

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA REGIÃO
CENTRO-OESTE

THAIS KEIKO SIROMA

Correlação da disfunção do ventrículo direito avaliada pelo TAPSE com a classe funcional e parâmetros clínicos de congestão em pacientes portadores de ICFeR do ambulatório de cardiologia do HUMAP

CAMPO GRANDE-MS
2023

THAIS KEIKO SIROMA

Correlação da disfunção do ventrículo direito avaliada pelo TAPSE com a classe funcional e parâmetros clínicos de congestão em pacientes portadores de ICFEr do ambulatório de cardiologia do HUMAP

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde e Sociedade.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elenir Rose Jardim Cury

CAMPO GRANDE-MS
2023

THAIS KEIKO SIROMA

Correlação da disfunção do ventrículo direito avaliada pelo TAPSE com a classe funcional e parâmetros clínicos de congestão em pacientes portadores de ICFEr do ambulatório de cardiologia do HUMAP

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Saúde e Sociedade.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elenir Rose Jardim Cury

A banca examinadora, após a avaliação do trabalho, atribuiu ao candidato o conceito_____.

Campo Grande - MS, 12 de setembro de 2023.

Banca examinadora	Nota/Conceito
Prof ^a Dr ^a Elenir Rose Jardim Cury (UFMS)	
Prof ^a Dr ^a Lidiani Figueiredo Santana (UEMS)	
Prof ^a Dr ^a Rita de Cássia Avellaneda Guimarães (UFMS)	
Dr. Mauro Rogerio de Barros Wanderley Junior (suplente - externo)	

AGRADECIMENTOS

Para desenvolver esse trabalho, muitos foram os apoios recebidos. Devo agradecimentos a um enorme número de pessoas, e todos que aqui forem citados são para mim de grande importância e quero que recebam meu grande e forte abraço, e minha eterna gratidão nessa fase marcante de minha vida profissional.

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por ser minha fortaleza em todos os momentos da minha vida, por me dar saúde e forças para seguir em frente e lutar pelos meus objetivos.

Agradeço e enalteço brilhantes profissionais e seres humanos excepcionais que estiveram ao meu lado me incentivando desde a minha formação na área da cardiologia, que são responsáveis pela minha formação profissional, e por estarem sempre em busca de aperfeiçoamento técnico profissional, são eles o Dr Delcio Gonçalves da Silva Junior, a Dra Carolina Figueroa de Brito e a Dra Selma Ferreira Guimarães. Agradeço suas orientações não somente específicas na área da cardiologia, mas também com ensinamentos para a vida, são literalmente grandes mestres que tenho o prazer de conviver, agradeço toda a disponibilidade no oferecimento de recursos e conhecimento para que esse trabalho pudesse se concretizar. Além disso, não poderia deixar de citar e agradecer a equipe do estudo Rosa dos Ventos, que disponibilizou sua plataforma de dados para que essa dissertação pudesse ser desenvolvida.

Não menos importante, outras 3 grandes profissionais do Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro Oeste da UFMS foram essenciais para o desenvolvimento dessa pesquisa, e são a quem eu devo minha eterna gratidão, pessoas que carregam consigo o verdadeiro dom da docência, a professora doutora Elenir Rose Jardim Cury, minha orientadora, a professora doutora Rita de Cássia Avellaneda Guimarães e a professora doutora Priscila Aiko Hiane, essa última, também literalmente conhecida como minha segunda mãe, que dispensaram uma atenção ímpar e não mediram esforços em momento algum, sempre me incentivando em todos os momentos e em todas as etapas desse processo do mestrado, para que essa dissertação se tornasse realidade. Sem o auxílio de vocês eu certamente não estaria aqui hoje.

Outros profissionais também são lembrados com carinho, pela sua boa vontade e prontidão, sempre a postos para auxiliar no que fosse necessário, a Paula e o Filipe do centro de pesquisa da cardiologia do HUMAP, o Ademir, secretário do PPGSD, o meu verdadeiro muito obrigada.

À minha família que são minha base, minha inspiração e o exemplo que eu tenho de que “o estudo sempre será seu, ninguém jamais irá tirar seu conhecimento, portanto, devemos estudar sempre”, vocês são meu exemplo de amor, carinho, profissionalismo e dedicação e sem eles eu não chegaria onde estou hoje. Em especial meu pai, minha mãe, a Priscila, meus irmãos, minha cunhada, cada qual com seu exemplo de profissionalismo e, apesar de suas várias tarefas do dia a dia nunca deixaram de se preocupar, sempre dispostos a dispensar de seu tempo para questionar se eu estava precisando de auxílio e me ajudarem sempre que fosse possível, mostrando o amor e o carinho em todas as suas formas.

Agradeço com igual importância o meu noivo Renato, que sempre esteve ao meu lado compartilhando alegrias, incertezas e cansaço, e a toda sua família, que também são exemplo e a expressão do amor e carinho em forma de seres humanos, por compreenderem meus momentos de ausência, principalmente nas datas importantes, e jamais deixarem de estar ao meu lado me apoiando, sou muito grata e sempre reconhecerei esse gesto de amor.

Obrigada a todas as pessoas que contribuíram para a minha jornada profissional e para o meu crescimento pessoal, eu sou o resultado da confiança e da força de cada um de vocês.

*Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada.
Apenas dê o primeiro passo.” – Martin Luther King*

RESUMO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) e a disfunção do ventrículo direito (VD) representam condições clínicas de grande impacto na saúde pública do país, uma vez que quando associadas, a disfunção biventricular representa pior prognóstico dessa condição clínica. Trata-se de uma pesquisa analítica, transversal e quantitativa com a avaliação de parâmetros ecocardiográficos de função do ventrículo direito pelo método de TAPSE, os sintomas e desfechos clínicos de internação e óbitos em pacientes portadores de ICFEr com disfunção ventricular direita associada. A metodologia compreendeu a coleta de dados secundários obtidos da plataforma RedCap de pacientes do ambulatório de insuficiência cardíaca (IC) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, de julho de 2021 a dezembro de 2022, mapeando as características clínicas e os exames complementares de pacientes com IC crônica, além de dados ecocardiográficos de avaliação da função ventricular direita como o TAPSE, a pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) e as dimensões do ventrículo direito. Foram avaliados 108 pacientes portadores de ICFEr com idade igual ou superior a 18 anos e fração de ejeção (FE) menor que 50%. Do total de pacientes, 46,3% apresentaram disfunção do VD, sendo que desses (n= 50), 78% (IC95%: 36,7% a 56,2%) tiveram a função sistólica do VD avaliados pelo método de TAPSE. Através da análise bivariada entre os sinais clínicos de congestão, hábitos de vida, comorbidades, parâmetros ecocardiográficos do VE e do VD, e a ocorrência desfechos clínicos, observou-se que há associação da disfunção do VD com a presença de diabetes, além de menores valores na FEVE. Não houve correlação com desfechos clínicos nos pacientes portadores de ICFEr com disfunção ventricular direita, com baixo percentual de óbitos, sendo esse último achado talvez pelo número limitado de pacientes com seguimento de 12 meses. Destaca-se, no entanto, a importância clínica da avaliação adequada do ventrículo direito dos pacientes com ICFEr e de estudos focados no VD para a elaboração de terapias que consigam melhorar a sua função, visando a melhoria no quadro clínico e prognóstico dos pacientes.

Descritores: Insuficiência cardíaca congestiva. Disfunção ventricular direita. Ecocardiografia bidimensional. TAPSE.

ABSTRACT

Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and right ventricular (RV) dysfunction represent clinical conditions of great impact on public health in the country, since when associated biventricular dysfunction can negatively influence the prognosis of this clinical condition. A analytical, cross-sectional and quantitative research was carried out in which the echocardiographic parameters of RV function were evaluated by the TAPSE method, the symptoms and clinical outcomes of hospitalizations and deaths in patients with HFrEF and right ventricular dysfunction, aiming at an in-depth understanding of the clinical profile of this population. The methodology comprised the collection of secondary data obtained from the RedCap platform from patients at the heart failure outpatient clinic of the University Hospital Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, from July 2021 to December 2022, mapping the clinical characteristics and complementary exams of patients with chronic heart failure. In addition to the secondary data from the platform, the echocardiograms attached to the medical records of these patients were analyzed, with the collection of additional data such as the systolic function of the right ventricle evaluated by the TAPSE method, the systolic pressure of the right ventricle (RVSP) and the dimensions of the right ventricle. We evaluated 108 patients with HFrEF aged 18 years or older and ejection fraction (EF) less than 50%. Of the total number, 46,3% had RV dysfunction, and of these (n=50), 78% (95%CI:36,7% to 56,2%) had RV systolic function assessed using the TAPSE method. Through the bivariate analysis between the clinical signs of congestion, life habits, comorbidities, LV and RV echocardiographic parameters, and the occurrence of clinical results, it was observed that there is an association of RV dysfunction with the presence of diabetes, in addition to lower values in LVEF. There were no concrete results with clinical outcomes in patients with HFrEF and right ventricular dysfunction, with a low number of deaths. However, the clinical importance of adequate evaluation of the RV in patients with HFrEF and studies focused on the RV for the elaboration of therapies that can improve its function and promote improvements in the prognosis of patients is highlighted.

Keywords: Heart failure. Right ventricular dysfunction. Echocardiography. TAPSE.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama ilustrativo de uma imagem bidimensional do coração no corte longitudinal, obtida pela conjunção de múltiplas linhas de feixes ultrassônicos emitidos, refletidos e captados pelo transdutor, e a representação de um eco unidimensional obtido no nível dos folhetos mitrais, Campo Grande, MS, Brasil, 2023..	23
Figura 2 - Exemplo de um ecocardiograma transtorácico normal, Campo Grande, Brasil, 2023.....	24
Figura 3 - Medidas Ecocardiográficas da Função Ventricular Direita.....	26
Figura 4 - Ecocardiograma evidenciando aumento de câmaras direitas e abaulamento para esquerda do septo interatrial, Campo Grande, MS, Brasil, 2023..	27
Figura 5 – Tratamento da Insuficiência ventricular direita	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sumário dos limites de referência recomendados para medidas da função e estrutura do coração direito, Campo Grande, MS, Brasil, 2023	25
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
IC	Insuficiência Cardíaca
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
FE	Fração de ejeção
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IPVD	Índice de Performance Miocárdica do Ventrículo Direito
TAPSE	Excursão Sistólica do Anel Tricúspide
FAC	Área da Fração de Encurtamento do Ventrículo Direito
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
cm	Centímetros
ms	Milissegundo
AD	Tamanho Atrial Direito
FAC	Variação Fracional da Área
IPM	Índice de Performance do Miocárdico
VCI	Veia Cava Inferior
HP	Hipertensão Pulmonar
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
DCEI	Dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis
CDI	Cardiodesfibrilador implantável
TRC	Terapia de ressincronização
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
AP	Artéria pulmonar
Ees	Elastância sistólica final do VD
Es	Elastância arterial pulmonar
DIC	Doença isquêmica do coração

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca.....	15
2.2 O ventrículo direito	17
2.2.1 Histórico da IC direita	18
2.2.2 Fisiopatologia da IC direita.....	19
2.2.3 Quadro clínico e diagnóstico da IC direita.....	20
2.3 Ecocardiograma.....	22
2.3.1 Avaliação da função do ventrículo direito pelo ecocardiograma ...	24
2.3.2 O método TAPSE.....	30
2.4 Tratamento da IC direita.....	31
3 OBJETIVOS.....	33
3.2 Objetivo geral.....	33
3.3 Objetivos específicos.....	33
4 METODOLOGIA	34
4.2 Análise estatística	35
4.3 Aspectos éticos	36
5 REFERÊNCIAS.....	37
ANEXO 1 - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL – UFMS	42
6 CAPÍTULO 1– ARTIGO PUBLICADO	50
7 CAPÍTULO 2– ARTIGO A SER SUBMETIDO	67

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) é uma condição clínica crônica e progressiva em que o coração não consegue bombear sangue de forma eficiente para suprir as necessidades do corpo. Essa condição resulta em uma variedade de sintomas debilitantes e alterações na função cardíaca, sendo prevalente mesmo nos países desenvolvidos com uma estimativa de 5,7 milhões de pessoas afetadas nos Estados Unidos e sua mortalidade em 5 anos chegando a 50% (MOZAFFARIAN et al., 2016).

Um aspecto importante a ser considerado na avaliação de pacientes portadores de ICFEr é a disfunção do ventrículo direito (VD), pois embora o grau de dilatação e disfunção ventricular esquerda sejam dois determinantes principais de resultados adversos em pacientes com cardiomiopatia, o remodelamento e a disfunção ventricular direita somam-se para influenciar ainda mais negativamente o prognóstico do paciente (IOVĂNESCU et al., 2022).

O ventrículo direito é responsável pelo bombeamento de sangue para os pulmões e, quando disfuncional, pode levar a uma cascata de eventos adversos, incluindo congestão e piora da classe funcional dos pacientes. A importância prognóstica da disfunção do ventrículo direito na insuficiência cardíaca (IC) tem sido sugerida em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica grave, apesar de por muitos anos o ventrículo direito ter sido considerado menos importante, recebendo ainda pouca ênfase nas diretrizes de insuficiência cardíaca (NUNES et al., 2007; PUESCHNER et al., 2017).

Sabendo da importância da disfunção do VD no desempenho fisiopatológico e prognóstico da insuficiência cardíaca congestiva, por vezes com aumento na mortalidade, ainda há poucos estudos caracterizando alterações na estrutura e função do VD nos pacientes com insuficiência cardíaca (OBOKATA et al., 2019).

Conseqüentemente, a avaliação funcional do VD e o diagnóstico do envolvimento do VD usando uma abordagem integrativa baseada em exames de imagens são de suma importância na avaliação de pacientes com IC e fornecem informações prognósticas e terapêuticas incrementais (GULATI, 2013).

Através do ecocardiograma, a função sistólica do VD pode ser avaliada utilizando diversos parâmetros, incluindo a excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE), a área da fração de encurtamento do ventrículo direito (FAC) e o S' do

anel tricuspídeo pelo Doppler tecidual pulsado através do ecocardiograma bidimensional, o índice de performance miocárdica do ventrículo direito (IPVD), a fração de ejeção pelo ecocardiograma tridimensional, o strain longitudinal global e strain rate através do Doppler tecidual e speckle tracking pelo 2D. Todos esses métodos de avaliação possuem estudos que já validaram sua utilidade clínica (LANG et al., 2005).

A excursão sistólica do anel tricúspide (TAPSE) é um instrumento utilizado para avaliar a função do ventrículo direito realizado no corte apical 4 câmaras através do Modo M com o cursor alinhado na direção do anel tricúspide lateral, dessa forma medindo o deslocamento longitudinal do anel tricúspide durante o ciclo cardíaco. Sua utilização permite uma avaliação não invasiva e precisa da função ventricular direita, tendo demonstrado boa correlação com parâmetros que estimam a função global sistólica do VD, como a FE do VD estimada através de cintilografia, sendo portanto, um importante recurso clínico. No entanto, por ser uma medida unidimensional relativa a posição do transdutor, as medidas do TAPSE podem subestimar ou superestimar a função do VD de acordo com translação cardíaca. Embora possa haver pequenas variações no TAPSE de acordo com sexo e a superfície corpórea, geralmente um TAPSE < 17mm é altamente sugestivo de disfunção sistólica do VD (LANG et al., 2005; GIUSCA et al., 2010).

Diante dos dados expostos surge a dúvida se há uma correlação entre a disfunção do ventrículo direito avaliada pelo método de TAPSE com a classe funcional e os parâmetros clínicos de congestão em pacientes portadores de ICFEr.

Responder a esse questionamento é essencial para melhor compreender a progressão e o prognóstico da ICFEr, bem como para auxiliar na estratificação de risco e no monitoramento dos pacientes. Além disso, essa correlação pode fornecer percepções valiosas sobre a importância da avaliação adequada da função sistólica do VD, como pelo método de TAPSE, como uma ferramenta de avaliação clínica para identificar indivíduos com maior propensão a desenvolver complicações relacionadas à disfunção ventricular direita.

Assim, o objetivo do presente estudo é analisar os parâmetros ecocardiográficos de função do ventrículo direito, classe funcional e sintomas dos

pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e disfunção ventricular direita associados, para conhecermos melhor o perfil clínico dessa população, visto serem duas condições com elevado impacto e crescente em número na saúde pública do nosso país.

Ao final deste estudo, espera-se contribuir para a literatura científica atual, fornecendo evidências sobre a importância clínica e prognóstica do TAPSE na avaliação da função ventricular direita em pacientes com ICFeR. Além disso, os resultados obtidos poderão auxiliar na tomada de decisões clínicas, possibilitando a identificação precoce da disfunção ventricular direita e a implementação de intervenções terapêuticas adequadas e específicas para melhorar a qualidade de vida e o prognóstico desses pacientes.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia da Insuficiência Cardíaca

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) representam o grupo principal dentre as causas de óbito, sendo responsáveis por 70% dos óbitos globais, o equivalente a cerca de 38 milhões de mortes por ano, e são sabidamente responsáveis pelas mortes prematuras, redução da qualidade de vida, além dos impactos econômicos e sociais no Brasil e no mundo. Nesse grupo das DCNT, mais de 17 milhões de óbitos, o equivalente a quase cerca de 45% do grupo, são devido a doenças cardiovasculares (DCV), distribuição essa que também é observada no Brasil de forma similar, comprovando que as DCNT também são as principais causas de óbito no país, sendo responsáveis por 72% das mortes totais, e dessas, 30% decorrentes de DCV, seguido de 16% decorrentes de neoplasias (OLIVEIRA et al., 2022).

A DCV pode englobar um amplo grupo de comorbidades, podendo ser definida de acordo com cada estudo desde a inclusão de todas as doenças por causas cardíacas definidas no capítulo IX do CID 10, sendo elas: febre reumática aguda, doenças hipertensivas, doença isquêmica do coração, outras causas de doenças do coração (inflamatórias, infecciosas, valvares, arritmias, por insuficiência cardíaca e idiopáticas), doença cardíaca de origem pulmonar, doenças das artérias, arteríolas e capilares e doença cerebrovasculares, até o simples agrupamento das 3 principais causas como a doença isquêmica cardíaca (DIC), o acidente vascular cerebral (AVC) e a insuficiência cardíaca (IC) (WELLS et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2022).

Considerando fazer parte do grupo das DCV, a IC é uma das principais causas de morbimortalidade no mundo, afetando cerca de 26 milhões de pessoas, além de estar associada a elevados custos com a saúde. No Brasil, estima-se uma prevalência de 2 milhões de pacientes com IC e uma incidência de 240 mil novos casos ao ano (CESTARI et al., 2022).

As principais etiologias da IC, são: doença isquêmica do coração (DIC), hipertensão, cardiopatia reumática, doença valvular cardíaca, cardiomiopatia dilatada idiopática, cardiomiopatia chagásica, cardiomiopatia induzida por quimioterapia e radioterapia e cardiopatia congênita, ou seja, doenças cardíacas no

geral, além de potenciais etiologias, como HIV, amiloidose e sarcoidose. A DIC corresponde a 40% das causas de IC em todo o mundo e é a etiologia mais comum de ICFEr (ALBUQUERQUE et al., 2015).

Fernandes et al. em 2020 realizaram uma análise retrospectiva da IC no Brasil entre os períodos de 2008 a 2017 baseados no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em contraste com a cidade da Paraíba, e observaram que a IC foi responsável pelo principal número de causas por internação de causas cardiovasculares (29,4%), com a taxa de mortalidade hospitalar apresentando um incremento de 30,1% em 10 anos no Brasil. No entanto, a taxa de mortalidade populacional por IC apresentou um declínio de 7,7% no Brasil nesse mesmo período.

As estimativas do Estudo Global Burden of Disease de 2019 corroboram com o autor acima, demonstrando que as taxas de mortalidade por cardiomiopatia e miocardite pareceram aumentar na década de 1990, em torno de 15,9, mas após, apresentaram redução nas duas décadas seguintes, indo para 9,4 em 2019 para 100mil habitantes, apresentando uma diminuição de 40,8%. A justificativa, no entanto, é de que tais números são subestimados visto que a IC não é considerada uma causa de morte primária, sendo que todas as mortes por IC são recodificadas para a condição de base, sendo que os dados sobre mortalidade por IC devem ser interpretados com cautela (MALTA et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2022).

As hospitalizações, portanto, são a principal consequência da insuficiência cardíaca descompensada, sendo que os dados sobre os custos são incontestáveis em todo o mundo. De acordo com dados do SUS, houve também uma redução no número de hospitalizações clínicas por IC, que passaram de 298.474 (157 por 100 mil) em 2008 para 222.620 (105 por 100 mil) em 2019, sendo essa redução uniforme ao longo dos anos. No entanto, apesar da redução no número de admissões hospitalares, os gastos em saúde não ajustados estimados a partir do pagamento direto por assistência a pacientes com IC aumentaram de 2008 para 2019 em quase 32%, passando de R\$ 272.280.662 em 2008 para R\$ 359.301.691 em 2019, além de taxas elevadas de reinternação (OLIVEIRA et al., 2022).

Em 2015 foi publicado o estudo BREATHE, o primeiro registro nacional e multicêntrico de IC aguda, que avaliou 1.263 pacientes de 51 hospitais públicos e privados em 21 cidades do Brasil com o objetivo de descrever as características clínicas, tratamento e prognóstico intra-hospitalar dos pacientes admitidos com IC

aguda. A taxa de mortalidade em 12 meses foi de 28,9 para cada 100 pacientes-ano, com uma taxa de 26,2% de readmissão em 90 dias e 46,4% aos 365 dias, principalmente relacionada às baixas taxas de terapia efetiva, baseada em evidência, prescritas ao longo da internação. O estudo demonstrou dessa forma que a mortalidade e a readmissão hospitalar foram maiores do que as relatadas globalmente. Não existem ainda estudos multicêntricos avaliando a IC crônica, a nível ambulatorial em nosso país, mas tais resultados já sugerem, a necessidade da implementação e adoção de novas estratégias para assegurar melhoria na qualidade do atendimento hospitalar desta doença (ALBUQUERQUE et al., 2022).

2.2 O ventrículo direito

2.2.1 Histórico da IC direita

Em 1943, Isaac Starr e sua equipe buscando entender melhor o papel do VD, realizou uma série de experimentos em cachorros danificando do VD, sendo que observaram apenas um pequeno aumento mínimo da congestão venosa periférica, concluindo à época que *“a fraqueza do lado direito do coração... parece menos importante”* na insuficiência cardíaca congestiva.

Alguns anos após, em torno de 1971, Francis Fontan ao desenvolver uma técnica para a cardiopatia congênita baseada no desvio do fluxo venoso sistêmico diretamente para artéria pulmonar, sem passar pelo coração direito, podem ter corroborado para que o VD ficasse às margens das pesquisas por muitos anos (HOUSTON et al., 2023).

Porém, atualmente sabe-se da grande importância do ventrículo direito em seu desempenho fisiopatológico e prognóstico de condições como a IC esquerda, a hipertensão arterial pulmonar e até mesmo na síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus, pois, além de também sofrer deterioração ao longo do tempo com tais condições, agrava ainda mais tais doenças, sendo de grande relevância ser alvo de pesquisa. (OBOKOGATA et al., 2019; CAVIGLI et al., 2021; HOUSTON et al., 2023).

