



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

Inês Filipa Batista Flores

**APLICABILIDADE DO *STRAIN* AURICULAR
ESQUERDO COMO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO
DA FUNÇÃO DIASTÓLICA E O SEU VALOR
PREDITIVO NA DOENÇA RENAL CRÓNICA –
REVISÃO DA LITERATURA E META-ANÁLISE**

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do Mestrado em Fisiologia Clínica – Especialização em Ultrassonografia Cardíaca e Função Vascular, orientada pelo Professor Doutor Joaquim Moreira Castanheira e coorientada pelo Professor Doutor João Paulo Figueiredo, e apresentada à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Coimbra.

Março de 2025



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**
Politécnico de Coimbra



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**

Politécnico de Coimbra

Inês Filipa Batista Flores

**APLICABILIDADE DO *STRAIN* AURICULAR
ESQUERDO COMO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO
DA FUNÇÃO DIASTÓLICA E O SEU VALOR
PREDITIVO NA DOENÇA RENAL CRÓNICA –
REVISÃO DA LITERATURA E META-ANÁLISE**

VOLUME 1

Dissertação no âmbito do Mestrado em Fisiologia Clínica – Especialização em Ultrassonografia Cardíaca e Função Vascular, orientada pelo Professor Doutor Joaquim Moreira Castanheira e coorientada pelo Professor Doutor João Paulo Figueiredo, e apresentada à Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Instituto Politécnico de Coimbra.

Março de 2025



**Escola Superior
de Tecnologia
da Saúde**
Politécnico de Coimbra

Resumo

Introdução: Apesar das aplicações clínicas promissoras dos parâmetros de *strain* da aurícula esquerda (sAE), poucos estudos têm validado o seu papel na doença renal crónica (DRC). Com esta meta-análise pretendemos sintetizar a evidência científica disponível, relativa à relação entre os valores obtidos para o sAE e o estadio de DRC, analisando o seu impacto diagnóstico e preditivo, procurando simultaneamente responder à seguinte questão: Será que o sAE se correlaciona com o estadio da DRC?

Metodologia: Realizámos uma meta-análise de estudos realizados em doentes renais, com idade superior a 18 anos, que realizaram ecocardiograma transtorácico bidimensional, com avaliação de sAE por *speckle tracking*. A identificação de estudos foi realizada com recurso às bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Google Scholar*, até 15 de agosto de 2024. A qualidade dos estudos foi avaliada pelas ferramentas da Escala Newcastle-Ottawa e da *National Institute of Health*. A análise estatística foi realizada pelo software *IBM SPSS Statistics* versão 30. Os estadios de DRC foram agrupados da seguinte forma: 1 e 2 (grupo 1), 3a e 3b (grupo 2) e 4 e 5 (grupo 3). As diferenças médias entre casos e controlos foram expressas como *effect size* (ES) (diferenças médias não padronizadas - DMNP), com intervalos de confiança (ICF) de 95%. Tendo em conta a estratificação de estadios, foi realizada uma meta-análise por subgrupos. Adicionalmente, foi conduzida uma meta-regressão, de forma a investigar o impacto dos parâmetros avaliados nas diferenças observadas entre os estudos.

Resultados: Foram incluídos 14 estudos, com 4341 doentes renais. Os nossos resultados estatísticos demonstram, de forma consistente, que independentemente do estadio da DRC, os doentes renais apresentam valores reduzidos de sAE reservatório (sAEr) (ES: -12,139, ICF 95%: -14,494 a -9,785, $p < 0,001$), e de sAE conduzido (sAEcd) (ES: -10,682, ICF 95%: -15,503 a -5,861, $p < 0,001$). A estratificação por subgrupos revelou que nos estadios 1 e 2 da DRC, os únicos parâmetros ecocardiográficos associados à DRC foram o sAEr, com valores significativamente menores nos doentes renais vs. controlos (ES: -7,972, IC 95%: -

13,412 a -2,533, $p = 0,004$), e a velocidade máxima da onda A do fluxo transmitral, com valores significativamente mais elevados nos doentes renais vs. controlos (ES: 61,169, IC 95%: 50,554 a -71,785, $p < 0,001$). Nos estadios 3a e 3b da DRC, todas as variáveis analisadas, à exceção da fração de ejeção (Fej.) do ventrículo esquerdo (VE), apresentaram diferenças estatisticamente significativas relativamente aos grupos de controlo. Nos estadios 4 e 5 da DRC, todas as variáveis analisadas, à exceção da velocidade máxima da onda E do fluxo transmitral, apresentaram diferenças estatisticamente significativas, relativamente aos grupos de controlo. A meta-regressão identificou fatores associados à variabilidade do sAEr entre estudos. A heterogeneidade residual demonstrou que as variáveis moderadoras selecionadas explicaram 77,4% da respetiva variabilidade entre os estudos.

