sim : Qual modalidade: _____
 Frequência semanal: _____ Duração dos exercícios: _____
- 10.Diagnóstico de dislipidemia prévia: () Não () Sim Qual: _____
 Tempo de diagnóstico: _____ Medicamentos em uso e dose: _____
11. Medicamentos em uso e dose: _____

12. Grau de escolaridade: () Fundamental incompleto () Fundamental completo
() Médio incompleto () Médio completo () Graduação () Pós-Graduação

III – HISTÓRIA FAMILIAR:

1. Seu pai tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)
2. Sua mãe tem/tinha alguma doença? () Não () Sim (Qual? _____)
3. Algum filho seu tem alguma doença? () Não () Sim () Não se aplica
(Qual? _____)
4. Existe alguma doença presente em mais de uma pessoa de sua família (incluindo tios, tias, primos, avós, sobrinhos)? () Não () Sim
Quais membros afetados? _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Faixa etária: > 18 anos. Idade: ----- anos

Não apresentar histórico de fibrilação atrial

Não apresentar histórico de trombose

Não apresentar histórico de câncer

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

CLÍNICOS	MEDICAMENTOSOS
- Distúrbios hemorrágicos adquiridos ou hereditários; - Doenças hepáticas, malignas, auto-imunes, tireoidianas, inflamatórias e infecciosas; - Insuficiência renal grave (<i>Clearance</i> de creatinina inferior a 30 mL/min); - Gravidez; - Etilismo.	- Varfarina - Rivaroxabana - Dabigatrana - Heparina - Fondaparinux - Antiplaquetários e fibrinolíticos - Amiodarona - Verapamil - Quinidina - Cetoconazol

	- Ritonavir - Corticóides - Anti-inflamatórios - Terapia de reposição hormonal - Anticoncepcional
--	---

médico responsável

(carimbo e assinatura)

ANEXOS

ANEXO A - COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS, INFLAMATÓRIOS E COGNITIVOS EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL EM USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS DIRETOS

Pesquisador: Cláudia Natália Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55049921.3.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.676.764

Apresentação do Projeto:

Estudo longitudinal onde indivíduos com fibrilação atrial serão selecionados por médicos competentes a partir da rotina de atendimento em consultórios e ambulatórios, até a obtenção do número de amostras estimado (n). Os indivíduos do grupo controle serão selecionados também pela equipe médica. Os participantes selecionados serão encaminhados para local próprio da instituição para a realização da coleta de sangue e para a realização de uma bateria de testes cognitivos. Uma ficha clínica deverá ser preenchida pelo médico competente, quando se obterá a assinatura do TCLE, após esclarecimento dos objetivos do estudo. A rotina de atendimento de acompanhamento dos indivíduos participantes será realizada pelos médicos participantes do estudo em questão.

É possível observar uma série de evidências correlacionando fibrilação atrial (FA) e doença de Alzheimer (DA), sugerindo que processos inflamatórios e hemostáticos possam atuar como potenciais elos entre as duas doenças. FA não é considerada um fator de risco para DA, no entanto, além de promover um aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que ocorre também com a idade, outros fatores relacionados à FA, como hipoperfusão e hipóxia no cérebro, bem como a liberação de mediadores inflamatórios no sangue, podem levar à DA. Assim, a anêmia pode estar relacionada à patogênese de DA,

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2, Sala 3005 2, Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31) 3439-4532

E-mail: coep@pppq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.476/2014

independentemente da ocorrência de AVC. Além disso, estudos atuais demonstraram os benefícios potenciais do uso de anticoagulantes em pacientes com FA na prevenção de demência e DA. Nesse contexto, estudos prospectivos devem ser realizados para avaliar esse efeito benéfico. Dessa forma, devido à complexidade da fisiopatologia da associação entre FA e DA suscitou o interesse em avaliar e acompanhar a evolução de pacientes com FA, sob o ponto de vista de parâmetros hemostáticos, inflamatórios e a avaliação do declínio cognitivo. Acredita-se que o presente estudo poderá oferecer oportunidades de inovação no acompanhamento e tratamento destes pacientes na prática clínica.