2.2.2 Fisiopatologia da IC direita

Em condições normais, o trabalho sistólico realizado pelo VD corresponde a uma pequena parcela em comparação ao trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (VE). A circulação pulmonar é um leito vascular de baixa resistência e alta complacência que acomoda um grande volume de fluxo sanguíneo com aumento mínimo de pressões em condições normais (CABRAL et al., 2021).

Dessa forma, o VD normalmente ejeta sangue a uma pressão muito baixa, em comparação com o VE, cujas paredes são muito mais espessas. A maioria das etiologias que levam à disfunção de VD tem como fisiopatologia a sobrecarga de pressão ou sobrecarga de volume. Entretanto, podemos também ter condições que afetam diretamente o miocárdio de ventrículo direito, como na cardiopatia isquêmica e em cardiomiopatias que culminam com a sobrecarga do VD (JATENE, 2022).

O VD não é pré-condicionado a lidar com sobrecargas, tal como o ventrículo esquerdo. Por esse motivo, aumentos agudos da pressão da artéria pulmonar, causados por disfunções patológicas pulmonares, podem precipitar rapidamente um choque cardiogênico, pois o VD não consegue gerar pressão suficiente para manter a perfusão pulmonar. Já com os aumentos crônicos e sustentados na pressão da artéria pulmonar, há um remodelamento do VD que permite a manutenção do fluxo para a circulação pulmonar, apesar do aumento da pós-carga do VD. Com o tempo, a hipertrofia do VD progride e se torna mal adaptada, gerando dilatação do ventrículo e disfunção miocárdica (JATENE, 2022; MARÇALO; FALCÃO, 2017).

O mecanismo fisiopatológico na insuficiência ventricular direita, nas diversas patologias, de maneira geral, com pequenas variações a depender se de instalação aguda ou crônica, decorrem de maneira geral baseados em 4 mecanismos, sendo eles o aumento da pré-carga ventricular direita, aumento da pós-carga ventricular direita, diminuição do inotropismo (contratilidade miocárdica) e diminuição do lusotropismo (relaxamento ativo) (HOUSTON et al., 2023).

A disfunção ventricular direita no contexto da insuficiência cardíaca esquerda de maneira resumida decorre inicialmente do aumento da pré carga, devido a congestão pulmonar venosa crônica pela falência da bomba esquerda, com hipertensão pulmonar e aumento da pós carga ventricular direita sendo que na grande maioria dos casos são os sintomas da IC direita que predominam no quadro

clínico dos pacientes com IC e, quando ocorrem, há forte correlação com o aumento da mortalidade (Schwartzmann et al., 2012).

A pré-carga é definida como a pressão/ volume diastólico final, correspondendo a quantidade de estiramento do miocárdio ao final da fase de enchimento ventricular na diástole. Devido a sua natureza complacente, o VD é capaz de acomodar aumentos significativos da pré-carga, porém, quando ocorre de maneira crônica causa dilatação e disfunção progressiva do VD, causando congestão venosa de múltiplos órgãos, incluindo os rins, um dos principais causadores da síndrome cardiorrenal, com um ciclo de retenção de sódio e água, com aumentos adicionais na pressão atrial direita e venosa pulmonar (HOUSTON et al., 2023).

A pós-carga é caracterizada pela tensão na parede ventricular durante o período de ejeção, sendo determinado principalmente pela impedância da circulação pulmonar. A capacidade de adaptação do VD e o conseqüente desenvolvimento de sintomas estão relacionados ao ritmo da instalação do aumento da pós-carga. Quando se instalam de maneira aguda, no geral é verificado um colapso catastrófico do VD, e quando de maneira crônica, como na hipertensão pulmonar crônica, há maior tolerabilidade, com alterações mais progressivas e crônicas (HOUSTON et al., 2023).

A contratilidade é caracterizada pela capacidade de tensão do miocárdio com um determinado nível de carga, sendo que a redução na capacidade de contração contribui para a insuficiência de VD, podendo ser de instalação aguda ou crônica. E o lusitropismo é a capacidade de relaxamento após a contração, que sofre influência de doenças do próprio miocárdio como na cardiomiopatia infiltrativa, ou de mecanismos compensatórios de cargas cronicamente elevadas (HOUSTON et al., 2023).

Com o aumento dos volumes do VD, portanto, tanto pelo aumento da pré carga quanto da pós carga, há dilatação do aparelho valvar tricúspide, culminando em regurgitação tricúspide funcional. Isso aumenta ainda mais a carga de volume no átrio direito e no próprio ventrículo direito, promovendo maior dilatação e aumentando a gravidade da regurgitação tricúspide, tornando um círculo vicioso. A dilatação do VD aumenta o volume total cardíaco, mas o tamanho total do musculo é limitado pela presença do pericárdio, sendo que é justamente a restrição do

pericárdio que gera equalização das pressões diastólicas nas câmaras direitas e esquerdas do coração. Como o VD e o VE compartilham as fibras musculares do septo interventricular, a disfunção do VD pode deslocar o septo da direita para a esquerda, comprometendo o enchimento do VE através do mecanismo de interdependência ventricular, o que gera a elevação de pressões no VE (CABRAL et al., 2021; JATENE, 2022).

Com a função sistólica do VD prejudicada, ocorre um aumento da regurgitação pela valva tricúspide e o enchimento do VE prejudicado, resultando em uma redução do volume sistólico e do débito cardíaco. Isso gera ativação neuro-hormonal com retenção de água e sódio, causando sobrecarga volêmica e piora da disfunção miocárdica, com sinais de congestão pulmonar e sistêmica (JATENE, 2022; MARÇALO; FALCÃO, 2017).

Nos indivíduos com diabetes em específico, a doença atua de diversas formas para contribuir com a cardiomiopatia diabética, através da resistência insulínica e hiperinsulinemia, deposição de produto final de glicação avançada, neuropatia autonômica com alterações no miocárdio e vasos sanguíneos, o que sabidamente contribui para a alteração mais comum nesses pacientes, que é a disfunção diastólica do VE. Além disso, estudos recentes sugerem que a própria IC promove alterações metabólicas, com resistência insulínica, promovendo um ciclo que se autoperpetua (WEBER et al., 2021).

2.2.3 Quadro clínico e diagnóstico da IC direita

Diante de um histórico médico minucioso e exame físico, pode ser suspeitada clinicamente a insuficiência ventricular direita. Os sintomas são inespecíficos, porém, quando ocorrem podem sugerir disfunção de VD, sendo eles a dispneia, edema de membros inferiores, saciedade precoce, sensação de plenitude gástrica, fadiga e intolerância ao esforço (HOUSTON et al., 2023).

Na história clínica deve-se investigar sobre o uso de tabaco, uso de anorexígenos e história familiar de hipertensão arterial pulmonar, além da presença de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca esquerda, doença valvar, doença pulmonar crônica, diabetes, embolia venosa, doenças do tecido conjuntivo e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, pois podem auxiliar no diagnóstico

etiológico da disfunção de VD (ROHDE et al., 2018).

É importante destacar a necessidade de se buscar a etiologia da IC, visto que os fatores associados são diversos, incluindo doenças preexistentes, estilo de vida e ambiente em que o paciente está inserido, e que o prognóstico varia de acordo com a causa, e o tratamento específico muda a história natural da doença.

Os sinais clínicos incluem pressão venosa jugular elevada, proeminência do ventrículo direito, hiperfonese de P2, sopro tricúspide, fígado palpável, refluxo hepatojugular, ascite e edema de membros inferiores (HOUSTON et al, 2023).

Como exame complementar, o eletrocardiograma pode mostrar sinais de dilatação do átrio direito, onda P *pulmonale*, desvio do eixo para a direita ou sinais de hipertrofia do ventrículo direito (CALLOU; RAMOS, 2009).

Pacientes com suspeita de IC direita devem ser inicialmente submetidos ao ecocardiograma transtorácico, um exame não invasivo, de fácil execução, e que fornecem diversos dados sobre as dimensões e função ventricular direita e será discutido de forma minuciosa mais afrente.

A ressonância magnética cardíaca é útil nos casos em que o ecocardiograma não possui qualidade satisfatória na imagem, que fornecem de maneira mais precisa dados de dimensão e função ventricular direita, sendo o padrão-ouro na avaliação anatômica e funcional do VD, mas que ainda possui um custo elevado. Possui vantagem ainda sobre o ecocardiograma na quantificação da fibrose na musculatura do VD, auxiliando também no diagnóstico da etiologia da disfunção ventricular direita, como ocorrem nos casos de cardiomiopatia arritmogênica do VD (HOUSTON et al., 2023).

No entanto, para a confirmação da sua etiologia e, principalmente para auxiliar na terapêutica, frequentemente são necessários exames de imagem adicionais e técnicas invasivas de hemodinâmica, sendo o padrão ouro o cateterismo cardíaco direito, que fornecem dados de pressões no átrio direito, pressão da artéria pulmonar, pressão capilar pulmonar, determinando gradiente transpulmonar e resistência vascular pulmonar, podendo também ser estimada a função ventricular direita incluindo o volume sistólico (OBOKATA et al., 2019; HOUSTON et al., 2023).

2.3 Ecocardiograma

Considera-se o ecocardiograma ou ecocardiografia como um exame não invasivo que utiliza ultrassom para medir a fração de ejeção e examinar o tamanho, o formato e a movimentação das estruturas cardíacas. A ecocardiografia abarca a transmissão de ondas de som de alta frequência para o coração através da parede torácica e o registro dos sinais de retorno (CASTILLO; HERSZKOWICZ, 2011; HINKLE, 2020).

Com a abordagem transtorácica tradicional, o ultrassom é projetado por um transdutor manual aplicado à frente do tórax, na qual feixes de ondas acústicas de alta frequência, em uma faixa inaudível (2 a 10 MHz), são emitidos por transdutores e penetram tecidos de densidade variável. Ao estender-se em interfaces de estruturas com diferentes densidades acústicas, as ondas parcialmente refletidas são captadas pelo mesmo transdutor e transformadas em sinal elétrico (CASTILLO; HERSZKOWICZ, 2011).

O processamento eletrônico do sinal é realizado por computação, que analisa variações na intensidade e tempo de transmissão das ondas, gerando imagens planares bidimensionais dinâmicas em tempo real das estruturas cardíacas. O transdutor recebe os ecos e os converte em impulsos elétricos que são registrados e demonstrados em um monitor (Figura 1) (JATENE, 2022).

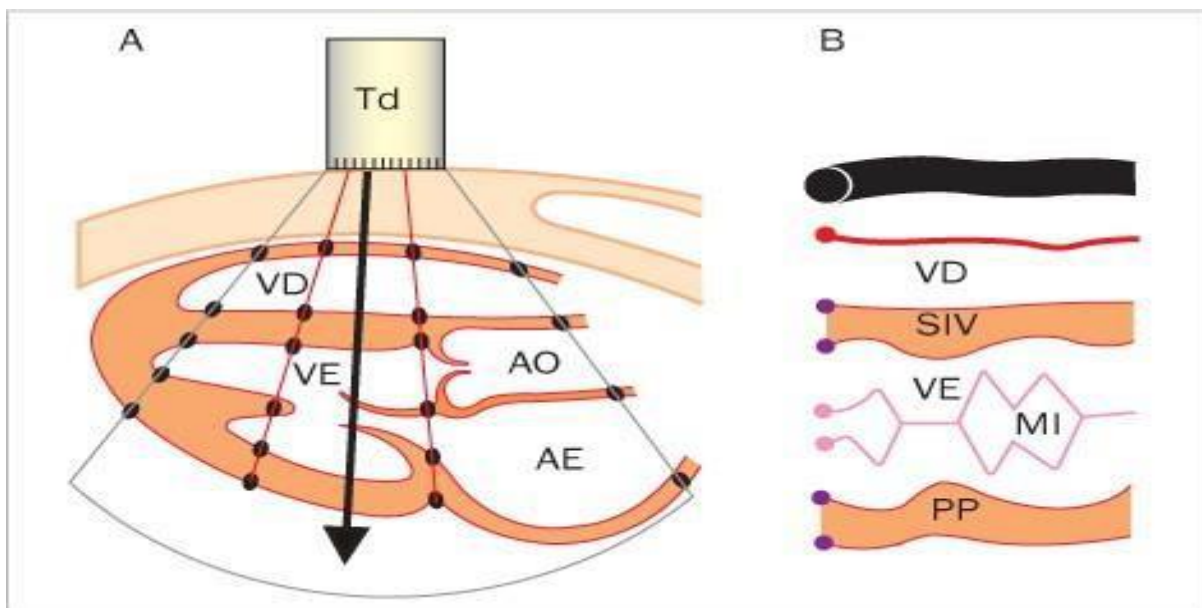


Figura 1 - Diagrama ilustrativo de uma imagem bidimensional do coração no corte longitudinal, obtida pela junção de múltiplas linhas de feixes ultrassônicos emitidos, refletidos e captados pelo transdutor, e a representação de um eco unidimensional obtido no nível dos folhetos mitrais, Campo Grande, MS, Brasil,2023.

Fonte: Adaptado de Jatene (2022).

Essa técnica é favorável para a determinação dos diâmetros, volumes e função das câmaras cardíacas, da morfologia e função das valvas cardíacas e consequentemente da etiologia de sopros cardíacos, incluindo avaliação de dispositivos intracardíacos como as próteses de valvas cardíacas, assim como a avaliação dos fluxos transvalvares e intracavitários (Figura 2). Com a utilização da técnica de Doppler associada ao ecocardiograma, é possível a avaliação da direção e das velocidades do fluxo sanguíneo através do coração. (HINKLE, 2020; JATENE, 2022).

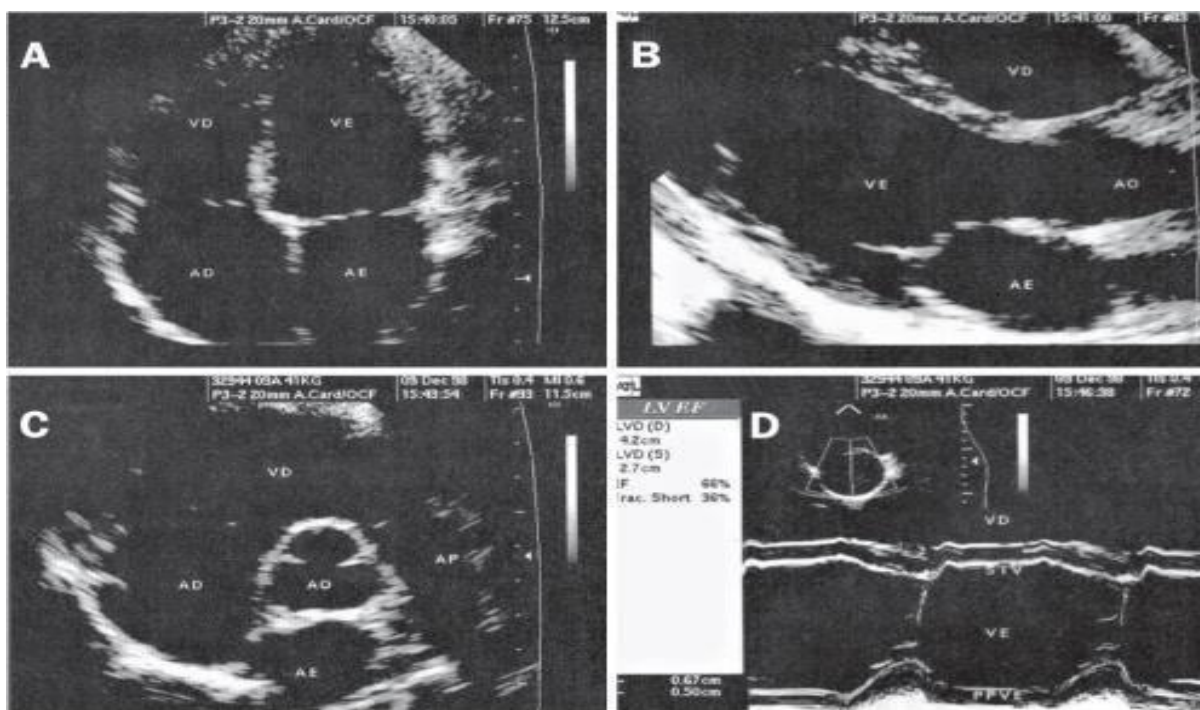


Figura 2 - Exemplo de um ecocardiograma transtorácico normal, Campo Grande, Brasil, 2023.

Legenda: (A, B, C: imagens bidimensionais; D: imagem unidimensional modo-M). A: corte apical de quatro câmaras; B: corte paraesternal longitudinal; C: corte paraesternal transversal no nível da valva aórtica; D: eco modo-M no nível das câmaras ventriculares.

Fonte: Jatene (2022).

A ampla disponibilidade e a excelente relação custo-benefício, inocuidade, portabilidade e versatilidade diagnóstica são algumas das vantagens que colocam o ecocardiograma em posição de destaque como um dos primeiros exames a ser realizado na avaliação cardiológica não invasiva, sendo o exame inicial para a maioria das patologias cardíacas.

São alcançadas imagens de forma fácil e rápida com a determinação das dimensões cavitárias, espessura das paredes, função valvar, características do pericárdio, medida da pressão em artéria pulmonar e avaliação da aorta. Técnicas especiais atualmente disponíveis complementam o arsenal da ecocardiografia, aumentando o alcance diagnóstico do método em situações especiais: ecocardiografia sob estresse, ecocardiografia transesofágica, ecocardiografia speckle-tracking e a ecocardiografia tridimensional (CAVIGLI et al., 2021).

2.3.1 Avaliação da função do ventrículo direito pelo ecocardiograma

O ecocardiograma transtorácico fornece um relatório de avaliação baseada

em parâmetros quantitativos e qualitativos. Os parâmetros a serem realizados e relatados nos pacientes com disfunção ventricular direita devem incluir uma medida do tamanho do ventrículo direito (VD), tamanho atrial direito (AD), e a função sistólica de VD, além da estimativa da pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP) com estimativa de pressão do AD com base no tamanho e colapso da veia cava inferior (VCI), sendo que na maioria dos casos tais medidas são de fácil obtenção, reproduzíveis e com valor prognóstico (HOUSTON, 2023).

Em muitas situações, medidas adicionais como pressão diastólica da AP (PDAP) e um estudo da função diastólica de VD são indicadas (CABRAL et al., 2021).

Os valores de referência recomendados para essas medidas ecocardiográficas estão demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Sumário dos limites de referência recomendados para medidas da função e estrutura do coração direito, Campo Grande, MS, Brasil, 2023.

Variável	Unidade de medida	Anormal
Dimensões da câmara		
Diâmetro basal VD	cm	> 4,2
Espessura da parede VD subcostal	cm	> 0,5
Diâmetro distal VSVD PEC	cm	> 2,7
Diâmetro proximal VSVD PEL	cm	> 3,3
Maior dimensão de AD	cm	> 5,3
Menor dimensão de AD	cm	> 4,4
Área de AD no fim da sístole	cm	> 18
Função sistólica		
TAPSE	cm	< 1,7
Pico de velocidade de Doppler pulsátil no ânulo tricúspide		
IPM Doppler pulsátil	-	< 10
IPM Doppler tecidual	-	> 0,40
FAC (%)	%	> 0,55
Função diastólica		
E/A	-	< 35
E/E'	-	< 0,8 ou > 2,1
Tempo de desaceleração (ms)	ms	> 6,0
		< 120

Legenda: FAC, Variação Fracional da Área; IPM, Índice de Performance Miocárdico; PEL, Paraesternal Eixo Longo; PEC, Paraesternal Eixo Curto; AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; VSVD, via de saída de ventrículo direito; TAPSE, plano de excursão sistólica do plano do anel valvar tricúspide.

Fonte: Adaptado de Journal of the American Society of Echocardiography (2014).

A presença de deslocamento septal para a esquerda pode indicar uma

sobrecarga volumétrica no ventrículo direito, e pode ser quantificado como o índice de excentricidade, apresentando uma relação entre a dimensão anteroposterior e a dimensão septolateral, com um valor superior a 1, sendo um dado adicional na avaliação da sobrecarga ventricular direita (HOUSTON et al., 2023).

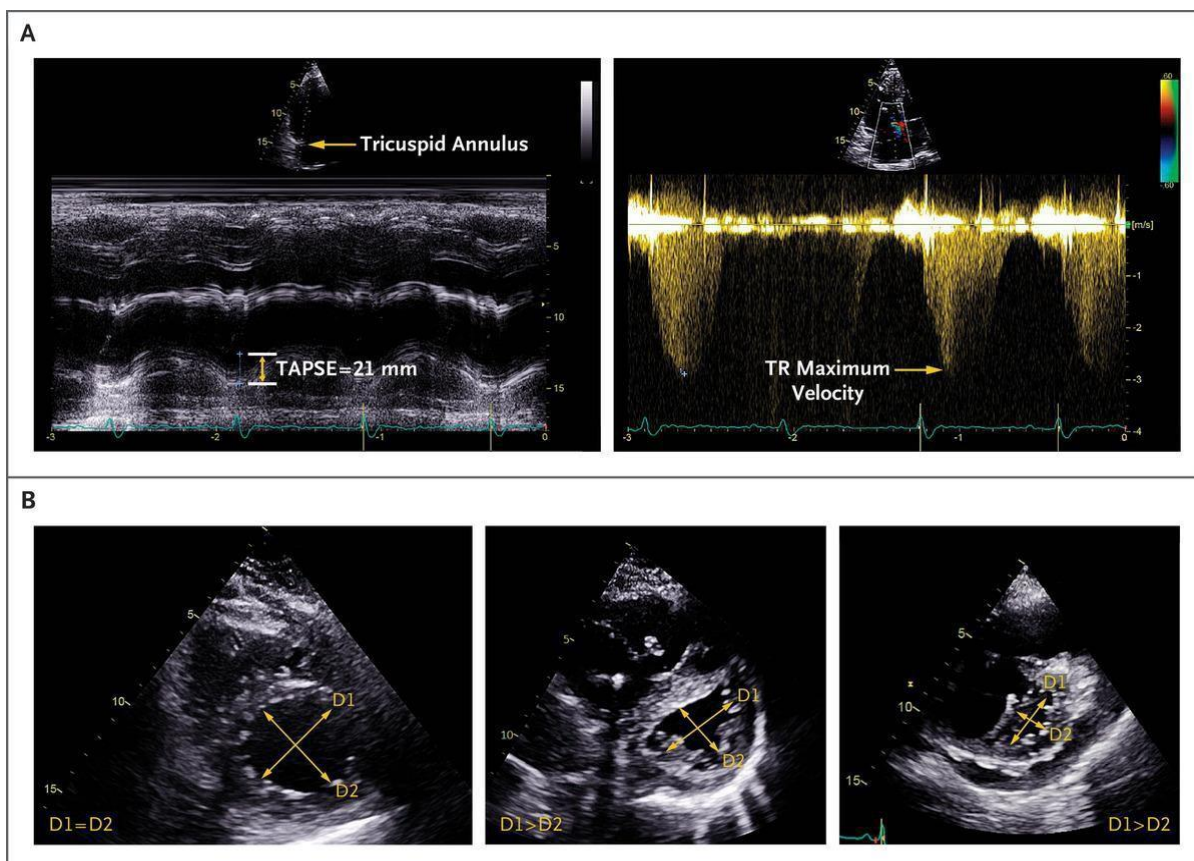


Figura 3 - Medidas Ecocardiográficas da Função Ventricular Direita.