Discussão: O sAEr foi a única variável ecocardiográfica, independente do ritmo cardíaco, alterada desde o estadio inicial da doença, emergindo como um potencial preditor de disfunção diastólica, de eventos adversos cardiovasculares major, mortalidade e de declínio da taxa de filtração glomerular. A sua integração em algoritmos de estratificação pode ser determinante no prognóstico de doentes renais. Doentes renais crónicos apresentam menores valores de sAEr e de sAEcd, quando comparados com os controlos. No entanto, não podemos deixar de referir que, apesar de aplicarmos estratégias analíticas para reduzir a heterogeneidade nos estudos, a mesma não foi totalmente eliminada. Também alguns estudos revelaram escassez de resultados estatísticos, essenciais para alguns modelos meta-analíticos, bem como tamanhos de amostras relativamente diferentes.

Palavras-Chave:

Strain da aurícula esquerda; Doença renal crónica; Disfunção diastólica; Declínio da função renal; Meta-análise.

Abstract

Background: Despite the promising clinical applications of left atrial strain (LAS) parameters, few studies have validated their role in chronic kidney disease (CKD). This meta-analysis aims to synthesize the available scientific evidence regarding the relationship between LAS values and CKD stage, assessing their diagnostic and predictive impact. Additionally, we seek to answer the following question: Does LAS correlate with CKD stage?

Methods: We conducted a meta-analysis of studies involving adult kidney disease patients (>18 years old) who underwent two-dimensional transthoracic echocardiography with LAS assessment via speckle tracking. Study identification was performed using *the PubMed, Web of Science, and Google Scholar* databases until August 15, 2024. Study quality was assessed using the *Newcastle-Ottawa Scale* and the *National Institute of Health* tools. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 30. CKD stages were grouped as follows: stages 1 and 2 (group 1), stages 3a and 3b (group 2), and stages 4 and 5 (group 3). Mean differences between cases and controls were expressed as effect size (ES) - unstandardized mean differences - with 95% confidence intervals (CI). A subgroup meta-analysis was conducted based on CKD stratification. Additionally, meta-regression was performed to investigate the impact of evaluated parameters on the differences observed between studies.

Results: Fourteen studies were included, comprising 4,341 renal patients. Our statistical results consistently demonstrate that, regardless of CKD stage, renal patients exhibit reduced reservoir LAS (LASr) (ES: -12.139, 95% CI: -14.494 to -9.785, $p < 0.001$) and conduit LAS (LAScd) (ES: -10.682, 95% CI: -15.503 to -5.861, $p < 0.001$). Subgroup stratification revealed that in CKD stages 1 and 2, the only echocardiographic parameters associated with CKD were LASr, which was significantly lower in renal patients compared to controls (ES: -7.972, 95% CI: -13.412 to -2.533, $p = 0.004$), and the peak velocity of the mitral inflow A wave, which was significantly higher in renal patients compared to controls (ES: 61.169, 95% CI: 50.554 to 71.785, $p < 0.001$). In CKD stages 3a and 3b, all analyzed variables,

except for left ventricular ejection fraction (LVEF), showed statistically significant differences compared to control groups. In CKD stages 4 and 5, all analyzed variables, except for the peak velocity of the mitral inflow E wave, exhibited statistically significant differences compared to control groups. Meta-regression identified factors associated with LASr variability across studies. Residual heterogeneity analysis demonstrated that the selected moderator variables explained 77.4% of the variability between studies.