Inicialmente duzentos indivíduos adultos serão estudados, compreendendo pacientes recém diagnosticados com fibrilação atrial que iniciarão o tratamento com um dos anticoagulantes orais, a saber: varfarina (n=50), rivaroxabana (n=50) e apixabana (n= 50), além de indivíduos saudáveis (controles) confirmados por exames clínico e laboratoriais (n= 50). Serão coletadas amostras de 20 mL de sangue venoso dos pacientes (10 mL em citrato de sódio, 5 mL sem anticoagulante e 5 mL em EDTA), após jejum de 08 horas. Todos os participantes serão informados sobre a necessidade de nova coleta de amostras após dois anos do início do tratamento com anticoagulantes orais.

Critério de Inclusão:

- **GRUPO CASO:** Critérios de inclusão: 1. O grupo caso do presente estudo inclui pacientes com FA não reumática paroxística, persistente ou permanente em risco médio ou alto de eventos tromboembólicos (CHADS2 - escore de risco 2). 2. Os indivíduos elegíveis incluem homens e mulheres, com idade superior à 60 anos e história de FA de qualquer duração documentado por eletrocardiograma e ecocardiograma bidimensional com Doppler dentro de 12

meses anteriores e para o qual a anticoagulação é indicada e prevista para o período de duração do estudo.

Critérios de exclusão: A existência de qualquer um dos estados listados abaixo resultará na exclusão do indivíduo:

1. FA transitória secundária a outros transtornos reversíveis (Por exemplo, a tireotoxicose, cirurgia cardíaca ou torácica, pneumonia, anemia grave);
2. Situações nas quais a terapia de anticoagulação crônica será interrompida durante a duração do projeto.
3. Qualquer contra-indicação para agentes anticoagulantes
4. Condições associadas com alto risco de hemorragia, tais como histórias de sangramentos intracraniano, intraocular, espinhal, retroperitoneal e intraarticular, sangramento gastrointestinal manifesto ou úlcera ativa dentro do

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 2º. Andar 2 Sala 2005 2 Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.676.764

ano anterior; trauma grave recente, cirurgia de grande porte, endocardite infecciosa ativa, hipertensão não controlada (pressão arterial superior a 170/100 mmHg), ou distúrbios hemorrágicos adquiridos ou hereditários.

5. Associação de terapia antiplaquetária e de fibrinolíticos ao uso dos anticoagulantes orais.

6. Terapêutica com amiodarona, verapamil, quinidina, cetoconazol e ritonavir.

7. Doenças hepáticas, malignas, auto-imunes, tireoidianas e infecciosas.

8. Insuficiência renal grave (Clearance de creatinina inferior a 30 mL/min).

9. Alcoolismo.

10. Gravidez.

11. Qualquer anomalia laboratorial ou clínica relevante detectada pelo médico responsável.

- **GRUPO CONTROLE:** Critérios de inclusão e exclusão Serão selecionados para o grupo controle indivíduos com as características demográficas semelhantes ao grupo caso, sem uso de anticoagulantes orais e com os mesmos critérios clínicos e medicamentosos para a exclusão do grupo caso.

Serão realizadas as seguintes determinações:

• Avaliação cognitiva pelos seguintes testes: MEEM, teste de fluência verbal – categoria frutas e animais, Escala de Depressão Geriátrica – versão de 15 itens, teste do relógio segundo Shulman, Questionário de atividades instrumentais de Pfeffer e teste de figuras.

• Caracterização laboratorial:

- Perfil lipídico: Colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL),

lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides.

- Perfil hepático: aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamyl transferase (GGT).

- Perfil renal: creatinina.

• Parâmetros inflamatórios: PCR, IL2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF e TGF- γ .

• Avaliação do estresse oxidativo:

- 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina (MTT), marcador da capacidade antioxidante do soro.

- Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), marcador de peroxidação lipídica.