Fonte: HOUSTON et al. (2023).

Dentre os métodos de avaliação da função sistólica do ventrículo direito, dispomos de diversas alternativas, sendo todas elas validadas em estudos clínicos, cada qual com sua particularidade, sendo recomendadas com base nas últimas atualizações em ecocardiografia pela Sociedade Americana de Ecocardiografia e Associação Européia de Imagem Cardiovascular de 2015:

- Excursão sistólica do plano do anel tricúspide (TAPSE) ou excursão sistólica do anel tricúspide em direção ao ápice vem se mostrando uma boa técnica para avaliação do VD. A TAPSE é a medida do deslocamento do anel em relação ao ápice do VD durante a sístole (figura 3). Valores de TAPSE < 1,8 cm apresentaram sobrevida menor do que aqueles com valores de TAPSE > 1,8 cm.

- Alteração da area fracional (FAC), avalia a função sistólica através do

cálculo da área do VD entre a sístole e a diástole ventricular direita. Valores abaixo de 35% indicam disfunção sistólica direita.

- S' ao *Doppler* mede a velocidade regional miocárdica. No seu modo pulsado, forma a curva de velocidade da excursão do anel tricúspide e do segmento basal lateral do VD (onda S'), cujos valores abaixo de 10 cm/s indicam disfunção sistólica.

- O *Strain* longitudinal da parede livre do VD (SGL-RV) demonstra ser uma técnica promissora para avaliação da função do VD. É definido como mudança percentual da deformação miocárdica regional ou global, utilizando a técnica de *speckle-tracking*. Esse método, já validado para avaliação do ventrículo esquerdo (VE), vem cada vez mais ganhando espaço na avaliação funcional do VD. sendo considerados normais valores mais negativos que 21% (ou valores absolutos $\geq 21\%$).

- A fração de ejeção através do ecocardiograma 3D, supera as limitações geométricas do VD, permitindo avaliação da função pela fração de ejeção, porém aparelhos com software para análise do VD ainda são muito pouco disponíveis. Disfunção sistólica normalmente é sugerida com valores abaixo de 44%.

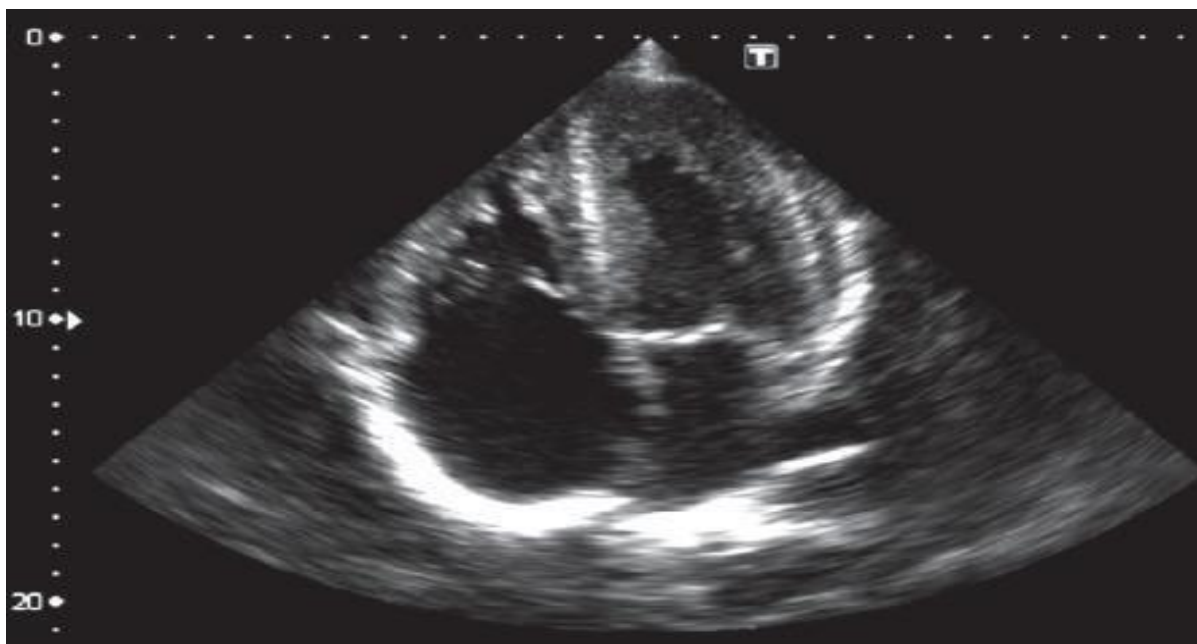


Figura 4. Ecocardiograma evidenciando aumento de câmaras direitas e abaulamento para esquerda do septo interatrial, Campo Grande, MS, Brasil, 2023.

Fonte: Jatene (2022).

- O índice de performance miocárdica (IPM) se constitui em um índice global funcional, utilizando-se dos valores de tempo de relaxamento isovolumétrico, tempo de contração isovolumétrica e tempo de ejeção. Valores acima de 0,40 (por meio do Doppler pulsado) e acima de 0,55 (por meio do Doppler tecidual) indicam disfunção cardíaca direita.

Como análise da função diastólica do ventrículo direito, uma razão E/A do fluxo tricúspide $< 0,8$ sugere alteração de relaxamento, uma razão E/A tricuspídea de $0,8$ a $2,1$ com razão $E/e' > 6$ ou predomínio de fluxo diastólico nas veias hepáticas sugere padrão de enchimento pseudonormal e uma razão E/A tricúspide $> 2,1$ com tempo de desaceleração < 120 ms sugere padrão de enchimento restritivo. A estimativa da pressão atrial direita é medida através da veia cava inferior e de seu colapso inspiratório, e devem ser incluídas na avaliação dos pacientes com HAP (JATENE, 2022).

A artéria pulmonar e seus ramos devem ser avaliados quanto aos seus diâmetros, na qual as dilatações são indicativos de HP, além da presença de movimento anômalo do septo interventricular como demonstrado na Figura 4. E os fluxos para descartar a presença de obstruções anatômicas congênicas ou adquiridas (MARÇALO; FALCÃO, 2017).

Ainda nos pacientes com hipertensão pulmonar é possível avaliar o grau da adaptação da contratilidade do VD à pós-carga, ou ao “acoplamento” entre o VD e a circulação pulmonar, também chamada de unidade de circulação cardíaca-pulmonar direita, através da avaliação do grau de correspondência funcional entre a contratilidade do VD e a pós-carga imposta pelo leito vascular pulmonar. No estágio inicial há um quadro de adaptação onde o VD consegue responder com um remodelamento “adaptativo” caracterizado por volumes e funções relativamente preservados e hipertrofia “concêntrica” compensatória. Com a evolução da hipertensão pulmonar, a contratilidade não pode mais ser aumentada para coincidir com a pós-carga, ocorrendo uma remodelação “mal-adaptativa” com hipertrofia “excêntrica”, dilatação e dissincronia progressivas do VD, com consequente desacoplamento VD-AP (SANZ et al., 2019).

O exame padrão-ouro para realizar a avaliação entre a relação da elastância sistólica final do VD (Ees) e a elastância arterial pulmonar (Es), é o cateterismo cardíaco, no entanto, sua aplicação clínica de forma rotineira é impraticável. Dessa

forma, a única medida não invasiva que pode substituir essa avaliação e inferir de forma confiável o acoplamento ventrículo-arterial é o ecocardiograma transtorácico com a razão do TAPSE com a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP), ou seja, a relação TAPSE/PSAP, onde valores $<0,36$ mm correlacionam-se com maior desacoplamento VD-AP indicando desadaptação do VD e estando associado a piores prognósticos (TELLO et al., 2019).

2.3.2 O método de TAPSE

O método de TAPSE é uma medida de função longitudinal do VD. Obtido pelo corte apical quatro câmaras, com o cursor alinhado ao anel tricúspide lateral através do modo M, calculando o total da excursão sistólica do segmento anular do anel tricúspide lateral do VD. Atenção deve ser dada para o alinhamento adequado do coração, podendo haver algumas variações, porém possui elevada reprodutibilidade. Além disso, embora possa haver pequenas variações nos valores do TAPSE de acordo com o sexo e a SC, geralmente um TAPSE < 17 mm é altamente sugestivo de disfunção sistólica do VD (LANG et al., 2015).

É o método mais frequentemente utilizado, por ser de fácil e rápida obtenção, reprodutível, além de possuir valor diagnóstico e prognóstico em diversas doenças. Como foi observado no estudo realizado por Schneider e colaboradores em 2019, que demonstrou que, dentre os métodos de avaliação do VD mais utilizados na prática clínica por 1.150 ecocardiografistas de 109 países, o mais utilizado era o TAPSE, seguido do método subjetivo e então do S' ao *Doppler*.

Esse método possui como limitação determinar que um único segmento representa a função global do VD. Deve-se ter cautela na interpretação desse dado nos pacientes com hipocinesia regional do VD e na hipertensão arterial pulmonar grave, onde o TAPSE medido pode ser normal apesar de haver disfunção ventricular direita e logo após a cirurgia cardíaca pode ser observada redução do TAPSE mesmo com a função ventricular direita preservada (SMORALEK; GRUCHATA; SOBICZEWSKI, 2017).

Dini et al. em 2014, demonstrou que após ajuste multivariado, um TAPSE ≤ 14 mm como medida de disfunção do VD foi fortemente associado à DRC prevalente, bem como ao risco de morte em pacientes ambulatoriais com IC sistólica

crônica. O mecanismo fisiopatológico que talvez explique essa correlação é de que na IC avançada há um aumento da pressão venosa renal, com aumento das pressões hidrostáticas intersticiais e tubulares renais, diminuição na pressão de perfusão renal e conseqüentemente redução na taxa de filtração glomerular.

Outro estudo evidenciou o TAPSE como uma ferramenta confiável para a avaliação da função sistólica do VD em pacientes obesos com infarto agudo do miocárdio. Demonstrando que os indivíduos obesos tiveram valores mais altos de TAPSE quando comparado aos não obesos e, que esses pacientes (obesos e com TAPSE elevado), tiveram menor tendência no desenvolvimento de IC após 2 anos de acompanhamento (ALHAMSHARI et al., 2017).

Sato e colaboradores em 2012 realizaram um estudo que validou a acurácia de cinco parâmetros ecocardiográficos de avaliação da função sistólica do VD com a fração de ejeção do VD avaliada pela ressonância cardíaca em pacientes com hipertensão pulmonar, sendo que o TAPSE demonstrou ser um método com maior precisão nessa avaliação quando comparado com o método de FAC, ao S' ao *Doppler* e com o índice de desempenho miocárdico do VD.

Em relação ao ritmo cardíaco, em estudos comparando pacientes com fibrilação atrial e pacientes em ritmo sinusal sem comorbidades, foi avaliado que os pacientes em FA apresentaram valores médios do TAPSE menores quando comparados àqueles em ritmo sinusal (TORII et al., 2016). Além disso, em 2019 Baroncini e colaboradores fizeram um estudo em pacientes com FEVE reduzida, tendo encontrado uma correlação estatisticamente significativa entre o valor absoluto do TAPSE e volume do átrio esquerdo. Pacientes com VAE > 34 ml/m² apresentaram menores valores absolutos de TAPSE.

2.4 Tratamento da IC direita

Em contraste com a disfunção ventricular esquerda, a disfunção do VD possui escassas orientações em diretrizes para o seu manejo, permanecendo praticamente ignorada até os dias atuais. A diretriz de tratamento da disfunção ventricular direita é baseada primeiramente no tratamento otimizado da IC esquerda, visando a redução da pressão capilar pulmonar, da pressão da artéria pulmonar e conseqüente melhora da função do VD (SCHWARTZMANN et al., 2012).

A terapêutica da disfunção do VD é contemplado na atuação de três

elementos da fisiologia cardiovascular: na pré-carga, na pós carga e na contratilidade cardíaca. Portanto, a depender da causa da descompensação do VD, no âmbito geral, o tratamento terá como foco a otimização da pré-carga, a redução da pós-carga e o aumento na contratilidade do VD, sendo que as principais terapias estão destacadas na Figura 5 (HOUSTON et al., 2023).

Pouco se fala no tratamento da insuficiência do VD no que se refere na manutenção do ritmo sinusal e da sincronia atrioventricular, sendo que ambos são de vital importância no desempenho adequado da contratilidade do ventrículo direito, principalmente nos casos onde a disfunção primária do ventrículo direito é a causa da IC (SMOLAREK; GRUCHALA; SOBICZEWSKI, 2017).

Além das terapias medicamentosas, outras terapias alternativas como a terapia de ressincronização e os dispositivos de assistência ventricular, vem sendo estudados, porém ainda carecem de mais pesquisas para a implementação na prática clínica (SCHWARTZMANN et al., 2012).

Table 2. Treatment of Right Ventricular Failure.*		
Physiological Target and Medications	Nonpharmacologic Therapy	Clinical Application
Preload reduction		
Loop diuretics: furosemide, bumetanide, torsemide Thiazide diuretics for augmentation of response to loop diuretics	Ultrafiltration, atrial septostomy	Beneficial for nearly all causes of chronic right ventricular failure with volume overload If response to diuretics is inadequate, ultrafiltration may be beneficial Atrial septostomy performed for palliation in severe pulmonary arterial hypertension
Afterload reduction		
Calcium-channel blockers: long-acting nifedipine, diltiazem, amlodipine Inhaled vasodilators (continuous): nitric oxide, prostacyclin analogues Endothelin receptor antagonists: bosentan, ambrisentan, macitentan Prostacyclin analogues: epoprostenol, treprostinil, iloprost Phosphodiesterase 5 inhibitors: sildenafil, tadalafil Soluble guanylate cyclase stimulator: riociguat	Mechanical obstruction alleviation, aortopulmonary shunt, lung transplantation	Calcium-channel blockers for vasoreactive pulmonary arterial hypertension (WSPH group 1); should be used only if pulmonary arterial hypertension is idiopathic or drug-associated and vasoreactivity has been shown on right heart catheterization with vasodilator study† Inhaled vasodilators for acute right ventricular failure or cardiogenic shock due to right ventricular failure Endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase 5 inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, and prostacyclin analogues for pulmonary arterial hypertension Inhaled treprostinil for ILD-associated pulmonary hypertension Mechanical obstruction alleviation for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, congenital pulmonary vascular obstruction Aortopulmonary shunt for palliation in severe pulmonary arterial hypertension Lung transplantation for severe pulmonary arterial hypertension
Inotropic support		
Beta-agonists: dobutamine, epinephrine, dopamine Phosphodiesterase 3 inhibitor: milrinone Vasopressors: norepinephrine, vasopressin, phenylephrine Digoxin	NA	RV failure complicated by cardiogenic shock, malperfusion, or hypotension; digoxin may reduce symptoms in patients with chronic RV failure
Mechanical circulatory support		
NA	Percutaneous intracorporeal microaxial pump, extracorporeal RVAD, VA-ECMO, durable ventricular assist device in RVAD configuration, total artificial heart	Intracorporeal microaxial pump, extracorporeal RVAD, and VA-ECMO for right ventricular failure resulting in cardiogenic shock unresponsive to pharmacologic therapy; durable ventricular assist device for intractable right ventricular failure in the absence of severely elevated right ventricular afterload

* ILD denotes interstitial lung disease, NA not applicable, RVAD right ventricular assist device, and VA-ECMO venoarterial extracorporeal membrane oxygenation.

† Pulmonary arterial hypertension is designated as group 1 of five pulmonary hypertension groups in the World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) classification. Vasoreactivity is defined as a reduction of mean pulmonary-artery pressure to an absolute value of less than 40 mm Hg and by at least 10 mm Hg while cardiac output is maintained or increased.

Figura 5. Tratamento da Insuficiência do Ventrículo Direito. Ecocardiograma evidenciando aumento de câmaras direitas e abaulamento para esquerda do septo interatrial, Campo Grande, MS, Brasil, 2023.

Fonte: Houston (2022).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar os parâmetros ecocardiográficos de função do ventrículo direito pelo método de TAPSE, os sintomas e desfechos clínicos em pacientes portadores de ICFEr com disfunção ventricular direita associada do ambulatório de insuficiência cardíaca do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – HUMAP/UFMS.

3.2 Objetivos específicos

- Determinar os parâmetros ecocardiográficos de função do ventrículo direito, pressão sistólica do ventrículo direito, diâmetro do ventrículo direito na população específica com ICFEr.

- Avaliar classe funcional e sintomas clínicos dos pacientes portadores de ICFEr e disfunção ventricular direita.

- Correlacionar os parâmetros ecocardiográficos de função ventricular direita, PSVD, dimensão do ventrículo direito e volume do átrio direito com a classe funcional e sintomas clínicos dos pacientes com ICFER e disfunção ventricular direita.

- Comparar desfechos cardiovasculares em pacientes portadores de ICFEr com e sem disfunção ventricular direita.

4 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa analítica, transversal, com coleta de dados secundários da plataforma de dados Red Cap, com as características clínicas e de exames complementares de pacientes com IC crônica apenas do ambulatório de IC do HUMAP/UFMS, além dos dados contidos no exame de ecocardiograma transtorácico anexados aos prontuários, no período de julho de 2021 a dezembro de 2022, realizado pela equipe de profissionais da saúde, formada principalmente por médicos cardiologistas, desse serviço.

Seguiu os preceitos éticos da pesquisa em seres humanos com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – CEP/UFMS e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de inclusão foram todos os pacientes portadores de ICfEr com idade maior ou igual a 18 anos e Fração de Ejeção (FE) menor que 50% com realização do ecocardiograma transtorácico.

Foram excluídos os pacientes que não tiverem exame de ecocardiograma anexado ao prontuário.

Para a análise desse estudo foram obtidos os seguintes dados:

1) Dados dos pacientes como sexo, idade, etnia e como indicador socioeconômico a escolaridade;

2) Histórico cardiovascular como diagnóstico inicial da insuficiência cardíaca, etiologia da insuficiência cardíaca, classe funcional NYHA, número de internações hospitalares por insuficiência cardíaca, história de infarto agudo do miocárdio prévia, quantidade de infartos prévios e procedimento realizado, se angioplastia transluminal coronária ou cirurgia de revascularização do miocárdio, além de presença ou não de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEI), como cardiodesfibrilador implantável (CDI), terapia de ressincronização cardíaca (TRC) ou marcapasso convencional;

3) Presença de comorbidades associadas como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, dislipidemia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença renal crônica (DRC), obesidade (IMC >30), etilismo e tabagismo atual ou prévio;

4) Sinais clínicos de congestão como turgência jugular, Escore Clínico de

Congestão, edema, refluxo hepatojugular, hepatomegalia, ascite, presença de B3, classificação dos estertores e grau de perfusão periférica;

5) Dados ecocardiográficos como fração de ejeção do ventrículo esquerdo, diâmetro diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo, massa ventricular esquerda, função diastólica do ventrículo esquerdo, diâmetro do ventrículo direito, função sistólica do ventrículo direito, medida do TAPSE, e volume do átrio esquerdo e do átrio direito;

6) Dados eletrocardiográficos de presença ou não de arritmia;

7) Desfechos do seguimento de 6 e 12 meses como óbito, internação por descompensação da insuficiência cardíaca, número de visitas à emergência nesse período por descompensação da insuficiência cardíaca e se necessitou de transplante cardíaco.

A fonte da coleta dos dados secundários, a plataforma Red Cap, é onde está sendo armazenado os dados obtidos para o estudo Rosa dos Ventos. Esse estudo engloba uma coorte de pacientes com ICfEr no Brasil, multicêntrica, com o objetivo de investigar as diferenças regionais e o prognóstico da insuficiência cardíaca em 3000 pacientes em seguimento ambulatorial no período entre junho de 2021 e dezembro de 2022, de 31 centros públicos e privados distribuídos em 24 estados brasileiros, englobando todas as 5 regiões do país. Os critérios de inclusão desse estudo são de participantes maiores de 18 anos com FEVE < 50%. Será feita entrevista direta com aplicação de questionário vinculado a plataforma Redcap, com coleta de dados socioeconômicos, clínicos, de prescrição médica e de exames complementares, seguidos de dois contatos de seguimento, através de ligação telefônica, em 6 e 12 meses após a inclusão, para caracterização dos desfechos clínicos.

Os dados foram acessados da plataforma Red Cap após a solicitação e autorização formal pelo pesquisador desse centro participante.

4.1 Análise estatística

Os dados coletados foram apresentados em formato de tabelas. As variáveis com distribuição normal foram expressas como média \pm desvio padrão (DP), após verificação da normalidade da distribuição (Coeficiente de variação e Teste *Shapiro Wilk*). Variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas ou relativas.

As comparações foram realizadas por meio do Teste qui-quadrado, Teste qui-quadrado de tendência, Teste de Exato de Fisher, Teste *t de Student* para amostras independentes e Análise de variância (ANOVA), dependendo do tipo de variável. A significância foi estabelecida em $p < 0,05$. Foi utilizado o programa estatístico IBM SPSS Statistics for Windows, Versão 24.0 (IBM Corp. Released, Armonk /NY/Estados Unidos).

4.2 Aspectos éticos

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa em Seres Humanos sob número de protocolo 25756919.9.2017.0021 (Anexo 2).

REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, D.C.; BARROS E SILVA, P.G.; LOPES, R.; HOFFMANN, C.; NOGUEIRA, P.R.; REIS, H.; NISHIJUKA, F.A.; DE FIGUEIREDO NETO, J.A.; DE SOUZA NETO, J.D.; ROHDE, L.E.P.; SIMÕES, M.V.; ROCHA, R.M.; MOURA, L.Z.; MARCONDES-BRAGA, F.G.; MESQUITA, E.T. Main results of the first Brazilian registry oh heart failure (BREATHE). **Eur Heart J.** v.42, ed.supl. 2, p. 1078, Out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1078>. Acesso em: 19 ago.2023.
- ALHAMSHARI, Y.S.; ALNABELSI, T.; MULKI, R.; CEPEDA-VALERY, B.; FIGUEREDO, V.M.; ROMERO-CORRAL, A. Right ventricular function measured by TAPSE in obese subjects at the time of acute myocardial infarction and 2year outcomes. **International Journal of Cardiology**, v. 232, p. 181-185, Abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.01.033>. Acesso em: 17 ago. 2023.
- BARONCINI, L.A.V.; BORGES, L.J.L.; CAMAROZANO, A.C.; CARMO, D.C.; DARWICH, R.Z.; FORTUNATO JUNIOR, J.A. Correlação Ecocardiográfica entre Função Ventricular Direita e Volume Atrial Esquerdo. **Arq. Bras. Cardiol.**, v.112, n. 3, Mar. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20190042>. Acesso em: 18 ago. 2023.
- CABRAL, M. B; KOZAK, M.F; AFIUNE, J.Y. Can we believe the routine echocardiogram to evaluate the right ventricle for pulmonary insufficiency? A comparative study with cardiac magnetic resonance. **Arq Bras Cardiol.** v.117, n.4, p. 690-698, Abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200377>. Acesso em: 12 ago. 2023.
- CAVIGLI, L.; FOCARDI, M.; CAMELI, M.; MANDOLI, G. E.; MONDILLO, S.; D'ASCENZI, F. (2021). The right ventricle in "Left-sided" cardiomyopathies: The dark side of the moon. **Trends in cardiovascular medicine.** vol. 31, n.8, p.476–484, Nov. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.003>. Acesso em: 18 ago. 2023.
- CALLOU, M.R.; RAMOS, P.R.M. Hipertensão arterial pulmonar. **Arq Bras Cardiol.** v.93, n.6, p.156-159, Dez. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2009001300016>. Acesso em: 16 ago. 2023.
- CASTILLO, J. M. D.; HERSZKOWICZ, N. **Ecocardiograma na Prática Clínica - Problemas e Soluções.** 1. São Paulo. Atheneu, 2011.
- CESTARI, V. R. F., GARCES, T. S., SOUSA, G. J. B., MARANHÃO, T. A., SOUZA; NETO, J. D., PEREIRA, M. L. D., PESSOA, V. L. M. P., SALES, J. T. L., FLORÊNCIO, R. S., SOUZA, L. C. , VASCONCELOS, G. G. , SOBRAL, M. G. V., DAMASCENO, L. L. V., & MOREIRA, T. M. M. Distribuição Espacial de Mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil, 1996-2017. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 118, n. 1, p.41-51, Jan. 2022. Disponível em:

<https://abccardiol.org/article/distribuicao-espacial-de-mortalidade-por-insuficiencia-cardiaca-no-brasil-1996-2017/>. Acesso em: 12 ago. 2023.

CIAPPONI, A.; ALCARAZ, A.; CALDERON, M.; MATTA, M.G.; CHAPARRO, M.; SOTO, N.; et al. Burden of Heart Failure in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis. **Rev Esp Cardiol** (Engl Ed). 2016;69(11):1051-1060. Disponível em: <https://www.revespcardiol.org/en-burden-heart-failure-in-latin-articulo-S1885585716301451>. Acesso em: 17 ago.2023.

DINI, F.L.; DEMMER, R.T.; SIMIONIUC, A.; MORRONE, D.; DONATI, F.; GUARINI, G.; ORSINI, E.; CARAVELLI, P.; MARZILLI, M.; COLOMBO, P.C. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. **European Journal of Heart Failure**, v. 14, n. 3, p. 287-294, Fev.2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr176>. Acesso em: 17 ago. 2023.

FERNANDES, A.D.F.; FERNANDES, G.C.; MAZZA, M.R.; KNIJNIK, L.M.; VILELA, A.T.; BADIYE, A.; CHAPARRO, S.V.; Insuficiência Cardíaca no Brasil Subdesenvolvido: Análise de Tendência de Dez Anos. **Arq. Bras. Cardiol**, v.114, p.2, 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20180321>. Acesso em: 17 ago.2023.

GIUSCA, S.; DAMBRAUSKAITE, V.; SCHEURWEGS, C.; D'HOOGHE, J.; CLAUS, P.; HERBOTS, L. et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. **Heart**, v.96, n. 281, p.1- 8, 2010. Acesso em: 17 ago.2023.

GULATI, A.; ISMAIL, T.F.; JABBOUR, A; ALPENDURADA, F.; GUHA, K.; ISMAIL, N.A.; RAZA, S.; KHWAJA, J.; BROWN, T.D.; MORARJI, K.; LIODAKIS, E.; ROUGHTON, M.; WAGE, R.; PAKRASHI, T.C.; SHARMA, R.; CARPENTER, J.P.; COOK, S.A.; COWIE, M.R.; ASSOMULL, R.G.; PENNELL, D.J.; PRASAD, S.K. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. **Circulation**. v.128, n. 15, p.1623-1633, 2013. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.00251. Acesso em: 17 ago.2023.

HINKLE, JANICE L. **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. 14. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2020.

HOUSTON, BA; BRITTAIN, EL; TEDFORD RJ. Right Ventricular Failure. **N Engl J Med**. v.388, n.12, p.1111-25, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2207410>. Acesso em: 17 Ago. 2023.

IOVĂNESCU, M.L.; FLORESCU, D.R.; MARCU, A.S.; DONOIU, I.; MILITARU, S.; FLORESCU, C.; ISTRĂTOAIE, O.; MILITARU, C. The Dysfunctional Right Ventricle in Dilated Cardiomyopathies: Looking from the Right Point of View. **J Cardiovasc Dev Dis**, v.19, n. 9, p.10, 2022; doi.org/10.3390/jcdd9100359. Acesso em: 17 ago.2023.

ISAAC STARR, WILLIAM A. JEFFERS, RICHARD H. MEADE. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. **American Heart Journal**. Volume 26, Issue 3, 1943, Pages 291-301, ISSN 0002-8703. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(43\)90325-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(43)90325-4). Acesso em: 17 ago.2023.

JATENE, L.B. **Tratado de cardiologia SOCESP**. 5. Barueri: Manole, 2022.

LANG, R.M.; BIERIG, M.; DEVEREUX, R.B.; FLACHSKAMPF, F.A.; FOSTER, E.; PELLIKKA, P.A.; PICARD, M.H.; ROMAN, M.J.; SEWARD, J.; SHANEWISE, J.; SOLOMON, S.; SPENCER, K.T.; ST JOHN SUTTON, M.; STEWART, W. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. **J Am Soc Echocardiogr**. v. 18, n. 1440, p. 1463, 2005.

MALTA D.C.; TEIXEIRA, R.; MORAES, G.M.; RIBEIRO, A.L. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares Segundo o Sistema de Informação sobre Mortalidade e as Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças no Brasil, 2000-2017. **Arq Bras Cardiol**. 2020. [online].ahead print, pp.0-0. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190867>. Acesso em: 17 ago.2023.

MARÇALO, J.; FALCÃO, L.M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: particularities of a case. **Rev. Port. Cardiol**. v. 36, n. 3, p.1-17, Fev. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2016.05.009>. Acesso em: 12 ago. 2023.

NUNES, M.C.; ROCHA, M.O.; RIBEIRO, A.L.; COLOSIMO, E.A.; REZENDE, R.A.; CARMO, G.A.; BARBOSA, M.M. Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas' cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v.127, n.3, p. 372-379, 2008. doi:10.1016/j.ijcard.2007.06.012. Acesso em: 17 ago.2023.

OBOOKATA, M.; REDDY, Y.N.V.; MELENOVSKY, V.; PISLARU, S.; BORLAUG, B.A. Deterioração da estrutura e função do ventrículo direito ao longo do tempo em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. **European Heart Journal** , Volume 40, Edição 8, 21 de fevereiro de 2019, Páginas 689–697, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy809>. Acesso em: 17 ago.2023.

OLIVEIRA, G.M.M.; BRANT, L.C.C.; POLANCZYK, C.A.; MALTA, D.C.; BIOLO, A.; NASCIMENTO, B.R.; SOUZA, M.F.M.; LORENZO, A.R.; FAGUNDES JÚNIOR, A.A.P.; SCHAAN, B.D.; CASTILHO, F.M.; CESENA, F.H.Y.; SOARES, G.P.; XAVIER JUNIOR, G.F.; BARRETO FILHO, J.A.S.; PASSAGLIA, L.G.; PINTO FILHO, M.M.; MACHLINE-CARRION, M.J.; BITTENCOURT, M.S.; PONTES NETO, O.M.; VILLELA, P.B.; TEIXEIRA, R.A.; SAMPAIO, R.O.; GAZIANO, T.A.; PEREL, P.; ROTH, G.A.; RIBEIRO, A.L.P. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Arq. Bras. Cardiol**. [online]. 2022, vol. 118, n. 1, [cited 2023-08-10], p.115-373. Disponível em:

<https://abccardiol.org/article/estatistica-cardiovascular-brasil-2021/>. Acesso em: 16 ago.2023.

PUESCHNER, A.; CHATTRANUKULCHAI, P.; HEITNER, J.F.; SHAH, D.J.; HAYES, B.; REHWALD, W.; PARKER, M.A.; KIM, H.W.; JUDD, R.M.; KIM, R.J.; KLEM, I. The Prevalence, Correlates, and Impact on Cardiac Mortality of Right Ventricular Dysfunction in Nonischemic Cardiomyopathy. **JACC: Cardiovascular Imaging**, v. 10, n. 10, Part B, p.1225-1236, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.013>. Acesso em: 17 ago.2023.

Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging, Lang, Roberto M. et al, **Journal of the American Society of Echocardiography**. 2014. Disponível em: <https://asecho.org/wp-content/uploads/2015/04/ChamberQuantification-Portuguese-FINAL.pdf>. Acesso em: 12 Ago.2023.

ROHDE, L.E.P.; MONTERA, M.W.; BOCCHI, E.A.; CLAUSELL, N.O.; ALBUQUERQUE, D.C.; RASSI, S. Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arq. Bras. Cardiol.** v. 111, n. 3, p. 436–539, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20180190>. Acesso em: 15 ago. 2023.

SATO, T.; TSUJINO, I.; OHIRA, H.; OYAMA-MANABE, N.; YAMADA, A.; ITO, Y.M.; GOTO, C.; WATANABE, T.; SAKAUE, S.; NISHIMURA, M. (2012). Validation study on the accuracy of echocardiographic measurements of right ventricular systolic function in pulmonary hypertension. **Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography**, v. 25, n. 3, p. 280–286, Jan.2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.12.012>. Acesso em: 17 Ago. 2023.

SCHNEIDER, M.; ASCHAUER, S.; MASCHERBAUER, J.; RAN, H.; BINDER, C.; LANG, I; GOLIASCH, G.; BINDER, T. Echocardiographic assessment of right ventricular function: current clinical practice. **Int J Cardiovasc Imaging**. v. 35, n. 1, p.49-56, Jan. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1428-8>. Acesso em: 17 ago.2023.

SCHWARTZMANN, P.V.; MARQUES, F.; SIMÕES, M.V. Avaliação e manejo clínico da disfunção de ventrículo direito na insuficiência cardíaca refratária/ Assessment and clinical management of right ventricular dysfunction in advanced heart failure. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, v. 22, n.4, p. 15-24, out.- dez. 2012.

SMOLAREK, D.; GRUCHALA, M.; SOBICZEWSKI, W. Echocardiographic evaluation of right ventricular systolic function: The traditional and innovative approach. **Cardiology journal**, v. 24, n. 5, p. 563–572, mai.2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2017.0051>. Acesso em: 18 ago. 2023.

TELLO, K.; WAN, J.; DALMER, A.; VANDERPOOL, R.; GHOFRANI, H. A.; NAEIJE,

R.; ROLLER, F.; MOHAJERANI, E.; SEEGER, W.; HERBERG, U.; SOMMER, N.; GALL, H.; RICHTER, M. J. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. **Circulation. Cardiovascular imaging**, v. 12, n. 9, e009047, set. 2019. Acesso em: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047>. Disponível em: 18 Ago. 2023.

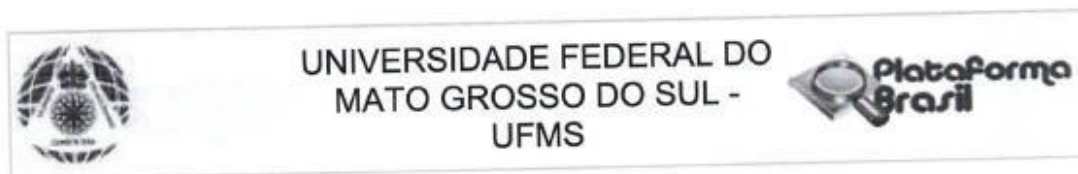
TORII, Y.; KUSUNOSE, K.; YAMADA, H.; NISHIO, S.; HIRATA, Y.; AMANO, R.; YAMAO, M.; BANDO, M.; HAYASHI, S.; SATA, M. Comparison of tricuspid annular plane systolic excursion in patients with atrial fibrillation versus sinus rhythm. **Am J Cardiol**. v.117, n. 2, p. 226-232, jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.035>. Acesso em: 19 Ago. 2023.

WEBER, T.R.; DA SILVA, R.L.; COSSUL, S.; ALVES, M.S.L.; LEE, S.V.S.; MARQUES, J.L.B. Avaliação ecocardiográfica na diabetes mellitus tipo 1. **Revista Portuguesa de Cardiologia**. v. 40, n.10, p. 757-765, out. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.11.012>. Acesso em: 20 ago. 2023.

WELLS, R.H.C.; BAY-NIELSEN, H.; BRAUN, R.; ISRAEL, R.A.; LAURENTI, R.; MAGUIN, P.; TAYLOR, E. **CID-10: classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde**. 2011 ;[citado 2023 ago. 10]

WRITING GROUP MEMBERS, MOZAFFARIAN, D.; BENJAMIN, E. J.; GO, A. S.; ARNETT, D. K.; BLAHA, M. J.; CUSHMAN, M.; DAS, S. R.; DE FERRANTI, S.; DESPRÉS, J. P.; FULLERTON, H. J.; HOWARD, V. J.; HUFFMAN, M. D.; ISASI, C. R.; JIMÉNEZ, M. C.; JUDD, S. E.; KISSELA, B. M.; LICHTMAN, J. H.; LISABETH, L.D.; LIU, Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, v. 133, n. 4, e38–e360, 2016.

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo Rosa dos ventos

Pesquisador: Delcio Gonçalves da Silva Junior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 25756919.9.2017.0021

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Acre- UFAC

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.555.928

Apresentação do Projeto:

A Insuficiência cardíaca é uma síndrome clínica de alta prevalência e significativo impacto no Brasil. Ela é responsável por um grande número de hospitalizações, altas taxas de mortalidade e apresenta variações etiológicas e clínicas, que podem sofrer interferência de características regionais, como fatores socioeconômicos, geodemográficas e culturais. Assim, este estudo almeja analisar as diferenças regionais nas características clínico- demográficas e no tratamento da IC no Brasil. Para tanto, será feito um seguimento de 12 meses para avaliar a apresentação, as comorbidades e os tratamentos existentes entre os cerca de 5000 pacientes inclusos, nos diferentes centros, buscando discrepâncias regionais que possam embasar futuras políticas públicas de saúde ajustadas para as diferenças e peculiaridades de cada região do Brasil.

Trata-se de um registro observacional longitudinal multicêntrico, no qual serão descritas e analisadas as características clínicas e o tratamento da insuficiência cardíaca crônica no Brasil, com inclusão e seguimento de aproximadamente 5000 pacientes em acompanhamento ambulatorial em cerca de 50 centros participantes.

Os pacientes serão abordados no ambulatório no qual são acompanhados, em um centros participantes, no respectivo horário de atendimento.

Todo o exame clínico será realizado pelo médico responsável, e as informações supracitas serão registradas através de um questionário eletrônico pelo pesquisador (acadêmico de medicina e

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros 2 Prédio das Pró-Reitorias 2 Hércules Maymone 2 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.555.928

membro da equipe de pesquisa) que acompanhará a consulta.

Objetivo da Pesquisa:

Primário:

Analisar as diferenças regionais nas características clínicas e no tratamento da insuficiência cardíaca crônica no Brasil.

Secundário:

- Descrever as características clínico-demográficas dos pacientes com IC no Brasil.
- Identificar a adequação do tratamento tanto em classe de drogas quanto em dose dos medicamentos conforme a terapia medicamentosa guiada por diretriz (GDMT).
- Avaliar a ocorrência de morte e hospitalização por insuficiência cardíaca.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o pesquisador:

"Riscos: Ainda na abordagem dos potenciais participantes, há possibilidade de comprometer a autonomia dos mesmos, de modo que este se sintam obrigados a participar do estudo. Entretanto, para minimizar este risco, será sempre enfatizado o direito de recusa, sem prejuízos no seguimento na instituição, além de que o convite será feito apenas pelos pesquisadores (nunca pelo médico). Assim também, será estimulada a leitura minuciosa do TCLE com facultativa opção de levá-lo para ler em casa e responder na próxima consulta. Por envolver entrevista direta com os participantes, há possibilidade de desconforto pela invasão da privacidade ou envolvimento de questões sensíveis a estes (renda, comorbidades, hábitos de vida). Contudo, será enfatizado o direito de não responder alguma(s) pergunta(s). Além disso, será oferecido um local confortável e privativo para a realização da entrevista e os pesquisadores atentarão para os sinais, verbais ou não, de desconforto, presando sempre por assegurar o bem-estar do paciente, bem como do respeito aos seus valores culturais, morais, religiosos e de seus hábitos e costumes. Além disso, há risco de divulgação dessas informações, podendo acarretar prejuízos físicos, psicoemocionais, econômicos, de prestígio social, autoestima e/ou estigmatização. Para evitá-los ou minimizá-los, serão adotadas as seguintes medidas: serão coletadas apenas as informações necessárias para a realização do estudo, utilizando-as somente para este fim; Será adotado um questionário de avaliação sigiloso, ligado a uma plataforma (RedCap) privada, sem identificação; Apenas um grupo restrito terá acesso aos dados, através senha e perfis específicos, com funcionalidades distintas (o acesso

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros 2 Prédio das Pró-Reitorias 2 Hércules Maymone 2 1º andar
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.555.928

integral será apenas dos coordenadores); Todos os pesquisadores assinarão o termo de confidencialidade dos dados e serão informados do compromisso ético e legal com o mesmo; Será proibido comentar sobre quaisquer informações obtidas nas coletas, mantendo o anonimato dos participantes (sem referir nomes, apenas a situação). Por envolver muitos centros, serão utilizadas medidas adicionais para garantir o cumprimento das normas em todos os centros: o centro coordenador, através do comitê diretivo, estabelecerá um Manual de Recrutamento e Arrolamento (MRA), o qual será enviado a todos os centros e cujo cumprimento será requisito para a participação e publicação no estudo; Cada centro participante terá um coordenador, que será responsável pelo cumprimento das normas éticas e seguimento do MRA no centro do qual é responsável; Serão enviados relatórios trimestrais assinado pelo coordenador e pelo responsável da instituição de coleta; O TCLE terá o contato do Centro coordenador e seu comitê diretivo, para que possam contactá-los, caso se sintam lesados de alguma forma devido à participação no estudo; Serão realizados treinamentos onlines, um inicial, e outros trimestrais ao longo do estudo, com objetivo de reforçar a aplicação do MRA, assim como de abordar novas questões percebidas durante a coleta, para que possam ser tomadas medidas éticas adequadas. Assim também, por ser um estudo longitudinal, será enfatizado aos participantes o direito de deixar o estudo à qualquer momento, e os outros dois contatos (em 6 e 12 meses após a inclusão) serão realizados sob nova solicitação e agendados de acordo com a conveniência do participante. Cabe aqui ressaltar que a coleta presencial será realizada no momento em que o paciente já estaria na instituição, sem adiantar sua chegada, ou postergar sua saída da mesma, ou acrescentar-lhe custos com deslocamento. Por fim, será assegurado, em todos os centros, o ressarcimento dos gastos dos participantes e/ou de seus acompanhantes, bem como a indenização dos participantes em caso de danos relacionados à participação no estudo, ainda que previstos no TCLE. Benefícios: Ainda que não hajam benefícios diretos imediatos aos participantes, em nível social, os resultados podem ser relevantes a longo prazo e contribuir para a otimização da abordagem da IC à nível regional, beneficiando os portadores da doença, incluindo os próprios pacientes do estudo. O estudo pretende realizar a avaliação das características clínicas e do tratamento da doença, bem como a identificação de suas peculiares nas diferentes regiões brasileiras, isso pode servir de direcionamento para uma abordagem individualizada e assertiva em cada uma delas. Esse conhecimento pode servir de embasamento para elaboração de políticas de saúde pública voltadas para esse grupo (portadores de IC), que visem minimizar as disparidades identificadas. Isso pode contribuir para que o manejo dessa síndrome seja feito com mais eficiência e equidade, podendo assim aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida desses pacientes*.

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros 2 Prédio das Pró-Reitorias 2 Hércules Maymon 2 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.555.928

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O protocolo de pesquisa atende integralmente as normas da Resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram atendidas todas as solicitações de alteração feitas na primeira relatoria do projeto visando adequá-lo às normas da Resolução CNS n. 466/2012, a saber:

- foi inserido um membro da equipe na Plataforma Brasil, responsável pela coleta de dados;
- foi retirado do instrumento de coleta de dados o campo para preencher com o nome do participante;
- No TCLE: foi retirada logomarca da UFMS e a titulação dos pesquisadores e foi inserido no TCLE destinado a analfabetos a assinatura datiloscópica;
- foi atualizado o cronograma de atividades prevendo início da coleta de dados para março de 2021.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Colegiado do Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da UFMS emite parecer de aprovação para o protocolo de pesquisa considerando adequação às normas da Resolução CNS n. 466/2012.

Considerações Finais a critério do CEP:

CONFIRA AS ATUALIZAÇÕES DISPONÍVEIS NA PÁGINA DO CEP/UFMS

1) Regimento Interno do CEP/UFMS

Disponível em: <https://cep.ufms.br/novo-regimento-interno/>

2) Calendário de reuniões

Disponível em: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

3) Etapas do trâmite de protocolos no CEP via Plataforma Brasil

Disponível em: <https://cep.ufms.br/etapas-do-tramite-de-protocolos-no-cep-via-plataforma-brasil/>

4) Legislação e outros documentos:

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
UF: MS Município: CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.555.928

Resoluções do CNS.

Norma Operacional nº001/2013.

Portaria nº2.201 do Ministério da Saúde.

Cartas Circulares da Conep.

Resolução COPP/UFMS nº240/2017.

Outros documentos como o manual do pesquisador, manual para download de pareceres, pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica v 1.0, etc.

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/legislacoes-2/>

5) Informações essenciais do projeto detalhado

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-projeto-detalhado/>

6) Informações essenciais – TCLE e TALE

Disponíveis em: <https://cep.ufms.br/informacoes-essenciais-tcle-e-tale/>

- Orientações quanto aos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aos Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) que serão submetidos por meio do Sistema Plataforma Brasil versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os participantes da pesquisa versão 2.0.

- Modelo de TCLE para os responsáveis pelos participantes da pesquisa menores de idade e/ou legalmente incapazes versão 2.0.

7) Biobancos e Biorrepositórios para armazenamento de material biológico humano

Disponível em: <https://cep.ufms.br/biobancos-e-biorrepositorios-para-material-biologico-humano/>

8) Relato de caso ou projeto de relato de caso?