Conclusion: LASr was the only echocardiographic variable altered from the early stage of the disease, regardless of heart rhythm, emerging as a potential predictor of diastolic dysfunction, major adverse cardiovascular events, mortality, and glomerular filtration rate decline. Its integration into stratification algorithms may be crucial for the prognosis of renal patients. CKD patients exhibit lower LASr and LAScd values compared to controls. However, despite applying analytical strategies to reduce study heterogeneity, it was not completely eliminated. Additionally, some studies lacked essential statistical results for certain meta-analytical models and had relatively different sample sizes.

Keywords: Left atrial strain; Chronic kidney disease; Diastolic dysfunction; Renal function decline; Meta-analysis.

Índice de Siglas e de Abreviaturas

β – Coeficiente de regressão

$\sigma_{\hat{\beta}}$ – Erro de β

χ^2 – Qui-quadrado

AAE – Apêndice auricular esquerdo

ADMA – Dimetilarginina assimétrica

ADQI – *Acute Dialysis Quality Initiative*

AE – Aurícula esquerda

Ang II – Angiotensina II

ASC – Área de superfície corporal

ASE – Sociedade Americana de Ecocardiografia

AUC – *Area Under the Curve*

CAM – Calcificação do anel mitral

CDCP – *Centers for Disease Control and Prevention*

CV – Cardiovascular

CoV – Congestão venosa

dAE – Diâmetro da aurícula esquerda

DC – Débito cardíaco

DCV – Doença cardiovascular

DD – Disfunção diastólica

DM – Diabetes *mellitus*

DMNP – Diferença média não padronizada

DP – Desvio padrão

DR – Disfunção renal

DRC – Doença renal crónica

dTDVE – Diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo

EACVI - Associação Europeia de Imagiologia Cardiovascular

EP – Erro padrão

EPO - Eritropoietina

ERO – Espécies reativas de oxigénio

ERS – Sociedade Europeia de Cardiologia

ES – *Effect size*

ETT – Ecocardiograma transtorácico

EUA – Estados Unidos da América

FA – Fibrilhação auricular

FLa – Flutter auricular

FC – Frequência cardíaca

FD – Função Diastólica

Fej – Fração de ejeção

FR – Fatores de risco

gl – Graus de liberdade

GLS – *Global longitudinal strain*

HTA – Hipertensão arterial

HR – *Hazard ratio*

IC – Insuficiência cardíaca

ICF – Intervalo de confiança

iFAE – Índice da função da aurícula esquerda

IMC – Índice de massa corporal

imVE – Índice de massa do ventrículo esquerdo

I² – Índice de heterogeneidade

IR – Insuficiência renal

irAE – Índice de rigidez da aurícula esquerda

KDIGO – *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

M – Média estatística

MACE – Eventos adversos cardiovasculares major

MeSH – *Medical Subject Headings*

NIH – *National Institute of Health*

NOS – Newcastle-Ottawa Scale

ON – Óxido nítrico

OR – *Odds ratio*

PA – Pressão arterial

PDF – *Portable Document Format*

PIA – Pressão intra-abdominal

PN – Peptídeos natriuréticos

PNAs – Peptídeos natriuréticos auriculares

PRISMA – Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises

PSAL – Pico de *strain* auricular longitudinal

PTDVE – Pressões telediastólicas do ventrículo esquerdo

PVC – Pressão venosa central

R – Coeficiente de Pearson

R² – Coeficiente de determinação

RAT – Recetores de angiotensina tipo

RR – Risco relativo

RVP – Resistência vascular periférica

SAC – Sociedade Americana de Cardiologia

sAE – *Strain* da aurícula esquerda

sAEcd – *Strain* da aurícula esquerda ‘conduto’

sAEct – *Strain* da aurícula esquerda ‘contrátil’

sAEr – *Strain* da aurícula esquerda ‘reservatório’