• Níveis de micropartículas de plaquetas e endotélio;

• Potencial de geração de trombina;

• Parâmetros do sistema fibrinolítico: PAI-1, TAFI, tPA e dimero-D.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 $\angle$ 2º Andar $\angle$ Sala 2005 $\angle$ Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@corpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.676.764

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O presente estudo tem como objetivo geral avaliar parâmetros inflamatórios, hemostáticos e cognitivos em pacientes com fibrilação atrial com vistas a um acompanhamento longitudinal em relação a um grupo controle.

Objetivo Secundário:

Comparar entre um grupo de pacientes com FA, em início de tratamento com varfarina ou anticoagulantes orais diretos, e o grupo controle;• Parâmetros bioquímicos (função renal, hepática e perfil lipídico);• Níveis de PCR, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF e TGF- γ ;• Parâmetros de estresse oxidativo;• Níveis de micropartículas de plaquetas e endotélio;• O potencial de geração de trombina;• Níveis de marcadores do sistema fibrinolítico.Avaliar todos os parâmetros acima, dois anos após o início do tratamento com os anticoagulantes orais e compará-los entre os grupos estudados e entre os períodos antes e após tratamento.Avaliar a influência dos anticoagulantes orais nos parâmetros inflamatórios, hemostáticos e cognitivos.Correlacionar os parâmetros avaliados entre si e verificar as possíveis associações com FA.Verificar a associação dos parâmetros avaliados com possíveis desfechos, inflamatórios, hemostáticos e cognitivos

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Além dos riscos inerentes à coleta de sangue, ou seja, pode ocorrer certa ansiedade ou medo no momento da coleta, alteração dos batimentos cardíacos, dor, hematoma, lesão de nervo, sangramento persistente, alergia e infecção no local da coleta.

Como o uso de anticoagulantes orais pode ter como efeito colateral sangramentos de diferentes graus, antes da realização da coleta de sangue, será avaliado o resultado recente de exames laboratoriais que avaliam o risco de sangramento após a coleta. Além disso, os pacientes em uso dos anticoagulantes orais serão observados por um período de 10 minutos após a coleta para a confirmação de que não houve um extravasamento de sangue

superior ao comum devido ao uso da medicação. Todas as coletas serão realizadas na instituição em que seu médico atenderá, para que no caso de qualquer intercorrência médica, o mesmo possa promover a indicação da melhor conduta a ser seguida.

Benefícios:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 γ 2º Andar γ Sala 2005 γ Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3439-4592

E-mail: ccep@proq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: L.476/2014

Dentro do espectro de possíveis benefícios a serem obtidos com a condução dessa proposta, o principal benefício esperado é a produção de conhecimento correlacionado a fibrilação atrial e demência, e dessa forma contribuindo para o melhor conhecimento da fisiopatologia destas patologias complexas sobre o ponto de vista hemostático e inflamatório. O nosso estudo poderá fornecer resultados que, se promissores, poderão orientar clínicos quanto à adoção de medidas precoces que poderão beneficiar os pacientes com fibrilação atrial.

Além disso, o projeto poderá proporcionar uma ampla caracterização laboratorial de parâmetros hemostáticos e inflamatórios dos pacientes com FA,

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um projeto de pesquisa onde os coparticipantes estão devidamente apresentados e foi adicionado um arquivo com os endereços eletrônicos dos currículos na Plataforma Lattes.

Há menção no projeto de pesquisa original que os dados servirão para análise de projetos de iniciação de pesquisa, mestrado e doutorado. O orçamento encontra-se devidamente detalhado e foi solicitado financiamento à órgãos de fomento de pesquisa (FAPEMIG). Serão estudados duzentos indivíduos adultos serão estudados, compreendendo pacientes recém diagnosticados com fibrilação atrial que iniciarão o tratamento com um dos anticoagulantes orais, a saber: varfarina (n=50), rivaroxabana (n= 50) e apixabana (n= 50), além de indivíduos saudáveis (controles) confirmados por exames clínico e laboratoriais (n= 50).