Disponível em: <https://cep.ufms.br/662-2/>

9) Cartilha dos direitos dos participantes de pesquisa

Disponível em: <https://cep.ufms.br/cartilha-dos-direitos-dos-participantes-de-pesquisa/>

10) Tramitação de eventos adversos

Disponível em: <https://cep.ufms.br/tramitacao-de-eventos-adversos-no-sistema-cep-conep/>

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros e Prédio das Pró-Reitorias e Hércules Maymone e 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.555.928

ordenação deste. A carta resposta deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

SE O PROTOCOLO DE PESQUISA ESTIVER NÃO APROVADO, CONSIDERAR:

Informamos ao pesquisador responsável, caso necessário entrar com recurso diante do Parecer Consubstanciado recebido, que ele pode encaminhar documento de recurso contendo respostas ao parecer, com a devida argumentação e fundamentação, em até 30 dias a contar a partir da data de emissão deste parecer. O documento, que pode ser no formato de uma carta resposta, deve contemplar cada uma das pendências ou itens apontados no parecer, obedecendo a ordenação deste. O documento (CARTA RESPOSTA) deve permitir o uso correto dos recursos "copiar" e "colar" em qualquer palavra ou trecho do texto do projeto, isto é, não deve sofrer alteração ao ser "colado".

Para que os protocolos de pesquisa sejam apreciados nas reuniões definidas no Calendário, o pesquisador responsável deverá realizar a submissão com, no mínimo, 15 dias de antecedência. Observamos que os protocolos submetidos com antecedência inferior a 15 dias serão apreciados na reunião posterior. Confira o calendário de reuniões de 2020, disponível no link: <https://cep.ufms.br/calendario-de-reunioes-do-cep-2021/>

EM CASO DE APROVAÇÃO, CONSIDERAR:

É de responsabilidade do pesquisador submeter ao CEP semestralmente o relatório de atividades desenvolvidas no projeto e, se for o caso, comunicar ao CEP a ocorrência de eventos adversos graves esperados ou não esperados. Também, ao término da realização da pesquisa, o pesquisador deve submeter ao CEP o relatório final da pesquisa. Os relatórios devem ser submetidos através da Plataforma Brasil, utilizando-se da ferramenta de NOTIFICAÇÃO.

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros ˆ Prédio das Pró-Reitorias ˆ Hércules Maymone ˆ 1º andar
Bairro: Pioneiros **CEP:** 70.070-900
UF: MS **Município:** CAMPO GRANDE
Telefone: (67)3345-7187 **Fax:** (67)3345-7187 **E-mail:** cepconeppropp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.555.928

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1532620.pdf	11/01/2021 17:12:41		Aceito
Outros	Instrumento_coleta_ERV.docx	11/01/2021 17:12:04	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_analfabetos_rosa_dos_ventos_humap_ufms_retificado.docx	11/01/2021 17:10:56	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_rosadosventos_humap_ufms_retificado.docx	11/01/2021 17:10:41	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	recurso_rosa_dos_ventos.pdf	11/01/2021 15:37:22	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_rosa_dos_ventosassinada_humap_ufms.pdf	09/11/2020 10:46:19	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_rosadosventos_humap_ufms.docx	30/10/2020 11:32:10	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_analfabetos_rosa_dos_ventos_humap_ufms.docx	30/10/2020 11:31:57	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Outros	carta_de_anuencia_rosa_dos_ventos.pdf	30/10/2020 11:29:53	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Orçamento	Orçamento_do_Estudo.docx	29/10/2020 17:09:16	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Outros	termocompromissoprontuarios_rosadosventos.pdf	29/10/2020 16:34:16	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Outros	termobancodedados_rosadosventos.pdf	29/10/2020 16:33:42	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	declaracaomaterialbiologico_rosadosventos.pdf	29/10/2020 16:32:25	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Outros	declaracao_orcamentaria_rosa_dos_ventos.pdf	29/10/2020 16:32:00	Delcio Gonçalves da Silva Junior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ERV_ProjetoDetalhadoAlterado_05mar2020.pdf	05/03/2020 23:48:02	Odilson Marcos Silvestre	Aceito
Outros	Expediente_Resposta_Parecer.pdf	17/01/2020 23:26:46	Odilson Marcos Silvestre	Aceito

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros, Prédio das Pró-Reitorias, Hércules Maymone, 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MATO GROSSO DO SUL -
UFMS



Continuação do Parecer: 4.555.928

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Analfabetos.pdf	07/11/2019 18:12:36	Odilson Marcos Silvestre	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	07/11/2019 18:12:21	Odilson Marcos Silvestre	Aceito
Outros	Instrumento_coleta_ERV.pdf	07/11/2019 18:11:58	Odilson Marcos Silvestre	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPO GRANDE, 24 de Fevereiro de 2021

Assinado por:

Juliana Dias Reis Pessalacia
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Costa e Silva, s/nº - Pioneiros 2 Prédio das Pró-Reitorias 2 Hércules Maymon e 2 1º andar
 Bairro: Pioneiros CEP: 70.070-900
 UF: MS Município: CAMPO GRANDE
 Telefone: (67)3345-7187 Fax: (67)3345-7187 E-mail: cepconep.propp@ufms.br

CAPÍTULO 1 – ARTIGO PUBLICADO

Revista Frontiers in Nutrition



Polyphenols and ω -3 PUFAs: Beneficial Outcomes to Obesity and Its Related Metabolic Diseases

Thais Keiko Siroma^{1†}, David Johane Machate^{2,3†}, Verônica Assalin Zorgetto-Pinheiro^{1†}, Priscila Silva Figueiredo¹, Gabriela Marcelino¹, Priscila Aiko Hiane¹, Danielle Bogo¹, Arnildo Pott⁴, Elenir Rose Jardim Cury¹, Rita de Cássia Avellaneda Guimarães¹, Marcelo Luiz Brandão Vilela⁵, Rosângela dos Santos Ferreira⁶ and Valter Aragão do Nascimento^{1,2*}

¹ Graduate Program in Health and Development in the Central-West Region, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, ² Spectroscopy and Bioinformatics Applied Biodiversity and Health - GEBABS, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, ³ Graduate Program in Materials Science, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, ⁴ Graduate Program in Biotechnology and Biodiversity in the Central-West Region, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, ⁵ Medical School, Federal University of Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Brazil, ⁶ Graduate Program in Biotechnology, S-Inova Biotech, Catholic University Dom Bosco-UCDB, Campo Grande, Brazil

OPEN ACCESS

Edited by:
Zhaojun Wei,

Hefei University of Technology, China

Reviewed by:

Xiujie Jiang,
Heilongjiang Bayi Agricultural
University, China
Ruijie Liu,
Jiangnan University, China

*Correspondence:

Valter Aragão do Nascimento
aragao60@hotmail.com

[†]These authors have contributed
equally to this work and share first
authorship

Specialty section:

This article was submitted to
Nutrition and Food Science
Technology,
a section of the journal
Frontiers in Nutrition

Received: 18 October 2021

Accepted: 29 November 2021

Published: 17 January 2022

Citation:

Siroma TK, Machate DJ, Zorgetto-Pinheiro VA, Figueiredo PS, Marcelino G, Hiane PA, Bogo D, Pott A, Cury ERJ, Guimarães RdCA, Vilela MLB, Ferreira RdS and Nascimento VAd (2022) Polyphenols and ω -3 PUFAs: Beneficial Outcomes to Obesity and Its Related Metabolic Diseases. *Front. Nutr.* 8:781622. doi: 10.3389/fnut.2021.781622

Obesity is associated with the leading causes of death in the worldwide. On the other hand, the intake of vegetables, fruits and fish is related to the reduction of obesity and other metabolic syndromes. This review aims to highlight the role of ingestion of polyphenols and omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) in reducing obesity and related metabolic diseases (RMDs). The consumption of vegetables, fish and by-products rich in polyphenols and α -linolenic acid (ALA), as well as oils rich in eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) are associated with a decrease in obesity and its RMDs in consumers. Furthermore, we discussed the adequate amount of extracts, powder, polyphenols, ω -3 PUFAs administrated in animal models and human subjects, and the relevant outcomes obtained. Thus, we appeal to the research institutions and departments of the Ministries of Health in each country to develop a food education joint project to help schools, businesses and families with the aim of reducing obesity and other metabolic diseases.

Keywords: vegetable foodstuffs, fish foodstuff, metabolic diseases, α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid

INTRODUCTION

Obesity is an abnormal accumulation of fat in cells that interferes with the maintenance of an individual's health. It is a chronic disease characterized by lower amounts of energy expenditure than ingestion, leading to body weight gain over time due to excessive increase in adipose tissue mass (1), triggering pro-inflammatory agents (2). Furthermore, obesity is linked with several diseases such as insulin resistance, systematic inflammation, diabetes mellitus (DM), hypertension, coronary heart diseases (CHD), adipocyte hypertrophy, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and others (3, 4). Weight can be calculated from the mathematical formula of the body mass index (BMI = mass/height \times height), being considered overweight that can progress to obesity when BMI ≥ 25 and ≥ 30 kg/m² (1, 2). In the adult population, the occurrence of obesity and overweight

is 39 and 50%, and it is mainly explained by the easy access to high-calorie foods (fast food) and sedentary lifestyle (5).

Systemic complications in obese patients are associated with increased abdominal fat, severe organ and tissue failure due to an increased pro-inflammatory cytokine storm, lipopolysaccharide and oxidative stress conditions (6). In addition, several studies have reported a decrease in obesity and its RMDs due to consumption of vegetables (leaves, seeds, nuts, fruits, vegetable oils, by-products) and fish (mainly marine fish, oils, by-products) rich in polyphenols and ω -3 PUFAs: ALA, EPA, and DHA (7–13). Furthermore, obesity and its RMDs lowering can be explained by consequence of synergistic actions of polyphenols and ω -3 PUFAs improving several metabolic health pathways (14, 15). Due to the synergistic actions of the polyphenols and ω -3 PUFAs, some products that are found, like fish and vegetables, and their by-products can potentially improve and control obesity and its RMDs as anti-glucose tolerance, anti-oxidative, anti-atherosclerosis, anti-inflammation, anti-weight gain, hepato-protective, vascular-protective, cardiovascular-protective, anti-hypertension, anti-diabetic effects, thus improving the human health (13, 16–21). The beneficial effects of foods that contain polyphenols, ALA, EPA and DHA in their composition are summarized in **Figure 1**.

However, despite the reported benefit of polyphenols and ω -3 PUFAs reported, obesity and its RMDs high incidence can be correlated with inadequate food intake

(22), the lower cost of unhealthy food acquisition (23) and cultural behaviors barriers (24) allied to unfavorable educational programs impact negatively on healthy food acquisition (25).

In this review, we aimed to emphasize the benefit of polyphenols and ω -3 PUFAs regular intake and their sources and to propose joint actions allied to consumer's behavior change for reducing obesity and its RMDs (systematic inflammation, cardiovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus, high insulin level, metabolic syndrome, and others).

THE MAIN POLYPHENOLS SOURCES

Vegetables, fruits, seeds, almonds, and cereals are widely known in diets and supplementations for their enormous benefits on health improving, preventing, and reducing obesity and its RMDs (9, 13). Health benefits are associated with the effect of bioactive substances, mainly represented by compounds with antioxidant action that are responsible for functions such as the half-life of products and their by-products (residue products as peel, pulp and seed) (12, 16, 26–30). The main polyphenol substances occurs in leaves, flowers, roots, bulbs, and rhizomes of several wild edible plants (31, 32). In addition, polyphenol is present in fruits as apple, grapes, pear, cherries, berries, coffee, cereals and chocolate (33), citrus, mangoes, garlic, onions (34), tomatoes, potatoes, carrots, leaves (tea), and vegetables (broccoli, cabbages, pumpkin, spinach, and lettuce). In addition, these plants (35)

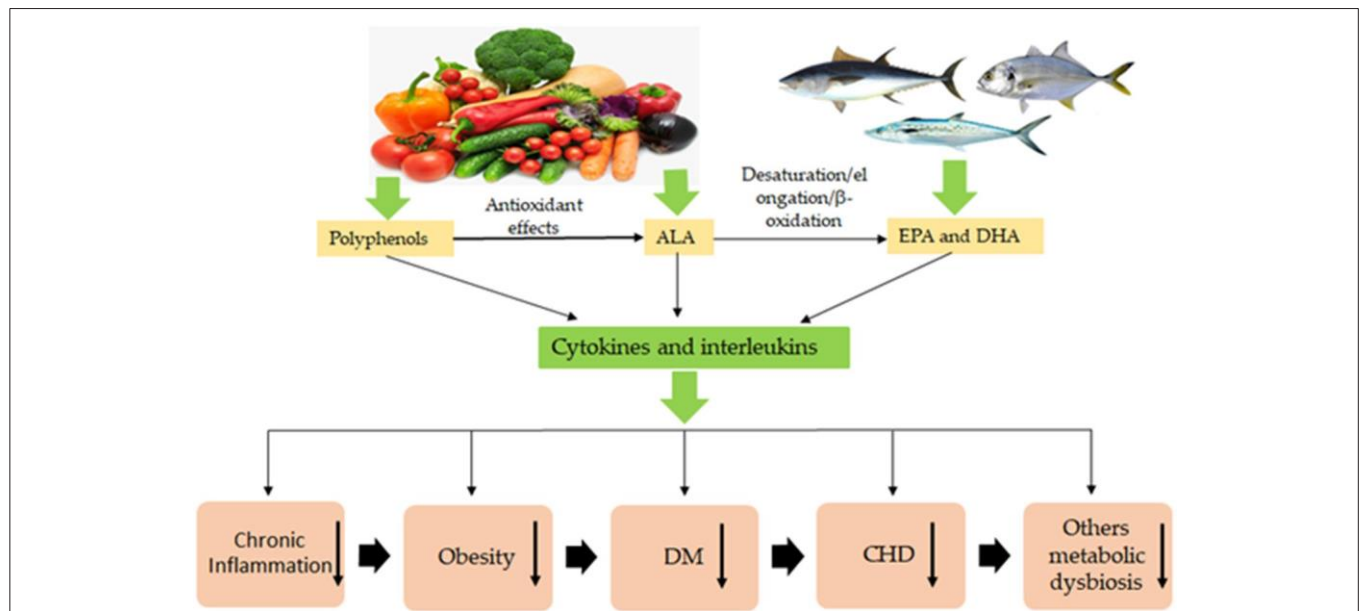


FIGURE 1 | Overview of polyphenols, α -linolenic (ALA), eicosapentaenoic (EPA), and docosahexaenoic acids (DHA) natural sources. The polyphenol compounds obtained from vegetables are active natural antioxidants, which slow up or reduce the high speed of degradation of ALA, EPA, and DHA, quenching singlet oxygen and reacting or eliminating the free radicals, prolong the half-life of these acids during their storing and confection of food. The ingestion of polyphenols, ALA, EPA, and DHA in natural conditions prevent obesity and its related metabolic diseases, including these presented in the scheme. However, the benefit does not occur when polyphenols, ALA, EPA, and DHA are denaturated during the extraction process, storage, and food confection. Through the biosynthesis processes with the actions of enzymes, ALA is converted to EPA and DHA. The synergistic effects of polyphenols, EPA and DHA in the body promote health with preventing and reducing obesity and its related diseases for the consumers. ↓, significant decrease; DM, diabetes mellitus; CHD, cardiovascular heart diseases.

TABLE 1 | Effects of polyphenols intake on obesity and its related metabolic diseases outcomes in animal model.

Vegetable/fruit	Host	Diet	Main outcomes
<i>Camellia sinensis</i> (Tea)	Mice ICR (7 weeks old) male obese (39)	Six leaf drinking tea types: green, black, yellow, white, oolong and post-fermented (13–15 g/kg/day) for 9 weeks	Body weight ↓ White fat ↓ Hepatic steatosis ↓ Obesity effects ↓ Anti-inflammatory ↑ IL-6 ↓ iNOS ↓
<i>Vitis vinifera</i> (Grape)	Mice C57BL/6J (12 weeks old) obese (40)	Grape powder (23 g/kg/day) for 18 weeks	Inflammation ↓ Adipocyte tissue ↓
	Wistar rats (5 weeks old) male obese (41)	Grape powder extract (150 mg/kg/day) for 18 weeks	Inflammation ↓ Glucose tolerance ↓
	Wistar rats albino male diabetic (42)	Grape seed proanthocyanidin extract (25 mg/kg body weight/day) for 3 weeks	Adipocyte number ↑ Body weight ↔ Adipose tissue ↔ Adipocyte size ↓
<i>Bactris setosa</i> (Tucum) and <i>Vitex cymosa</i> (Tarumã)	Mice C57BL/6J (5 weeks old) male diabetic (43)	Extract (100 mg/kg/day) for 8 weeks	Blood glucose ↓ Cholesterol ↓ Inflammation ↓ Hyperglycemia ↓ DM ↓
			Obesity ↓ Insulin resistant ↓ Hyperinsulinemia ↓
<i>Adansonia digitata</i> (Baobab)	Wistar albino rats (8 weeks old) diabetic (44)	Extract (200 and 400 mg/kg/day) for 6 weeks	HDL-c ↔ Adipose tissue ↓ Diabetic ↓
<i>Olea europaea</i> (Olive)	Wistar Kyoto rats (8 weeks old) hypertensive (45)	EVOO (759 mg/kg/day) for 10 weeks	Blood pressure ↓ Cardiac hypertrophy ↓ AEF ↑ TC ↓
	Mice C57BL/6J (5 weeks old) male diabetic (46)	EVOO (447 mg/L/day) for 24 weeks	Pro-inflammatory ↔ Pro-inflammatory ↔ β-cell apoptosis ↓ β-cell number ↑ Insulin resistance ↑ Islet glucose ↑ Glucose homeostasis ↑
<i>Curcuma longa</i> (Turmeric)	Mice C57BL/6J (3–5 weeks old) male obese—diabetes (47)	Extract (0.03 mg/kg/day) for 6 weeks	Adiponectin ↑ HNF-κB ↓ Inflammation ↓ Obesity ↓
<i>Solanum lycopersicum</i> (Tomato)	Mice C57BL/6N (4 weeks old) male obese (48)	Vinegar beverage (14 mL/kg/day) for 6 weeks	Obesity ↓ Insulin resistance ↓
<i>Euterpe oleracea</i> (Açaí)	Mice C57BL/6 (4 weeks old) male obese (49)	Seed extract (300 mg/kg/day) for 12 weeks	Obesity ↓ Adipose tissue ↓ NAFLD ↓ Cholesterol ↓
<i>Coffea arabica</i> (Coffee)	Wistar rats (8–9 week old) male obese (50)	Coffee extract (5 mg/kg/day) for 8 weeks	Obesity ↑ Cardiovascular ↓ Hepatic dysfunction ↓ Hypertension ↓
<i>Malus domestica</i> (Apple)	Wistar rats male obese (51)	Apple polyphenols (146 mg/kg) for 8 weeks	Adipose tissue ↓ Glucose tolerance ↓ Obesity ↓ Fatty acid oxidation ↑ Leptin level ↓

(Continued)

TABLE 1 | Continued

Vegetable/fruit	Host	Diet	Main outcomes
<i>Tamarindus indica</i> (Tamarind)	Sprague-Dawley rats (12 weeks old) male obese (52)	Tamarind fruit extract (50 mg/kg/day) for 10 weeks	Obesity ↓ Leptin ↓ Antioxidant ↑ Lipid metabolism ↔
<i>Brassica oleracea</i> var. <i>italica</i> (Broccoli)	Wistar rats (6–8 weeks old) male obese (53)	Broccoli extract (14 mg/kg/day) for 10 weeks	Body weight ↓ Adipose tissue ↓ NAFLD ↓

↑, significant increase; ↔, unchanged; ↓, significant decrease; IL-6, interleukin-6; iNOS, inducible nitric oxide synthase; TC, total cholesterol; DM, diabetes mellitus; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; HNF-κB, Hepatic nuclear factor-κB; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; AEF, aortic endothelial function; EVOO, extra virgin olive oil.

are natural sources of anthocyanins and stilbenes (resveratrol and piceatannol) (26), catechin, quercetin, kaempferol (27), umbelliferone, epicatechin, phenolic acids (gallic, ellagic, chlorogenic, caffeic, and coumaric) (34), hydroxytyrosol, tyrosol (35), curcumin, rutin, chrysin (36), myricetin, isorhamnetin, hesperidin, narirutin, naringin, apigenin, luteolin, pelargonidin, cyanidin, delphinidin, genistein, daidzein (37), ellagitannins, and others (38). The effects of vegetables, fruits and polyphenols on obesity and its RMDs in animal models are summarized in **Table 1**.

Several studies have been reported on obesity and its RMDs lowering using different extracts from leaves, flowers, fruits, seeds, rhizome, powder, and EVOO obtained from wild and cultivated plants regularly administrated at 3 mg/kg/day to 23 g/kg/day for 3–24 weeks to animal models (**Table 1**). Controversially, other studies using dairy dose administrated from the green tea polyphenols (10–29 mg/kg), catechin (200 and 400 mg/kg) (54), caffeic acid, quercetin (2 or 4%) (55), and proanthocyanin grape seed extract (4 g/kg/2 weeks) (56), reported liver, kidney and gastrointestinal toxicity, which can evolve to inflammation or death, due to high reactive oxygen species and oxidative stress formation. In addition, some studies with humans administered polyphenols showed the same results that can be explained by genetic effects, ethnicity, gender, eating habits, length of time, lifestyle, and others (57). Therefore, the reported high health benefits of regular consumption of polyphenol-rich plants and vegetables are widely recommended to prevent, control and reduce obesity and RMDs in humans and animals (57). Likewise, the health benefit for humans with obesity, that administered vegetables, fruits and polyphenols for 4–12 weeks are summarized in **Table 2**.

THE MAIN ω -3 PUFAs SOURCES

The main sources of ω -3 PUFAs, including ALA, EPA and DHA are green leafy vegetables, seaweed, seeds, nuts, vegetable oils, fish and fish oils (68–77). The vegetable and fish origin ω -3 PUFAs are summarized in **Table 3**.

ALA is abundantly obtained in vegetable foodstuff and microalgae (7–94%) followed by vegetable oils (6–58%) and freshwater fish (1–4%) (69, 70, 73–77). While EPA and DHA

are the majority in fish oil (7–13% and 9–18%), marine fish (3–6% and 13–33%), microalgae (13–31% and 2–14%), macroalgae (3–27% and 1–5%), and fish of freshwater (0.4–3% and 2–9%) (69, 71–74, 76).

The ω -3 PUFAs and ω -6 PUFAs are essential fatty acids (cannot be biosynthesized by the mammalian body, including humans) are required from the diet (78, 79). In the human body, through to physiology mechanism reactions, which ALA is converted to long chain PUFAs (LC-PUFAs, fatty acids \leq C20) and very-long-chain fatty acids (VLCFAs, fatty acids \geq C22) (78, 79), which the ALA converted rate to EPA and DHA is 5–8% (80). The biosynthetic process of VLCFAs production, starting by ALA from the diet to the bloodstream is illustrated in **Figure 2**.

When consumed and going through several physiological reactions in the body, EPA and DHA present positive effects such as anti-inflammation, vasodilation, bronchodilation and antiplatelet aggregation (78). Beyond, both acids are correlated with cyclooxygenase, prostacyclin, thromboxane, leukotrienes, lipoxins, and resolvins, which play a crucial role in several beneficial physiologic actions (78, 79, 81). The consumption of an ω -3 PUFAs-rich balanced diet, including ALA, EPA, and DHA is correlated with health-improving and decreasing and or preventing obesity and its RMDs, such as adipose tissue fat accumulation, insulin resistance, inflammation, hypertension, atherosclerosis, CVD, CHD, and DM (4, 78, 79).