sGLAE – *Strain* global longitudinal da aurícula esquerda

SCR – Síndrome cardiorrenal

SJR - *SCImago Journal Rank*

SPN – Sociedade Portuguesa de Nefrologia

SNS – Sistema nervoso simpático

SRA – Sistema renina angiotensina

SRC – Síndrome reno-cardíaca

STE – *Speckle tracking* ecocardiográfico

TFG – Taxa de filtração glomerular

TM – Taxa de mortalidade

TSFR - Terapia de substituição de função renal

VAEi – Volume da aurícula esquerda indexado

VAEpreA – Volume da aurícula esquerda precedente à contração auricular

VE – Ventrículo esquerdo

VM – Válvula mitral

Vmáx AE – Volume máximo da aurícula esquerda

Vmín AE – Volume mínimo da aurícula esquerda

VPs – Veias pulmonares

vs. - Versus

vTDVE – Volume telediastólico do ventrículo esquerdo

VVI – *Velocity Vector Imaging*

Índice de Tabelas

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO DE DRC PELA TFG	4
TABELA 2: PROGNÓSTICO DE DRC CONSOANTE CATEGORIZAÇÃO PELA TFG E ALBUMINÚRIA	5
TABELA 3: PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE AVALIAÇÃO VOLUMÉTRICA E FRACIONAL DA AE.....	23
TABELA 4: REVISTAS CIENTÍFICAS UTILIZADAS, RESPETIVOS FATORES DE IMPACTO E ÍNDICE H.....	30
TABELA 5: DETALHES DE TERMOS MESH UTILIZADOS EM ESTRATÉGIA DE PESQUISA	31
TABELA 6: AVALIAÇÃO QUALITATIVA ATRAVÉS DA FERRAMENTA DA NEWCASTLE-OTTAWA SCALE (NOS) PARA ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS	34
TABELA 7: AVALIAÇÃO QUALITATIVA ATRAVÉS DA FERRAMENTA DA NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH (NIH) PARA ESTUDOS OBSERVACIONAIS	35
TABELA 8: IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE, ATRAVÉS DE TÍTULO	38
TABELA 9: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE	40
TABELA 9: CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA META-ANÁLISE (CONTINUAÇÃO)	41
TABELA 10: PRINCIPAIS RESULTADOS REPORTADOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA PRESENTE META-ANÁLISE	48
TABELA 10: PRINCIPAIS RESULTADOS REPORTADOS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA PRESENTE META-ANÁLISE (CONTINUAÇÃO).....	49
TABELA 12: RESULTADOS DA MAGNITUDE DO EFEITO ESTRATIFICADOS POR ESTADIO DA DOENÇA NOS VÁRIOS PARÂMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS ENTRE CASOS E CONTROLOS.	52
TABELA 13: PREDITORES DA MAGNITUDE DOS ESTUDOS REFERENTES AO PARÂMETRO ECOCARDIOGRÁFICO STRAIN.....	57
TABELA 14: PREDITORES DA MAGNITUDE DOS ESTUDOS REFERENTES AO PARÂMETRO ECOCARDIOGRÁFICO RÁCIO E/E'	60
TABELA 15: PREDITORES DA MAGNITUDE DOS ESTUDOS REFERENTES AO PARÂMETRO ECOCARDIOGRÁFICO VAE.	62
TABELA 16: PREDITORES DA MAGNITUDE DOS ESTUDOS REFERENTES AO PARÂMETRO CLÍNICO TFG	63

Índice de Figuras

FIGURA 1: CONEXÃO CARDIORRENAL	10
FIGURA 2: DIAGRAMA ESQUEMÁTICO DE MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENVOLVIDOS NA SÍNDROME CARDIORRENAL.....	17
FIGURA 3: CURVAS DE STRAIN DA AURÍCULA ESQUERDA DISTINTAS PELA SINCRONIZAÇÃO ELETROCARDIOGRÁFICA.	25
FIGURA 4: FLUXOGRAMA DE PROCEDIMENTOS.....	32
FIGURA 5: FLUXOGRAMA BASEADO NO MODELO PRISMA, COM OS RESULTADOS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS.	37