Projeto relevante para a área da saúde, conforme parecer da Câmara Departamental e atende os preceitos éticos, considerando a necessidade de estudos que possam contribuir para a produção de conhecimento correlacionado a fibrilação atrial e demência, e dessa forma contribuindo para o melhor conhecimento da fisiopatologia destas patologias complexas sobre o ponto de vista hemostático e inflamatório. O referido estudo poderá fornecer resultados que orientarão clínicos quanto à adoção de medidas precoces para beneficiar os pacientes com fibrilação atrial. Além do mérito do projeto ressaltado anteriormente, do ponto de vista acadêmico e científico, a presente pesquisa se reveste de grande importância considerando que o desenvolvimento da mesma possibilitará a formação de recursos humanos (alunos do ensino técnico, graduação e pós-graduação), além da possibilidade de ampliar o conhecimento na área de estudos de interesse. O cronograma está cumprindo um prazo bem determinado em 03/05/2027.

Endereço: Av. Presidente Antonio Carlos, 6627 - 2º. Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@pq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.676.764

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: folha de rosto assinada; projeto completo; parecer consubstanciado das instituições de pesquisa com aprovação ad referendum da Câmara Departamental; Formulário de Informações Básicas; TCLE.

Na assinatura eletrônica consta a data de assinatura, alterada no documento na Plataforma Brasil.

Há participação de médicos e instituições externas porém quanto à falta a carta de anuência desses coparticipantes o pesquisador fará posteriormente a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em pesquisa da UFMG, para posterior formalização das coparticipações de médicos e instituições de saúde. Assim que as colaborações forem formalizadas, serão adicionadas à Plataforma Brasil.

Todas as alterações solicitadas para adequação do TCLE foram realizadas e acrescentadas ao novo TCLE anexado à nova versão do documento.

Recomendações:

Na nova versão do TCLE foi acrescentado sobre o armazenamento de dados da pesquisa por 5 anos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As inadequações e pendências apresentadas foram respondidas e resolvidas pelo pesquisador.

Conforme as considerações apresentadas, sou, S.M.J., favorável à aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1733907.pdf	28/05/2022 10:42:19		Aceito
Outros	Endereco_Curriculo_Lattes.pdf	28/05/2022	Cláudia Natália	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 - 2º Andar - Sala 2005 - Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4382

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 5.476.764

Outros	Endereco_Curriculo_Lattes.pdf	10:41:03	Ferreira	Aceito
Outros	Resposta_parecer_CEP_5379794_B.pdf	28/05/2022 10:40:25	Cláudia Natália Ferreira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COEP_Maio_2022.pdf	28/05/2022 09:56:37	Cláudia Natália Ferreira	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_Plataforma_Brasil_2022_Assinada_Maio_FINAL.pdf	28/05/2022 09:53:09	Cláudia Natália Ferreira	Aceito
Declaração de concordância	Aprovacao_Ad_Referendum_Claudiaassinado.pdf	13/04/2021 13:37:19	Cláudia Natália Ferreira	Aceito
Parecer Anterior	Parecer_Consubstanciado_Projeto.pdf	13/04/2021 13:36:54	Cláudia Natália Ferreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_Compromisso.pdf	13/04/2021 13:35:29	Cláudia Natália Ferreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_FA_DA_COEP_2021_Final.pdf	13/04/2021 13:33:02	Cláudia Natália Ferreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 30 de Setembro de 2022

Assinado por:

Crissia Caram Paiva Fontainha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, 2º Andar, Sala 2005, Campus Pampulha

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@proq.ufmg.br

ANEXO B - PRODUÇÕES DO MESTRADO





56º Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

Exposição Técnico-Científica

10 a 13 de setembro de 2024
Salvador - BA | Centro de Convenções Salvador

O PAPEL DA PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL NA SUSTENTABILIDADE DOS SISTEMAS DE SAÚDE

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

REALIZAÇÃO



Cláudia Natália Ferreira

Participou na qualidade de autor responsável do tema livre: **O sistema fibrinolítico em pacientes com fibrilação atrial**

tendo como co-autores:

Luana Bernardes Xavier Costa, Gabriela Lopes Martins, Rita Carolina Figueiredo Duarte, Nathália Greco Coelho, Tábata Tauar Araujo Chagas, Victoria Lopes, Karina Braga Gomes.