However, due to the presence of double bond in carbon-3 of methyl end (ω -3), including ALA, EPA, and DHA, ω -3 PUFAs family is susceptible to oxidation by light, temperature, metal ions and microorganism degradation during oil extraction and storage by autoxidation reactions (photochemical and photosensitized oxidation) with 4-Hydroxy-2-hexenal production (82, 83). These reactions result in enzymatic oxidation with increase the production of E-series resolvins from EPA, and D-series Resolvins (DHA), prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, epoxy products (84, 85). Besides, the ω -3 PUFAs decrease in amount during food confections by thermal processing, while in inversely proportion occurs the increasing of degradation and hazard oxidized substances that damage cell membranes (86, 87). The oxidation products are higher in fried, followed by roasted, and boiled foods, which present the same proportion of oxidative products when compared to raw food (88, 89).

TABLE 2 | Effects of polyphenols from vegetables and fruits intake on obesity and its related metabolic diseases outcomes in human subjects.

Vegetable/fruit	Host	Diet	Main outcomes
<i>Vitis vinifera</i> (Grape)	Men and women (20–60 years old) obese (58)	Grape powder (4,600 mg/day) for 9 weeks	LDL-c ↓ IL-1β ↑ IL-6 ↓
<i>Vaccinium macrocarpon</i> (Cranberry)	Men and women (30–70 years old) obese (59)	Cranberry extract beverage (450 mL/day) for 8 weeks	Glucose regulation ↑ HDL-c ↑ Serum insulin ↓ CVD ↓ Inflammation ↓
<i>Mangifera indica</i> (Mango)	Women (25–45 years old) obese	Peel powder of mango (1 g/2 × day) for 12 weeks	LDL-c ↓ Triglyceride ↓ HDL-c ↑
<i>Olea europaea</i> (Olive)	Women (27 years old) obese (60)	EVOO (25 mL/day) for 9 weeks	HDL-c ↑ BW ↓ Blood pressure ↓ Inflammation ↓ Oxidative stress ↓ Dyslipidemia ↓
<i>Citrullus lanatus</i> (Watermelon)	Men and women (18–55 years old) obese (61)	Watermelon fruit (2 cups = 152 g/day) for 4 weeks	BW ↓ Blood pressure ↓ CVD ↓ Blood lipid profile ↑ Antioxidant status ↑
<i>Ilex paraguariensis</i> (Yerba mate)	Men and women (35–60 years old) obese (62)	Yerba mate tea (500 mL/2 × day) for 4 weeks	Serum level ↑ HDL-c ↑ Atherosclerotic diseases protection ↑
<i>Lippia citriodora</i> and <i>Hibiscus sabdarifa</i>	Women (36–69 years old) obese (63)	Combination polyphenol extract (500 mg/day) for 8 weeks	BW ↑ Fat metabolism ↑ Adiposity ↑
<i>Citrus sinensis</i> (Orange)	Women (29–43 years old) obese (64)	Orange juice (250 mL/×day) for 12 weeks	Total cholesterol ↓ LDL-c ↓ Inflammation ↓
<i>Fragaria ananassa</i> (Strawberry)	Men and women (20–50 years old) obese (65)	Strawberry powder (2 servings = 160 g/day) for 7 weeks	CVD ↑ Stroke ↑ Diabetes ↑
<i>Cinnamomum verum</i> (Cinnamon)	Men and women (40–50 years old) obese (66)	Cinnamon extract (250 mg/2 × day) for 12 weeks	Diabetes ↑ CVD ↑ Free radical ↑
<i>Helianthus annuus</i> (Sunflower)	Men and women (18–65 years old) obese (67)	Sunflower seed extract (500 mg/day) for 12 weeks	BW ↑ BMI ↑ Cholesterol ↑ Lipid metabolism ↑

↑, significant increase; ↔, unchanged; ↓, significant decrease; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; CVD, cardiovascular disease; WC, waist-circumference; BMI, body mass index; TG, triglyceride; BW, body weight; BG, blood glucose; DM, diabetes mellitus; EVOO, extra virgin olive oil; IL-6, interleukin-6; IL-1β, interleukin-1β.

The frying and roasting food confections release the most oxidative products (4(RS)-4-F4t-NeuroP, 4-Hydroxy-2-hexenal production, and others), which are correlated with obesity, CVD, inflammation, hypertension, and others diseases (82, 83).

Therefore, the application of natural antioxidant compounds such as carotenoids, tocopherols, tocotrienols, phytosterols, phytosterols, and ascorbic acid are recommended due to their symbiotic and synergistic interactions decrease oxidation and thermal degradation, prolonging the shelf life of ω-3 PUFAs during the period of storage (90–92).

DIETARY EPA AND DHA DIETS BENEFITS ON OBESITY AND ITS RMDs

Diets consumption rich in vegetables and fish and their by-products are correlated with reducing obesity and its RDMs effects for presenting ALA, EPA, and DHA in their composition (4, 78, 79), and for animal models are summarizing in **Table 4**.

Obesity and its reduction in RMDs have been reported in animal studies that consumed for 3–20 weeks EPA from vegetable/fruit and cafeteria diets (33 mg/g/day to 1,000 mg/kg/day), EPA mixed with DHA (2–5,300 mg/g and 3–9,400 mg/g/day), ALA (92 g/kg/day), ω-3/ω-6 (1:1), and linoleic acid

TABLE 3 | Contents of n-3 PUFAs and their vegetable and fish sources used in human food.

Source	Food	ω-3 PUFAs (%)			References
		ALA	EPA	DHA	
Vegetable	<i>Moringa oleifera</i> (flower, pod, leaf)	18.8–54.3	0	0	(68)
	<i>Brassica</i> spp.	7.0–20.0	0	0	(69)
	<i>Lactuca sativa</i> (baby-leaf)	44.0–55.0	0	0	(77)
	<i>Solanum</i> spp. (leaf)	50.0–54.0	0	0	(70)
	Flax and chia seed	22.8	0	0	(69)
Vegetable oil	<i>Linum usitatissimum</i> (seed)	53.0–58.3	0	0	(69)
	<i>Brassica</i> spp. (seed)	6.8–20.2	0	0	(69, 75)
	<i>Glycine max</i> (seed)	6.0–15.9	0	0	(69)
Macroalgae	<i>Phaeophyta</i> spp.	0	6.6–14.4	0.8–1.5	(71)
	<i>Rhodophyta</i> spp.	0	2.9–27.3	4.9	(71)
Microalgae	<i>Chroomonas mesostigmatica</i>	60.3	30.5	1.7	(72)
	<i>Guillardia theta</i>	56.7	14.9	3.0	(72)
	<i>Hemiselmis</i> sp.	53.2	21.2	5.1	(72)
	<i>Proteomonas sulcata</i>	58.5	12.7	12.6	(72)
	<i>Rhodomonas salina</i>	48.8	17.2	11.2	(72)
	<i>Storeatula major</i>	41.9	16.0	10.0	(72)
	<i>Teleaulax</i> spp.	43.3–46.2	23.6–26.0	12.7–14.3	(72)
	<i>Pimelodus</i> spp.	1.3–3.9	0.4–1.3	1.9–8.2	(73)
Fish of freshwater	<i>Ageneiosus brevifilis</i> (Palmito)	0.9	0.7	8.7	(73)
	<i>Aspius aspius</i> (Asp)	2.2	2.6	5.2	(74)
	<i>Barbus barbus</i> (Common brarbel)	3.4	2.9	5.6	(74)
	<i>Acipenser ruthenus</i> (Sterlet)	4.3	2.9	3.8	(74)
	<i>Esox lucius</i> (Northern pike)	2.6	1.6	7.6	(74)
Fish of marine water	<i>Caranx hippos</i> (Crevalle jack)	0	3.1	17.6	(74)
	<i>Thunnus thynnus</i> (AB tuna)	0	4.8	32.5	(76)
	<i>Scomberomorus maculatus</i> (AS mackerel)	0	5.6	12.6	(76)
Fish oil	<i>Sardine pilchardus</i> (sardine)	0	10.1	10.7	(69)
	<i>Brevoortia tyrannus</i> (menhaden)	0	13.2	8.6	(69)
	<i>Salmon</i> spp. (salmon)	0	13.0	18.2	(69)
	<i>Gadus morhua</i> (cod liver)	0	6.9	11.0	(69)

PUFAs, Polyunsaturated fatty acids; ALA, α-linolenic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid.

(LA) plus ALA (2:1) (93, 94, 99, 100, 102–104). These positive effects observed are correlated with ω-3 PUFAs that improve and repair several organs for normal function linked to hepatic organ for better lipogenesis, insulin resistance, lipid homeostasis, adipocytes function, β-oxidation, and increasing leptin and adiponectin production, pro-inflammatory mediators reducing from LA and arachidonic (AA) acids (78, 79, 81). However, some studies reported a discrepancy effect of ω-3 PUFAs to diabetes, cholesterol, plasma glucose (105), overweight and obesity (106), inflammatory cytokines (107), cardiovascular diseases, and others (108). These ω-3 PUFAs fail results can be associated with its preparation, doses quantity, administration duration period, subject target, statistics, and other factors (109, 110). Therefore, ω-3 PUFAs regular consumption is recommended due to numerous studies that demonstrated strong positive effects against several metabolic diseases in animal models and human subjects, as summarized in **Table 5**.

Furthermore, lowering obesity and its RMDs were observed for human subjects daily administered 2 × 2 g of flaxseed powder, as well as in proportion of 4:1 and 2:1 of LA and ALA for 1 and 2 weeks (111, 112), EPA daily dosed 3 × 300 mg or 3 × 600 mg, dose of 1,800 mg during 12 weeks and 5 years (114–116), and doses of EPA and DHA during 8–25 weeks in proportions of 1:1.5, 1.5:1, and 1:4 (117–119).

POLYPHENOLS AND ω-3 PUFAs MECHANISMS ON OBESITY AND ITS RMDs

Increasing of obesity and its RMDs are already observed from childhood to elderly individuals and have become a public health problem in modern society (120, 121). A practical alternative against obesity and its RDMs in humans can be associated

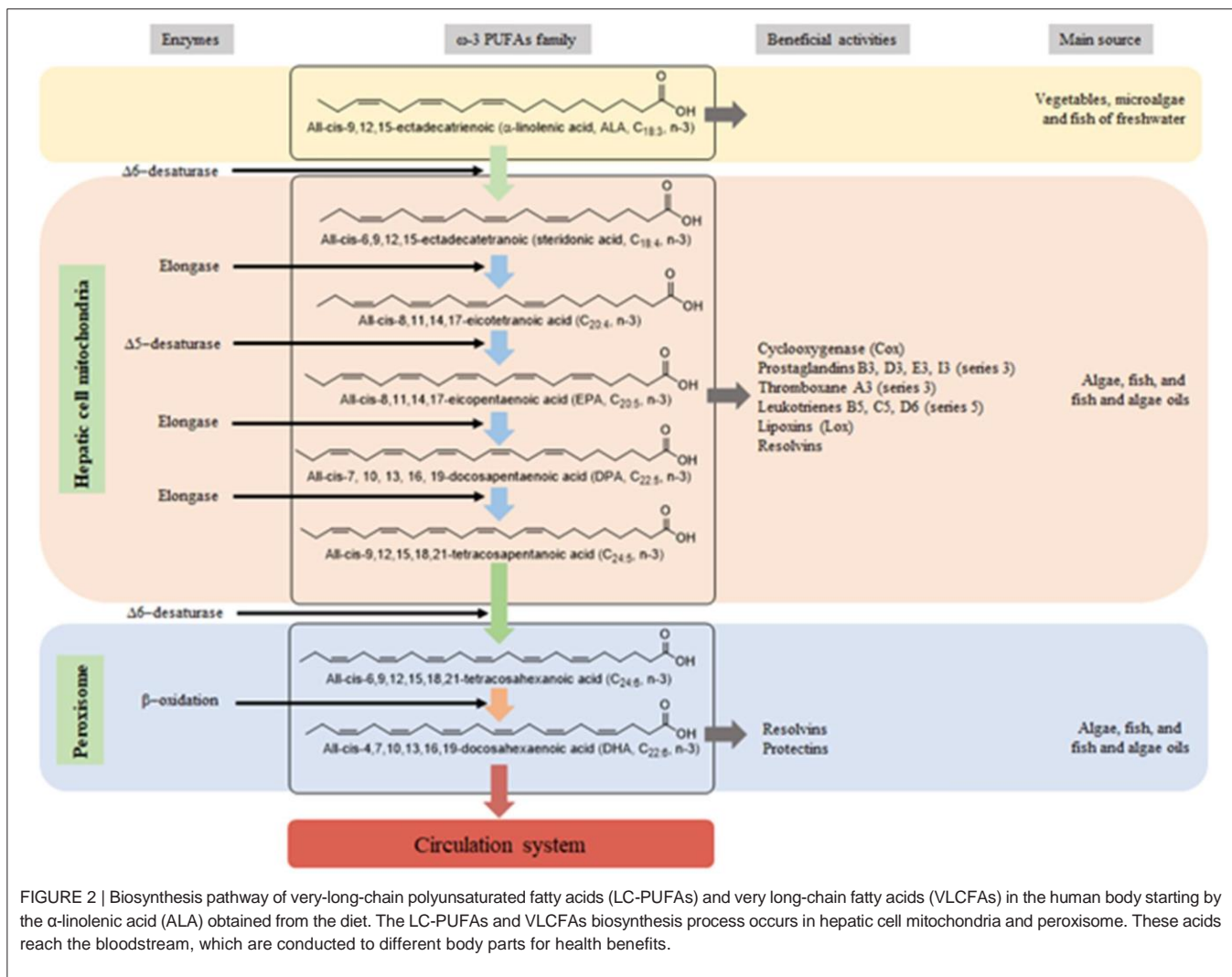


FIGURE 2 | Biosynthesis pathway of very-long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) and very long-chain fatty acids (VLCFAs) in the human body starting by the α-linolenic acid (ALA) obtained from the diet. The LC-PUFAs and VLCFAs biosynthesis process occurs in hepatic cell mitochondria and peroxisome. These acids reach the bloodstream, which are conducted to different body parts for health benefits.

with diet-rich in polyphenols and ω-3 PUFAs in composition, including their by-products (112). In the body, polyphenols and ω-3 PUFAs (DHA and EPA) physiologically act protecting and inhibiting cascade inflammatory reaction processes that can evolve into obesity, diabetes, CVD, hypercholesterolemia, and others metabolic diseases (122, 123). Thus, mechanisms that polyphenols and ω-3 PUFAs are involved in the body, which are crucial to prevent several metabolic diseases, which can be used as adjuvant therapy, are summarized in **Figure 3**.

In the liver, PUFAs are metabolized and converted into prostaglandins (PGE2) and leukotrienes, which reach the inflammation site being converted into lipoxins, resolvins, protectins, and maresins, which will stimulate type 2 macrophages more so than the type 1 kind, leading to the production of anti-inflammatory interleukins (124, 125). Likewise, polyphenols are absorbed in the intestine after being hydrolyzed by intestine enzymes and the host's microbiota (126). Then, the resulting molecules can interact with free radicals and inhibit enzymes involved in the AA pathway, modulating the inflammatory response and blocking the AA

pathway (14). Besides that, endothelial cells are also being stimulated by both products from polyphenols and ω-3 PUFAs metabolization to produce NO and H₂S in the first case, which will aid the resolution of the inflammatory situation and the tissue regeneration, or trigger signaling cascades by interacting with cell membrane receptors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) or blocking p-AKT, NF-κB, and MMP-9 activities (122, 127).

The mechanisms involved in balancing the inflammatory process are the change of the phospholipid fatty acid composition of the cell membrane, inhibition of the NF-κβ activation, thus reducing the expression of pro-inflammatory genes and production of resolving mediators by macrophages (122).

CONSUMER BEHAVIOR CHANGES ON OBESITY AND ITS RMDs

Choosing daily healthy food type intake is the chief component and managed by humans to improve their own and all

TABLE 4 | Effects of EPA and DHA intake on obesity and related metabolic diseases outcomes in animal models.

Host	Diet	Main outcome
Rats Wistar (6 weeks old) overweight male (93)	EPA ethyl ester of cafeteria diets (1,000 mg/kg/day) for 5 weeks	Body weight ↓ Adipose tissue ↓ Inflammation ↓ Insulin resistance ↓
Rats JCR:LA-cp (3 weeks old) obese male (94)	EPA (5,300 mg) + DHA (9,400 mg/kg/day) for 3 weeks;	Body weight ↓ TG ↓ LDL-c ↓ HDL-c ↑
Rats Wistar (8 weeks old) liver triacylglycerol and insulin resistance male (95)	Fish oil: EPA (328 mg) + DHA (440 mg)/kg/day for 4 weeks	Hepatic β-oxidation ↑ Hepatic lipogenesis ↓
Mice C57BL/6J (5 weeks old) metabolic syndrome male (96)	Fish and algal oils EPA + DHA oral administrated for 11 weeks 1. EPA (0.03 mg) + DHA (0.06 mg)/kg/day 2. EPA (0.05 mg) + DHA (0.05 mg)/kg/day 3. EPA (0.06 mg) + DHA (0.03 mg)/kg/day	Body weight ↓ LDL-c ↓ Steatosis ↓ Inflammation ↓ TG ↓ TC ↓
Mice C57BL/KsJ-lepr ^{db} /lepr ^{db} (7 weeks old) obese and DM male (97)	EPA (15 mg) + DHA (8 mg)/g/day for 6 weeks	Adipose tissue ↓
Mice Elovl2 -/- weight gain (98)	Low sucrose + DHA (10,000 mg/kg/day) for 4 weeks	BW ↓
Mice Elovl2 -/- or Wilde-type weight gain (98)	High sucrose + DHA (10,000 mg/kg/day) for 4 weeks	BW ↑
Mice C57BL/6J (6 weeks old) obese male (99)	HFD-EPA (2 mg) + DHA (5 mg)/g/day for 8 weeks	Adipose tissue ↓ Inflammation ↓
Rats Sprague-Dawley (3 weeks old) obese and insulin resistance male (100)	ω-3 + ω-6 PUFAs (83,000 +83,000 mg/kg/day) for 16 weeks	Blood lipid ↓ Body and visceral fat ↓ Glucose tolerance and insulin sensitivity ↑ Pro-inflammatory cytokines ↓
Mice C57BL/6J (3 weeks old) metabolic syndrome male (101)	ALA (92 mg/kg/day) for 10 weeks	Positive hepatic expression ↑ Metabolic parameters ↑ Glycemic parameters ↑
Rats Sprague-Dawley (3 weeks old) inflammation bowel male (102)	LA + ALA (2 g + 1 g/100 g/day) for 12 weeks	Colonic inflammation ↓ Colon length ↑ Pro-inflammatory cytokines ↓ Colon ω-3 PUFAs ↑
Rats Wistar (3 weeks old) metabolic syndrome male (103)	Supplement marine algae <i>Phaeodactylum tricomutum</i> (EPA =33 mg/g/day) for 8 weeks	BW ↓ Fat mass ↓ Inflammation ↓ Insulin resistance ↓ TC ↓ Triacylglycerol ↓ Leptin ↓
Mice C57BL/6J (6 weeks old) hepatic steatosis and metabolic syndrome male (104)	Fruits and vegetable powder mixed (EPA = 340 mg/g) for 20 weeks	Weight body ↓ Hepatic steatosis ↓ Inflammation ↓ Blood and liver ceramides ↓

↑, significant increase; ↓, significant decrease; LA, linoleic acid; ALA, linolenic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; ω-3 PUFAs, omega-3 polyunsaturated fatty acids; HFD, high-fat diet; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; DM, diabetes mellitus; BW, body weight.

family healthy lifestyle (128). Among the several factors of healthy lifestyle or prevalence of obesity and its RMDs can be associated with regular or irregularly and healthy or unhealthy daily food consumed in each meal (22, 129). In addition, it may also be associated with the lower purchase price of unhealthy foods on the market compared with healthy ones, whose edible parts (leaves, peel, flesh, seeds, and others)

are wasted in homes, restaurants and other food enterprises due to their lack of nutritional knowledge (130, 131). In addition, also it is known that refined sugar is often always added to edible vegetables, fruits, natural juices and other by-products and other beverages, which can be associated with obesity, overweight, CVD, and other metabolic diseases prevalence (132).

TABLE 5 | Effects of EPA and DHA intake on obesity and its related metabolic diseases outcomes in human subjects.

Host	Diet	Main outcome
Men and women DM (57–68 years old) (111)	Flaxseed powder ω-3 PUFAs–ALA-rich (5 g/2 × day) for 4 weeks	HDL-c ↑ LDL-c ↓ TC ↓ Triglycerides ↓
Men and women hypercholesterolemic (36–65 years old) (112)	LA (20 or 40 g) + ALA (10 g)/day for 1 week	TC ↓ LDL-c ↓ Triglycerides ↓ CVD risk ↓ Inflammation ↓
Men and women CVD (≥ 30 years old) (113)	EPA (600 g) + DHA (1,500 mg)/day from microalgae <i>Schizochytrium</i> sp. oil for 4 weeks	LDL-c ↑ HDL-c ↑ LDL/HDL ↔ CVD ↔
Men and women obese and DM (≥ 85 years old) (114)	EPA (1,800 mg/day) in capsule for 12 weeks	BMI ↓ Insulin ↓ LDL-c ↓ HDL-c ↓ TC ↓ TG ↓
Men and women major coronary artery disease (mean 62 years old) (115)	EPA (600 mg/3 × day) for 5 years	DM ↓ Hypertension ↓ LDL-c ↓ HDL-c ↓ TG ↓
Men and women hypercholesterolemic ≥ 6.5 mmol/L (≥ 40 years old) (116)	EPA (300 mg/3 × day) capsuled for 5 years	Stroke ↓ LDL-c ↑ HDL-c ↓ TG ↓
Women (8–20 weeks gestation) obese (≥ 27 years old) (117)	EPA (800 mg) + DHA (1,200 mg)/day for 25 weeks	Inflammation ↓
Men and women (28–60 years old) hypertensive and/or diabetic (118)	EPA (300 mg) + DHA (200 mg)/day capsuled for 8 weeks	Inflammation ↔ TC ↔ TG ↓ BG ↓
Women pre-menopausal elevated triglyceride (< 18 or > 40 years old). (119)	Tuna oil DHA (135 mg) + EPA (35 mg)/day for 8 weeks	TG ↓ Blood pressure ↓ HDL-DHA ↑ LDL-DHA ↓ VLDL-TG ↓

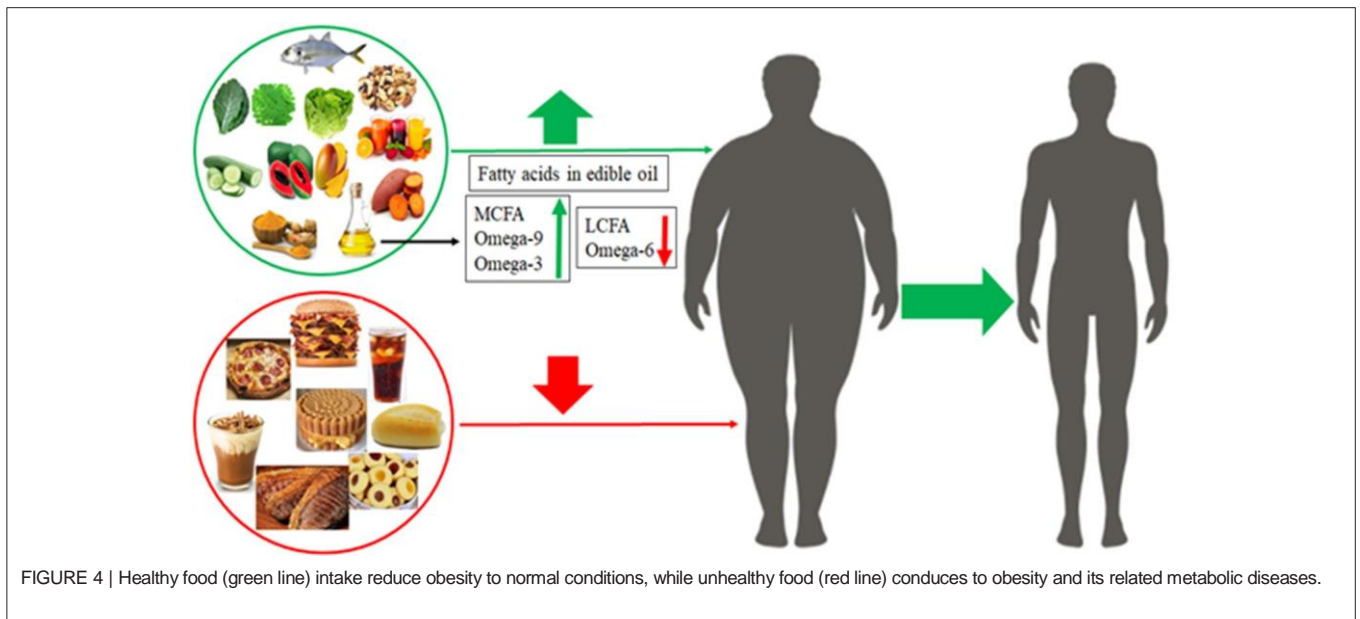
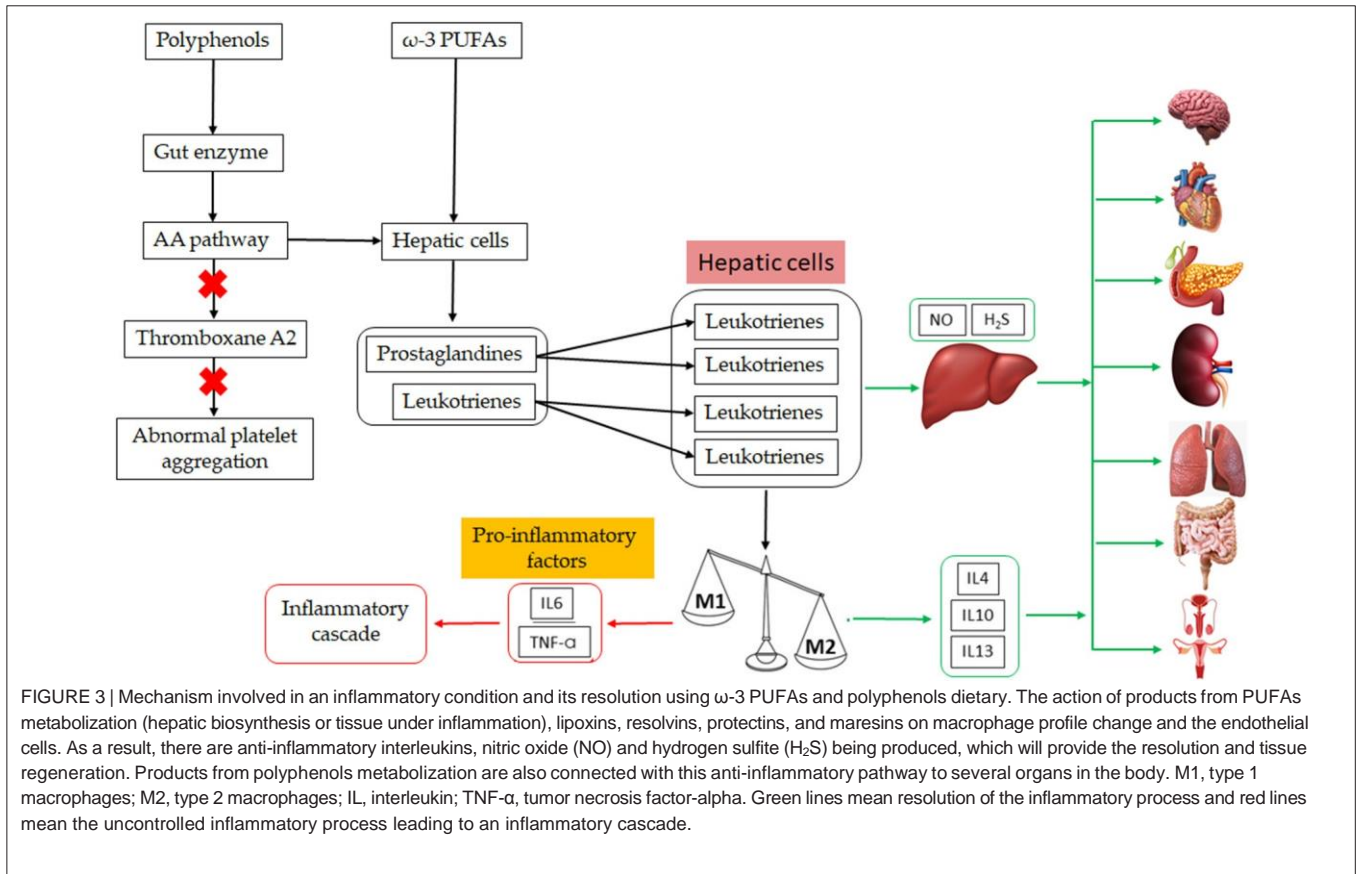
↑, significant increase; ↓, significant decrease; ↔, unchanged; BMI, body mass index; BG, blood glucose; EPA, eicosapentaenoic acid; DHA, docosahexaenoic acid; LDL-c, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; VLDL, very low-density lipoprotein; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; DM, diabetes mellitus; CVD, cardiovascular diseases; ALA, α-linolenic acid; LA, linolenic acid; ω-3 PUFAs, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

Thereby, **Figure 4** summarizes food types that improve healthy life (green line), which oil rich in ω-3 PUFAs, oleic acid and short-chain fatty acid are widely recommended (4). Daily at least 400 mg of natural and/or native fruits and vegetables (133), while weekly 3 × 150 g of fish are recommended (134). Furthermore, fruits, vegetables and fishes are natural sources of macro- and microelements, vitamins, resistant nutrients, free sugars and fibers, which play a crucial role in microbiota balance, satiety, gut health and act as antioxidants in the body, improving and/or impeding obesity and others prevalent metabolic diseases (135–137).

Paradoxically, nowadays, meals rich in vegetables and fruits are associated with poor and traditional peoples, while meat and sweetened ones are associated with rich and modern life (24, 138, 139). The consumption of foods marked by the red

line (**Figure 4**) must be reduced, because they are sweetened and fatted, including long-chain saturated fatty acids (mainly myristic and palmitic acids), ω-6 PUFAs and industrialized trans-fatty acids present high amounts of calories in their composition, which are primarily associated with obesity and its prevalent RDMs (134).

Hence, for human behavior changes, joint activities between Universities, Research Centers, Health Ministries, and others will be legally necessary constitution of Departments that could be responsible by outline joint projects and approaches for health promotion through seminars, and lectures to implement in schools (Primary and Secondary), enterprises and families to promote healthy food cooking, sale, and intake to pave the way to reduce obesity and its RDMs prevalence (140–144).



CONCLUSION

The consumption of vegetables, fruits, seed and fish and/or supplements rich in polyphenols and ω -3 PUFAs is widely correlated with reducing of obesity and its related metabolic

diseases prevalence. Thus, for behavior change, it is necessary to draw out a joint projects of research institutions and the Health Ministries to schools, enterprises and families to promote healthy food intake to reduce obesity and its related metabolic diseases.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

TS, DM, VZ-P, DB, AP, and RG conceptualized the topic, researched and analyzed the literature, wrote the manuscript, and including interpretation. PF, GM, PH, MV, RF, EC, and VN contributed with draft and interpretation and revised the manuscript critically for intellectual content. All authors have read and approved the final version of the manuscript, ensure the accuracy and integrity of the work, and agree to be accountable for all appearance.

FUNDING

This research was funded by Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS) and Coordination of Higher Education

REFERENCES

1. Rogero MM, Calder P. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*. (2018) 10:432. doi: 10.3390/nu10040432
2. Lyons CL, Kennedy EB, Roche HM. Metabolic inflammation-differential modulation by dietary constituents. *Nutrients*. (2016) 8:247. doi: 10.3390/nu8050247
3. Figueiredo PS, Inada AC, Marcelino G, Cardozo CML, Freitas KC, Guimarães RCA, et al. Fatty acids consumption: the role metabolic aspects involved in obesity and its associated disorders. *Nutrients*. (2017) 9:1158. doi: 10.3390/nu9101158
4. Machate DJ, Figueiredo PS, Marcelino G, Guimarães RCA, Hiane PA, Bogo D, et al. Fatty acid diets: regulation of gut microbiota composition and obesity and its related metabolic dysbiosis. *Int J Mol Sci*. (2020) 21:4093. doi: 10.3390/ijms21114093
5. World Health Organization. *Health Diet*. (2021). Available online at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet#:~:text=Eating%20at%20least%20400%20g,aaily%20intake%20of%20dietary%20fibre> (accessed August 4, 2021).
6. Mafort TT, Rufino R, Costa CH, Lopes AJ. Obesity: systemic and pulmonary complications, biochemical abnormalities, and impairment of lung function. *Multidiscip Respir Med*. (2016) 11:28. doi: 10.1186/s40248-016-0066-z
7. Kris-Etherton PM, Grieger JA, Etherton TD. Dietary reference intakes for DHA and EPA. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. (2009) 81:99–104. doi: 10.1016/j.plefa.2009.05.011
8. Slavin JL, Lloyd B. Health benefits of fruits and vegetables. *Adv Nutr*. (2012) 3:506–16. doi: 10.3945/an.112.002154
9. Hogan S, Canning C, Sun S, Sun X, Zhou K. Effects of grape pomace antioxidant extract on oxidative stress and inflammation in diet induced obese mice. *J Agric Food Chem*. (2010) 58:11250–6. doi: 10.1021/jf102759e
10. Van Hul M, Geurts L, Plovier H, Druart C, Everard A, Stahlman M, et al. Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. (2018) 314:E334–52. doi: 10.1152/ajpendo.00107.2017
11. Violi F, Loffredo L, Pigatelli P, Angelico F, Bartimoccia S, Nocella C, et al. Extra virgin olive oil use is associated with improved post-prandial blood glucose and LDL cholesterol in healthy subjects. *Nutr Diabetes*. (2015) 5:e172. doi: 10.1038/ntud.2015.23
12. Carnevale R, Loffredo L, Del Ben M, Angelico F, Nocella C, Petruccioli A, et al. Extra virgin olive oil improves post-prandial glycemic and lipid profile in patients with impaired fasting glucose. *Clin Nutr*. (2017) 36:782–7. doi: 10.1016/j.clnu.2016.05.016
13. Chuang CC, McIntosh MK. Potential mechanisms by which polyphenol-rich grapes prevent obesity-mediated inflammation and metabolic diseases. *Annu Rev Nutr*. (2011) 31:155–76. doi: 10.1146/annurev-nutr-072610-145149
14. Méndez L, Medina I. Polyphenols and fish oils for improving metabolic health: a revision of the recent evidence for their combined nutraceutical effects. *Molecules*. (2021) 26:2438. doi: 10.3390/molecules26092438
15. Pagliaro M, Pizzone DM, Scurria A, Lino C, Paone E, Mauriello F, et al. Sustainably sourced olive polyphenols and omega-3 marine lipids: a synergy fostering public health. *ACS Food Sci Technol*. (2021) 1:139–45. doi: 10.1021/acscfoodscitech.0c00082
16. Pan H, Gao Y, Tu Y. Mechanisms of body weight reduction by black tea polyphenols. *Molecules*. (2016) 21:1659. doi: 10.3390/molecules21121659
17. Manach C, Mazur A, Scalbert A. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Curr Opin Lipidol*. (2005) 16:77–84. doi: 10.1097/00041433-200502000-00013
18. Hodgson JM, Croft KD. Tea flavonoids and cardiovascular health. *Mol Aspects Med*. (2010) 31:495–502. doi: 10.1016/j.mam.2010.09.004
19. Cheng YC, Sheen JM, Hu WL, Hung YC. Polyphenols and oxidative stress in atherosclerosis-related ischemic heart disease and stroke. *Oxid Med Cell Longev*. (2017) 2017:8526438. doi: 10.1155/2017/8526438
20. Giglio RV, Patti AM, Cicero AFG, Luppi G, Rizzo M, Toth PP, et al. Polyphenols: potential use in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des*. (2018) 24:239–58. doi: 10.2174/1381612824666180130112652
21. Tang GY, Meng X, Gan RY, Zhao CN, Liu Q, Feng YB, et al. Health functions and related molecular mechanisms of tea components: an update review. *Int J Mol Sci*. (2019) 20:6196. doi: 10.3390/ijms20246196
22. Laraia BA, Leak TM, Tester JM, Leung CW. Biobehavioral factors that shape nutritional in low-income populations: a narrative review. *Am J Prev Med*. (2017) 52:S118–26. doi: 10.1016/j.amepre.2016.08.003
23. Jones NRV, Conklin AI, Suhrcke M, Monsivais P. The growing price gap between more and less healthy foods: analysis of a novel longitudinal UK dataset. *PLoS ONE*. (2014) 9:e109343. doi: 10.1371/journal.pone.0109343
24. Seguin R, Connor L, Nelson M, LaCroix A, Eldridge G. Understanding barriers and facilitators to healthy eating and active living in rural communities. *J Nutr Metab*. (2014) 2014:146502. doi: 10.1155/2014/146502
25. Fard NA, Morales GF, Mejova Y, Schifanella R. On the interplay between educational attainment and nutrition: a spatially-aware perspective. *EPJ Data Sci*. (2021) 10:18. doi: 10.1140/epjds/s13688-021-00273-y
26. Zhu F, Du B, Zheng L, Li J. Advance on the bioactivity and potential applications of dietary fibre from grape pomace. *Food Chem*. (2015) 186:207–12. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.07.057
27. Ribeiro LF, Ribani RH, Francisco TMG, Soares AA, Pontarolo R, Haminiuk CWI. Profile of bioactive compounds from grape pomace (*Vitis vinifera* and *Vitis labrusca*) by spectrophotometric, chromatographic and spectral analyses. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. (2015) 1007:72–80. doi: 10.1016/j.jchromb.2015.11.005
28. Rasanes-Perea Z, Teissedre PL. Grape polyphenols' effects in human cardiovascular diseases and diabetes. *Molecules*. (2017) 22:68. doi: 10.3390/molecules22010068

29. Talhaoui N, Gómez-Caravaca AM, León L, De la Rosa R, Fernández-Gutiérrez A, Segura-Carretero A. From olive fruits to olive oil: phenolic compound transfer in six different olive cultivars grown under the same agronomical conditions. *Int J Mol Sci.* (2016) 17:337. doi: 10.3390/ijms17030337
30. Dal S, Sigrist S. The protective effect of antioxidants consumption on diabetes and vascular complications. *Diseases.* (2016) 4:24. doi: 10.3390/diseases4030024
31. Lamien-Meda A, Lamien CE, Compaoré MMY, Meda RNT, Kiendrebeogo M, Zeba B, et al. Polyphenol content and antioxidant activity of fourteen wild edible fruits from Burkina Faso. *Molecules.* (2008) 13:581–94. doi: 10.3390/molecules13030581
32. Shan S, Huang X, Shah MH, Abbasi AM. Evaluation of polyphenolics content and antioxidant activity in edible wild fruits. *Biomed Res Int.* (2019) 2019:1381989. doi: 10.1155/2019/1381989
33. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* (2009) 2:270–8. doi: 10.4161/oxim.2.5.9498
34. Kumar V, Sharma A, Kohli SK, Bali S, Sharma M, Kumar R, et al. Differential distribution of polyphenols in plants using multivariate techniques. *Biotechnol Res Innov.* (2019) 3:1–21. doi: 10.1016/j.biori.2019.03.001
35. Serreli G, Deiana M. Biological relevance of extra virgin olive oil polyphenols metabolites. *Antioxidants.* (2018) 7:170. doi: 10.3390/antiox7120170
36. Lima GPP, Vianello F, Corrêa CR, Campos RAS, Borguini MG. Polyphenols in fruits and vegetables and its effect on human health. *Food Nutr Sci.* (2014) 5:1065–82. doi: 10.4236/fns.2014.51117
37. Xu DP, Li Y, Meng X, Zhou T, Zhou Y, Zheng J, et al. Natural antioxidants in foods and medicinal plants: Extraction, assessment and resources. *Int J Mol Sci.* (2017) 18:96. doi: 10.3390/ijms18010096
38. Wei Z, Luo J, Huang Y, Guo W, Zhang Y, Guan H, et al. Profile of polyphenol compounds of five muscadine grapes cultivated in the United States and in newly adapted locations in China. *Int J Mol Sci.* (2017) 18:631. doi: 10.3390/ijms18030631
39. Liu C, Guo Y, Sun L, Lai X, Li Q, Zhang W, et al. Six types of tea reduce high-fat diet-induced fat accumulation in mice by increasing lipid metabolism and suppressing inflammation. *Food Funct.* (2019) 10:2061–74. doi: 10.1039/C8FO02334D
40. Chuang CC, Shen W, Chen H, Xie G, Jia W, Chung S, et al. Differential effects of grape powder and its extract on glucose tolerance and chronic inflammation in high-fat-fed obese mice. *J Agric Food Chem.* (2012) 60:12458–68. doi: 10.1021/jf3028107
41. Pascual-Serrano A, Arola-Arnal A, Suárez-García S, Bravo FI, Suárez M, Arola L, et al. Grape seed proanthocyanidin supplementation reduces adipocyte size and increases adipocyte number in obese rats. *Int J Obes.* (2017) 41:1246–55. doi: 10.1038/ijo.2017.90
42. Elmhdwi MF, Elaali NMS, Mohamed NN, Muktar MA, Buzgeia NB. Anti-diabetic activity of methanolic extract of grape seeds in alloxan induced diabetic rats. *Agr Res Tech.* (2017) 6:555699. doi: 10.19080/ARTOAJ.2017.06.555699
43. Ballard CR, Santos EF, Dubois MJ, Pilon G, Cazarin CBB, Maróstica Junior MR, et al. Two polyphenol-rich Brazilian fruit extracts protect from diet-induced obesity and hepatic steatosis in mice. *Food Funct.* (2020) 11:8800–10. doi: 10.1039/D0FO01912G
44. Ebaid H, Bashandy SAE, Alhazza IM, Hassan I, Al-Tamimi J. Efficacy of a methanolic extract of *Adansonia digitata* leaf in alleviating hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress of diabetic rats. *Biomed Res Int.* (2019) 2019:2835152. doi: 10.1155/2019/2835152
45. Vazquez A, Sanchez-Rodríguez E, Vargas F, Montoro-Molina S, Romero M, Espejo-Calvo JA, et al. Cardioprotective effect of a virgin olive oil enriched with bioactive compounds in spontaneously hypertensive rats. *Nutrients.* (2019) 11:1728. doi: 10.3390/nu11081728
46. Jurado-Ruiz E, Álvarez-Amor L, Varela LM, Berná G, Parra-Camacho MS, Oliveira-Lopez MJ, et al. Extra virgin olive oil diet intervention improves insulin resistance and islet performance in diet-induced diabetes in mice. *Sci Rep.* (2019) 9:11311. doi: 10.1038/s41598-019-47904-z
47. Weisberg SP, Leibel R, Tortoriello DV. Dietary curcumin significantly improves obesity-associated inflammation and diabetes in mouse models of diabetes. *Endocrinology.* (2008) 149:3549–58. doi: 10.1210/en.2008-0262
48. Seo KI, Lee J, Choi RY, Lee HI, Lee JH, Jeong YK, et al. Anti-obesity and anti-insulin resistance effects of tomato vinegar beverage in diet-induced obese mice. *Food Funct.* (2014) 5:1579–86. doi: 10.1039/c4fo00135d
49. Oliveira PR, Costa CA, Bem GF, Cordeiro VSC, Santos IB, Carvalho LCRM, et al. Euterpe oleracea Mart.-Derived polyphenols protect mice from diet-induced obesity and fatty liver by regulating hepatic lipogenesis and cholesterol excretion. *PLoS ONE.* (2015) 10:e0143721. doi: 10.1371/journal.pone.0143721
50. Panchal SK, Poudyal H, Waanders J, Brown L. Coffee extract attenuates changes in cardiovascular and hepatic structure and function without decreasing obesity in high-carbohydrate, high-fat diet-fed male rats. *J Nutr.* (2012) 142:690–7. doi: 10.3945/jn.111.153577
51. Boqué N, Iglesia R, Garza AL, Milagro FI, Olivares M, Bañuelos O, et al. Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res.* (2013) 57:1473–8. doi: 10.1002/mnfr.201200686
52. Azman KF, Amom Z, Azlan A, Esa NM, Ali RM, Shah ZM, et al. Antiobesity effect of *Tamarindus indica* L. pulp aqueous extract in high-fat diet-induced obese rats. *J Nat Med.* (2011) 66:333–42. doi: 10.1007/s11418-011-0597-8
53. Aranaz P, Navarro-Herrera D, Romo-Hualde A, Zabala M, López-Yoldi M, González-Ferrero C, et al. Broccoli extract improves high fat diet-induced obesity, steatosis and glucose intolerance in Wistar rats. *J Funct Foods.* (2019) 59:319–28. doi: 10.1016/j.jff.2019.05.054
54. Lambert JD, Sang S, Yang CS. Possible controversy over dietary polyphenols: benefits vs risks. *Chem Res Toxicol.* (2007) 20:583–5. doi: 10.1021/tx7000515
55. Mennen LI, Walker R, Bennetau-Pelissero C, Scalbert A. Risks and safety of polyphenols consumption. *Am J Clin Nutr.* (2005) 81:326S–9S. doi: 10.1093/ajcn/81.1.326S
56. Ofosu FK, Daliri EBM, Elahi F, Chelliah R, Lee BH, Oh DH. New insights on the use of polyphenols as natural preservatives and their emerging safety concerns. *Front Sustain Food Syst.* (2020) 4:525810. doi: 10.3389/fsufs.2020.525810
57. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem.* (2014) 25:1–18. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.09.001
58. Zunino SJ, Pearson JM, Freytag TL, Breksa AP, Bonnel EL, Woodhouse LR, et al. Dietary grape powder increases IL-1 β and IL-6 production by lipopolysaccharide-activated monocytes and reduces plasma concentrations of large LDL and large LDL-cholesterol particles in obese humans. *Br J Nutr.* (2014) 112:369–80. doi: 10.1017/S0007114514000890
59. Chew B, Mathison B, Kimble L, McKay D, Kaspar K, Khoo C, et al. Chronic consumption of a low calorie, high polyphenol cranberry beverage attenuates inflammation and improves glucoregulation and HDL cholesterol in healthy overweight humans: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* (2019) 58:1223–35. doi: 10.1007/s00394-018-1643-z
60. Álvarez-Pérez J, Sánchez-Villegas A, Díaz-Benítez EM, Ruano-Rodríguez C, Corella D, Martínez-González AM, et al. Influence of a Mediterranean dietary pattern on body fat distribution: results of the PREDIMED-Canarias intervention randomized trial. *J Am Coll Nutr.* (2016) 35:568–80. doi: 10.1080/07315724.2015.1102102
61. Lum T, Connolly M, Marx A, Beidler J, Hooshmand S, Kern M, et al. Effects of fresh watermelon consumption on the acute satiety response and cardiometabolic risk factors in overweight and obese adults. *Nutrients.* (2019) 11:595. doi: 10.3390/nu11030595
62. Balsan G, Pellanda LC, Sausen G, Galarraga T, Zaffari D, Pontin B, et al. Effect of yerba mate and green tea on paraoxonase and leptin levels in patients affected by overweight or obesity and dyslipidemia: a randomized clinical trial. *Nutr J.* (2019) 18:5. doi: 10.1186/s12937-018-0426-y
63. Herranz-López M, Olivares-Vicente M, Boix-Castejón M, Caturla N, Roche E, Micol V. Differential effects of a combination of Hibiscus sabdariffa and *Lippia citriodora* polyphenols in overweight/obese subjects: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* (2019) 9:2999. doi: 10.1038/s41598-019-39159-5
64. Azzini E, Vennneria E, Ciarapica D, Foddai MS, Intorre F, Zaccaria M, et al. Effect of red orange juice consumption on body composition and nutritional status in overweight/obese female: a pilot study. *Oxid Med Cell Longev.* (2017) 2017:1672567. doi: 10.1155/2017/1672567