Presidente da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Salvador, 2024



Secretário da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Salvador, 2024



Tesoureiro da SBPC-ML
Salvador, 2024



Presidente do Comitê Científico
Salvador, 2024



55º

Congresso Brasileiro de
Patologia Clínica Medicina
Laboratorial32th WASPaLM World Congress

Exposição Técnico-Científica | 5 a 8 de setembro | São Paulo, SP - Pro Magna

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Cláudia Natália Ferreira

Participou na qualidade de autor responsável do tema livre: **Correlação entre parâmetros fibrinolíticos e citocinas inflamatórias em pacientes com fibrilação atrial.**

tendo como co-autores:

Luana Bernardes Xavier/Rita Carolina Figueiredo Duarte/Gabriela Lopes Martins/Nathalia Greco Coelho/Tábata Tauani Araújo Chagas/Helton José Reis/Karina Braga Gomes Borges/Cláudia Natália Ferreira.


Cláudia Natália Ferreira
Autor responsável


Rita Carolina Figueiredo Duarte
Co-autora


Gabriela Lopes Martins
Co-autora


Nathalia Greco Coelho
Co-autora


Tábata Tauani Araújo Chagas
Co-autora

Realização:





56º Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

Exposição Técnico-Científica

10 a 13 de setembro de 2024
Salvador - BA | Centro de Convenções Salvador

O PAPEL DA PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL NA SUSTENTABILIDADE DOS SISTEMAS DE SAÚDE

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Realização



Cláudia Natália Ferreira

Participou na qualidade de autor responsável do Tema Livre
“O sistema fibrinolítico em pacientes com fibrilação atrial”, se-
lecionado para Apresentação Oral, tendo como co-autores: “Luana
Bernardes Xavier Costa, Gabriela Lopes Martins, Rita Carolina Fi-
gueiredo Duarte, Nathália Greco Coelho, Tábata Tauani Araujo
Chagas, Victoria Lopes, Karina Braga Gomes.”


LEONARDO VASCONCELLOS
Diretor de Ensino da Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Bíênio 2024-2025


ANDRÉ MARIO DOI
Diretor Científico da Sociedade Brasileira
de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Bíênio 2024-2025


FÁBIO SODRÉ
Presidente do 56º Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica/Medicina
Laboratorial


ALVARO PULCHINELLI JUNIOR
Presidente da Sociedade Brasileira de
Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
Bíênio 2024-2025



56º Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica
Medicina Laboratorial

Exposição Técnico-Científica

10 a 13 de setembro de 2024
Salvador - BA | Centro de Convenções Salvador

O PAPEL DA PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL NA SUSTENTABILIDADE DOS SISTEMAS DE SAÚDE

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

REALIZAÇÃO



Nathália Greco Coelho

Participou na qualidade de autor responsável do tema livre
**Avaliação dos polimorfismos rs505151 e rs562556 da Pró
 proteína convertase subtilisina kexina do tipo 9 (PCSK9)
 relacionados aos níveis dos parâmetros do perfil lipídico
 em indivíduos dislipidêmicos.**

tendo como co-autores:

Luana Bernardes Xavier, Gabriela Lopes Martins, Tábata
 Tauani Araújo Chagas, Isabela Macedo Costa, Helton José
 Reis, Karina Braga Gomes Borges, Cláudia Natália Ferreira.



LEONARDO VILELA
Diretor de Ensino do Conselho Brasileiro
de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
(Brasil 2014-2021)



ANDRÉ MANO DOS
Diretor Científico do Conselho Brasileiro
de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
(Brasil 2014-2021)



TEREZO SODRÉ
Presidente do 56º Congresso Brasileiro
de Patologia Clínica/Medicina
Laboratorial



ALVARO FALCHIRELLI JUNIOR
Presidente do Conselho Brasileiro de
Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
(Brasil 2014-2021)