65. Zunino SJ, Parelman MA, Freytag TL, Stephensen CB, Kelley DS, Mackey BE, et al. Effects of dietary strawberry powder on blood lipids and inflammatory markers in obese human subjects. *Br J Nutr.* (2012) 108:900–9. doi: 10.1017/S0007114511006027
66. Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Anderson RA. Antioxidant effects of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *J Am Coll Nutr.* (2009) 28:16–21. doi: 10.1080/07315724.2009.10719756
67. Leverrier A, Daguat D, Calame W, Dhoye P, Kodimule SP. Helianthus annuus seed extract affects weight and body composition of healthy obese adults during 12 weeks of consumption: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutrients.* (2019) 11:1080. doi: 10.3390/nu11051080
68. Saini RK, Shetty N, Giridhar P. GC-FID/MS Analysis of fatty acids in Indian cultivars of *Moringa oleifera*: potential sources of PUFA. *J Am Oil Chem Soc.* (2014) 91:1029–34. doi: 10.1007/s11746-014-2439-9
69. Saini RK, Shang XM, Ko EY, Choi JH, Kim D, Keum YS. Characterization of nutritionally important phytoconstituents in minimally processed ready-to-eat baby-leaf vegetables using HPLC-DAD and GC-MS. *J Food Meas Charact.* (2016) 10:341–9. doi: 10.1007/s11694-016-9312-5
70. Kim DE, Shang X, Assefa AD, Keum YS, Saini RK. Metabolite profiling of green, green/red, and red lettuce cultivars: variation in health beneficial compounds and antioxidant potential. *Food Res Int.* (2018) 105:361–70. doi: 10.1016/j.foodres.2017.11.028
71. Hernández-Martínez M, Gallardo-Velázquez T, Osorio-Revilla G, Castañeda-Pérez E, Uribe-Hernández K. Characterization of Mexican fishes according to fatty acid profile and fat nutritional indices. *Int J Food Prop.* (2016) 19:1401–12. doi: 10.1080/10942912.2015.1079787
72. Sharafi Y, Majidi MM, Goli SAH, Rashidi F. Oil content and fatty acids composition in Brassica species. *Int J Food Prop.* (2015) 18:2145–54. doi: 10.1080/10942912.2014.968284
73. Pereira H, Barreira L, Figueiredo F, Custódio L, Vizetto-Duarte C, Polo C, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine macroalgae: potential for nutritional and pharmaceutical applications. *Mar Drugs.* (2012) 10:1920–35. doi: 10.3390/md10091920
74. Ramos Filho MM, Ramos MIL, Hiane PA, Souza EMT. Nutritional value of seven freshwater fish species from the Brazilian Pantanal. *J Am Oil Chem Soc.* (2010) 87:1461–7. doi: 10.1007/s11746-010-1639-1
75. Halinski LP, Topolewska A, Rynkowska A, Mika A, Urasinska M, Czernski M, et al. Impact of plant domestication on selected nutrient and anti-nutrient compounds in Solanaceae with edible leaves (*Solanum* spp.). *Genet Resour Crop Evol.* (2019) 66:89–103. doi: 10.1007/s10722-018-0699-1
76. Ljubojevic D, Trbovic D, Lujic J, Bjelic-Cabrilo O, Kostic D, Novaov N, et al. Fatty acid composition of fishes from inland waters. *Bulg J Agric Sci.* (2013) 19:62–71.
77. Peltomaa E, Johnson MD, Taipale SJ. Marine cryptophytes are great sources of EPA and DHA. *Mar Drugs.* (2017) 16:3. doi: 10.3390/md16010003
78. Saini RK, Keum YS. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: dietary sources, metabolism, and significance—a review. *Life Sci.* (2018) 203:255–67. doi: 10.1016/j.lfs.2018.04.049
79. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annu Rev Food Sci Technol.* (2018) 9:345–81. doi: 10.1146/annurev-food-111317-095850
80. Burns-Whitmore B, Froyen E, Heskey C, Parker T, Pablo GS. Alpha-linolenic and linoleic fatty acids in the vegan diet: do they require dietary reference intake/adequate intake special consideration? *Nutrients.* (2019) 11:2365. doi: 10.3390/nu11102365
81. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci.* (2014) 15:771–85. doi: 10.1038/nrn3820
82. Long EK, Picklo MJ Sr. Trans-4-hydroxy-2-hexenal, a product of n-3 fatty acid peroxidation: make some room HNE. *Free Radic Biol Med.* (2010) 49:1–8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.03.015
83. Tanaka R, Shigeta K, Sugiura Y, Hatate H, Matsushita T. Accumulation of hydroxyl lipids and 4-hydroxy-2-hexenal in live fish infected with fish diseases. *Lipids.* (2014) 49:385–96. doi: 10.1007/s11745-013-3875-2
84. Tao L. Oxidation of polyunsaturated fatty acids and its impact on food quality and human health. *Adv Food Technol Nutr Sci Open J.* (2015) 1:135–42. doi: 10.17140/AFTNSOJ-1-123
85. Ward PA. Resolvins on the way to resolution. *J Exp Med.* (2015) 212:1142. doi: 10.1084/jem.2128insight4
86. Zhang J, Freund MA, Culler MD, Yang R, Chen PB, Park Y, et al. How to stabilize ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in an animal feeding study?—Effects of the temperature, oxygen level, and antioxidant on oxidative stability of ω -3 PUFAs in a mouse diet. *J Agric Food Chem.* (2020) 68:1146–53. doi: 10.1021/acs.jafc.9b08298
87. Halvorsen BL, Blomhoff R. Determination of lipid oxidation products in vegetable oils and marine omega-3 supplements. *Food Nutr Res.* (2011) 55:5792. doi: 10.3402/fnr.v55i0.5792
88. Bastías JM, Balladares P, Acuña S, Quevedo R, Muñoz O. Determining effect of different cooking methods on the nutritional composition of salmon (*Salmo salar*) and Chilean jack mackerel (*Trachurus murphyi*) filets. *PLoS ONE.* (2017) 12:e0180993. doi: 10.1371/journal.pone.0180993
89. Leung KS, Galano JM, Durand T, Lee JCY. Profiling of omega-polyunsaturated fatty acids and their oxidized products in salmon after different cooking methods. *Antioxidants.* (2018) 7:96. doi: 10.3390/antiox7080096
90. Damanik M, Murkovic M. The stability of palm oils during heating in a rancimat. *Eur Food Res Tech.* (2018) 244:1293–9. doi: 10.1007/s00217-018-3044-1
91. Hassanien MMM, Abdel-Razek AG, Rudzinska M, Siger A, Ratusz K, Przybylski R. Phytochemical contents and oxidative stability of oils from non-traditional sources. *Eur J Lipid Sci Tech.* (2014) 116:1563–71. doi: 10.1002/ejlt.201300475
92. Shadyro O, Sosnovskaya A, Edimecheva I. Effect of biologically active substances on oxidative stability. *J Food Sci Technol.* (2020) 57:243–52. doi: 10.1007/s13197-019-04054-4
93. Pérez-Matute P, Pérez-Echarri N, Martínez JA, Martí A, Moreno-Aliaga MJ. Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: Role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *Brit J Nutr.* (2007) 97:389–98. doi: 10.1017/S0007114507207627
94. Hassanali Z, Ametaj BN, Field CJ, Proctor SD, Vine DF. Dietary supplementation of n-3 PUFA reduces weight gain and improves postprandial lipaemia and the associated inflammatory response in the obese JCR:LA-cp rat. *Diabetes Obes Metab.* (2010) 12:139–47. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01130.x
95. Castro GS, Deminice R, Simões-Ambrosio LMC, Calder PC, Jordão AA, Vannucchi H. Dietary docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid influence liver triacylglycerol and insulin resistance in rats fed a high-fructose diet. *Mar Drugs.* (2015) 13:1864–81. doi: 10.3390/md13041864
96. Shang T, Liu L, Zhou J, Zhang M, Hu Q, Fang M, et al. Protective effects of various ratios of DHA/EPA supplementation on high-fat diet-induced liver damage in mice. *Lipids Health Dis.* (2017) 16:65. doi: 10.1186/s12944-017-0461-2
97. Huber J, Löffler M, Bilban M, Reimers M, Kadl A, Todoric J, et al. Prevention of high-fat diet-induced adipose tissue remodeling in obese diabetic mice by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Inter J Obes.* (2007) 31:1004–13. doi: 10.1038/sj.ijo.0803511
98. Pauter AM, Fischer AW, Bengtsson T, Asadi A, Talamonti E, Jacobsson A. Synergistic effects of DHA and sucrose on body weight gain in PUFA-deficient Elov12^{-/-} mice. *Nutrients.* (2019) 11:852. doi: 10.3390/nu11040852
99. Soni N, Ross AB, Scheers N, Nookaew I, Gabrielsson BG, Sandberg AS. The omega-3 fatty acids EPA and DHA, as a part of a murine high-fat diet, reduced lipid accumulation in brown and white adipose tissues. *Int J Mol Sci.* (2019) 20:5895. doi: 10.3390/ijms20235895
100. Liu HQ, Qiu Y, Mu Y, Zhang XJ, Liu L, Hou XH, et al. A high ratio of dietary n-3/n-6 polyunsaturated fatty acids improves obesity-linked inflammation and insulin resistance through suppressing activation of TLR4 in SD rats. *Nutr Res.* (2013) 33:849–58. doi: 10.1016/j.nutres.2013.07.004
101. Demizieux L, Piscitelli F, Troy-Fioramonti S, Iannotti FA, Borrino S, Gresti J, et al. Early low-fat diet enriched with linolenic acid reduces liver endocannabinoid tone and improves late glycemic control after a high-fat diet challenge in mice. *Diabetes.* (2016) 65:1824–37. doi: 10.2337/db15-1279

102. Tyagi A, Kumar U, Reddy S, Santosh VS, Mohammed SB, Ehtesham NZ, et al. Attenuation of colonic inflammation by partial replacement of dietary linoleic acid with α -linolenic acid in a rat model of inflammatory bowel disease. *BJN*. (2012) 18:1612–22. doi: 10.1017/S0007114511007197
103. Mayer C, Côme M, Ulmann L, Zittelli GC, Faraloni C, Hassan N, et al. Preventive effects of the marine microalga *Phaeodactylum triconutum*, used as a food supplement, on risk factors associated with metabolic syndrome in Wistar rats. *Nutrients*. (2019) 11:1069. doi: 10.3390/nu11051069
104. Chewcharat A, Chewcharat P, Rutirapong A, Papatheodorou S. The effects of omega-3 fatty acids on diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. (2020) 15:e0228315. doi: 10.1371/journal.pone.0228315
105. Chen C, Yu X, Shao S. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on glucose control and lipid levels in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS ONE*. (2015) 10:e0139565. doi: 10.1371/journal.pone.0139565
106. Du S, Jin J, Fang W, and Su Q. Does fish oil have an anti-obesity effect in overweight/obese adults? A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*. (2015) 10:e0142652. doi: 10.1371/journal.pone.0142652
107. Root M, Collier SR, Zwetsloot KA, West KL, McGinn MC. A randomized trial of fish oil omega-3 fatty acids on arterial health, inflammation, and metabolic syndrome in a young healthy population. *Nutr J*. (2013) 12:40. doi: 10.1186/1475-2891-12-40
108. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. (2018) 3:CD003177. doi: 10.1002/14651858.CD003177.pub4
109. Curfman G. Do omega-3 fatty acids benefit health? *J Am Med Assoc*. (2020) 324:2280–1. doi: 10.1001/jama.2020.22898
110. Weylandt K, Serini S, Chen YQ, Su HM, Lim K, Cittadini A, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids: the way forward in times of mixed evidence. *Biomed Res Int*. (2015) 2015:43109. doi: 10.1155/2015/43109
111. Mani UV, Mani I, Biswas M, Kumar SN. An open-label study on the effect of flax seed powder (*Linum usitatissimum*) supplementation in the management of diabetes mellitus. *J Diet Suppl*. (2011) 8:257–65. doi: 10.3109/19390211.2011.593615
112. Zhao G, Etherton TD, Martin KR, West SG, Gillies PJ, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid reduces inflammatory and lipid cardiovascular risk factors in hypercholesterolemic men and women. *J Nutr*. (2004) 134:2997–2004. doi: 10.1093/jn/134.11.2991
113. Maki KC, Van Elswyk ME, McCarthy D, Hess SP, Veith PE, Bell M, et al. Lipid responses to a dietary docosahexaenoic acid supplement in men and women with below average levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Nutr*. (2005) 24:189–99. doi: 10.1080/07315724.2005.10719465
114. Sanders TAB, Gleason K, Griffin B, Miller GJ. Influence of an algal triacylglycerol containing docosahexaenoic acid (22:6n-3) and docosapentaenoic acid (22:5n-6) on cardiovascular risk factors in healthy men and women. *Brit J Nutr*. (2006) 95:525–31. doi: 10.1079/BJN20051658
115. Satoh N, Shimatsu A, Kotani K, Sakane N, Yamada K, Suganami T, et al. Purified eicosapentaenoic acid reduces small dense LDL, remnant lipoprotein particles, and C-reactive protein in metabolic syndrome. *Diabetes Care*. (2007) 30:144–6. doi: 10.2337/dc06-1179
116. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. (2007) 369:1090–8. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60527-3
117. Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, et al. Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke*. (2008) 39:2052–8. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.509455
118. Haghiac M, Yang XH, Presley L, Smith S, Dettelback S, Minium J, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation reduces inflammation in obese pregnant women: a randomized double-blind controlled clinical trial. *PLoS ONE*. (2015) 10:e0137309. doi: 10.1371/journal.pone.0137309
119. Elulu MS, Khaza'ai H, Patimah I, Rahmat A, Abed Y. Effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on inflammation and metabolic markers in hypertensive and/or diabetic obese adults: a randomized controlled trial. *Food Nutr Res*. (2016) 60:29268. doi: 10.3402/fnr.v60.29268
120. Karnik S, Kanekar A. Childhood obesity: a global public health crisis. *Int J Prev Med*. (2012) 3:1–7. doi: 10.1201/b18227-3
121. Boateng GO, Adams EA, Boateng MO, Luginaah IN, Taabazuing MM. Obesity and the burden of health risks among the elderly in Ghana: a population study. *PLoS ONE*. (2017) 12:e0186947. doi: 10.1371/journal.pone.0186947
122. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. (2017) 45:1105–15. doi: 10.1042/BST20160474
123. Bocellino M, D'Angelo S. Anti-obesity effects of polyphenol intake: current status and future possibilities. *Int J Mol Sci*. (2020) 21:5642. doi: 10.3390/ijms21165642
124. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol*. (2016) 785:144–55. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.11.001
125. Kwon Y. Immuno-resolving ability of resolvins, protectins, and maresins derived from omega-3 fatty acids in metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res*. (2020) 64:e1900824. doi: 10.1002/mnfr.201900824
126. Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J. Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols. *Molecules*. (2019) 24:370. doi: 10.3390/molecules24020370
127. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. *Nutrients*. (2018) 10:1618. doi: 10.3390/nu10111618
128. Van Meer F, Charbonnier L, Smeets PM. Food decision-making: effects of weight status and age. *Curr Diab Rep*. (2016) 16:84. doi: 10.1007/s11892-016-0773-z
129. Beslay M, Srour B, Méjean C, Allès B, Fiolet T, Debras C, et al. Ultra-processed food intake in association with BMI change and risk of overweight and obesity: a prospective analysis of the French NutriNet-Santé cohort. *PLoS Med*. (2020) 17:e1003256. doi: 10.1371/journal.pmed.1003256
130. Kumoro AC, Alhanif M, Wardhani DH. A critical review on tropical fruits seeds as prospective sources of nutritional and bioactive compounds for functional foods development: a case of Indonesian exotic fruits. *Int J Food Sci*. (2020) 2020:4051475. doi: 10.1155/2020/4051475
131. Torres-León C, Ramírez-Guzman N, Londoño-Hernandez L, Martínez-Medina GA, Díaz-Herrera R, Navarro-Macias V, et al. Food waste and byproducts: an opportunity to minimize malnutrition and hunger in development countries. *Front Sustain Food Syst*. (2018) 2:52. doi: 10.3389/fsufs.2018.00052
132. Guasch-Ferré M, Hu FB. Are fruit juices just as unhealthy as sugar-sweetened beverages? *J Am Med Assoc Netw Open*. (2019) 2:e193109. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.3109
133. World Health Organization (2021). *Global Health Observatory (GHO)*. Available online at: http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/adults/en/ (accessed August 20, 2021).
134. Hosomi R, Yoshida M, Fukunaga K. Seafood consumption and components for health. *Glob J Health Sci*. (2012) 4:72–86. doi: 10.5539/gjhs.v4n3p72
135. Rejman K, Górska-Warsewicz H, Kaczorowska J, Laskowski W. Nutritional significance of fruit and fruit products in the average polish diet. *Nutrients*. (2021) 13:2079. doi: 10.3390/nu13062079
136. Melse-Boonstra A. Bioavailability of micronutrients from nutrient-dense whole foods: zooming in on dairy, vegetable, and fruits. *Front Nutr*. (2020) 7:101. doi: 10.3389/fnut.2020.00101
137. Balami S, Sharma A, Karn R. Significance of nutritional value of fish for human health. *Malays J Halal Res*. (2019) 2:32–4. doi: 10.2478/mjhr-2019-0012
138. Kearney J. Food consumption trends and drives. *Phil Trans R Soc B Biol Sci*. (2010) 365:2793–807. doi: 10.1098/rstb.2010.0149
139. Sproesser G, Ruby MB, Arbit N, Akotia CS, Alvarenga MS, Bhangaokar R, et al. Understanding traditional and modern eating: the TEP10 framework. *BMC Public Health*. (2019) 19:1606. doi: 10.1186/s12889-019-7844-4
140. Zhang P, Wang R, Gao C, Jiang L, Lv X, Song Y, et al. Prevalence of central obesity among adults with normal BMI and its association with metabolic diseases in Northeast China. *PLoS ONE*. (2016) 11:e0160402. doi: 10.1371/journal.pone.0160402
141. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. (2018) 20:12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z

142. Motevalli M, Drenowartz C, Tanous DR, Khan NA. Management of childhood obesity—time to shift from generalized to personalized intervention strategies. *Nutrients*. (2021) 13:1200. doi: 10.3390/nu13041200
143. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Now and then: The global nutrition transition: the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev*. (2012) 70:3–21. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x
144. Arshad F, Umbreen H, Aslam I, Hameed A, Aftab K, Al-Qahtani WH, et al. Therapeutic role of mango peels in management of dyslipidemia and oxidative stress in obese females. *Biomed Res Inter*. (2021) 2021:3094571. doi: 10.1155/2021/3094571

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher’s Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Siroma, Machate, Zorgetto-Pinheiro, Figueiredo, Marcelino, Hiane, Bogo, Pott, Cury, Guimarães, Vilela, Ferreira and Nascimento. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

7 CAPÍTULO 2– ARTIGO A SER SUBMETIDO

Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia – Arquivos Brasileiros de
Cardiologia

<https://www.scielo.br/journal/abc/about/#instructions>

TÍTULO: DESFECHOS CLÍNICOS EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA BIVENTRICULAR: UM ESTUDO TRANSVERSAL

RESUMO

Fundamento: A insuficiência cardíaca (IC) sistólica é caracterizada pela incapacidade do coração esquerdo realizar a contração corretamente a cada ciclo cardíaco, e é conhecido que a disfunção ventricular direita é uma consequência nos estágios mais avançados dessa doença.

Objetivos: comparar desfechos clínicos nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr) com e sem disfunção ventricular direita associada, utilizando como parâmetro ecocardiográfico o método de TAPSE.

Métodos: coleta de dados secundários através de uma plataforma de dados com as características clínicas e de exames complementares da IC crônica no ambulatório de cardiologia do HUMAP/UFMS no período de julho de 2021 a dezembro de 2022.

Resultados: Foram incluídos 108 pacientes portadores de ICFEr com idade maior ou igual a 18 anos e Fração de Ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) menor que 50% com realização do ecocardiograma transtorácico. Do total de pacientes, 46,3% apresentaram disfunção do VD, sendo que desses (n=50), 78% (IC95%: 36,7% a 56,2%) tiveram a função sistólica do VD avaliados pelo método de TAPSE. Através da análise bivariada entre os sinais clínicos de congestão, hábitos de ingerir álcool e fumar, e comorbidades, parâmetros ecocardiográficos do VE e do VD, e a ocorrência desfechos clínicos, observou-se associação com a presença de diabetes, menor média de valores de FEVE e maiores valores no diâmetro do VD além de maior associação com hipertensão pulmonar, sem correlação com desfechos de internação e óbito, inclusive com baixo percentual de óbitos de indivíduos com (n=4) e sem disfunção ventricular (n=1).

Conclusões: O estudo reportou que há associação da disfunção do VD com a presença de diabetes, além de menores valores na FEVE. Não houve correlação de desfechos clínicos nos pacientes portadores de ICFEr com e sem disfunção ventricular direita.

PALAVRAS-CHAVE: Insuficiência cardíaca congestiva; disfunção ventricular direita; ecocardiografia bidimensional