Índice de Gráficos

GRÁFICO 1: GRÁFICO DE FLORESTA – META-ANÁLISE DE DIFERENÇAS MÉDIAS NÃO ESTANDARTIZADAS DO STRAIN DA AURÍCULA ESQUERDA RESERVATÓRIO, ENTRE CASOS E CONTROLOS.....	51
GRÁFICO 2: GRÁFICO DE FLORESTA – META-ANÁLISE POR SUBGRUPOS DE DIFERENÇAS MÉDIAS NÃO ESTANDARTIZADAS DO STRAIN DA AURÍCULA ESQUERDA RESERVATÓRIO, ENTRE CASOS E CONTROLOS.....	53
GRÁFICO 3: GRÁFICO DE FLORESTA – META-ANÁLISE POR SUBGRUPOS DE DIFERENÇAS MÉDIAS NÃO ESTANDARTIZADAS DO GLS DO VENTRÍCULO ESQUERDO, ENTRE CASOS E CONTROLOS	55
GRÁFICO 4: META-REGRESSÃO DE SAÉR COM EFEITO MODERADOR DA MÉDIA DE IMC.....	58
GRÁFICO 5: META-REGRESSÃO DE SAÉR COM EFEITO MODERADOR DA MÉDIA DE IMC.....	58
GRÁFICO 6: META-REGRESSÃO DE SAÉR COM EFEITO MODERADOR DA MÉDIA DE PAS.	59
GRÁFICO 7: META-REGRESSÃO DE SAÉR COM EFEITO MODERADOR DO GÉNERO FEMININO (%).	59
GRÁFICO 8: META-REGRESSÃO DO RÁCIO E/E' COM EFEITO MODERADOR DA DIABETES MELLITUS (%)...	60
GRÁFICO 9: META-REGRESSÃO DE RÁCIO E/E' COM EFEITO MODERADOR DA IDADE.	61
GRÁFICO 10: META-REGRESSÃO DE RÁCIO E/E' COM EFEITO MODERADOR DA PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	61
GRÁFICO 11: META-REGRESSÃO DE VAE COM EFEITO MODERADOR DA GLS DO VE.	62
GRÁFICO 12: META-REGRESSÃO DE TFG COM EFEITO MODERADOR DA PAS.	63

Índice Geral

<i>Resumo</i>	i
<i>Abstract</i>	iii
Índice de Siglas e de Abreviaturas	v
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras.....	xi
Índice de Gráficos	xiii
Introdução	1
 Parte I - Enquadramento teórico	 3
1. Doença Renal Crónica: Definição e Epidemiologia.....	3
2. Síndrome Cardiorrenal: Definição e Mecanismos Fisiopatológicos.....	9
2.1 Contextualização Histórica	9
2.2 Modelos Explicativos de Fisiopatologia	10
2.3 Mecanismos Fisiopatológicos	11
2.3.1 Sistema Renina-Angiotensina	11
2.3.2 Óxido Nítrico e Espécies Reativas de Oxigénio	13
2.3.3 Sistema Nervoso Simpático	14
2.3.4 Inflamação	14
2.3.5 Congestão Venosa	15
2.3.6 Anemia.....	16
2.4 Sistema de Classificação da Síndrome Cardiorrenal	17
3. Estratificação Cardiovascular na Doença Renal Crónica: O Valor Preditivo do Ecocardiograma Transtorácico	19
3.1 Avaliação ecocardiográfica da aurícula esquerda: o papel da deformação miocárdica.	21
 Parte II - Metodologia	 29
1. Protocolo	29
2. Critérios de Elegibilidade	29
3. Fontes de informação e estratégia de pesquisa	30
4. Processo de seleção	31
5. Extração de dados.....	32
6. Avaliação do risco de viés	34
7. Análise estatística.....	36

Parte III - Resultados.....	37
1. Seleção dos estudos	37
2. Risco de Viés.....	38
3. Características dos estudos.....	38
4. Resultados individuais dos estudos	42
5. Meta-análise – Resultados principais	50
5.1. Meta-Análise Global: Casos vs. Controlos	50
5.2. Meta-Análise por subgrupos (Estadio da Doença)	52
5.3. Meta-Regressão: Análise de heterogeneidade e de fatores modificadores	57
Parte IV - Discussão.....	65
Referências bibliográficas.....	81
Anexos	99

Introdução

A doença renal crónica (DRC) afeta mais de 10% da população mundial, sendo as doenças cardiovasculares (DCV) as principais responsáveis pela morbilidade e mortalidade nestes doentes (Kovesdy, 2022). A identificação precoce do envolvimento cardiovascular (CV) em doentes renais poderá ser determinante no seu prognóstico a longo prazo (Gan et al., 2021a). Contudo, os algoritmos de estratificação de risco atualmente disponíveis não incluem a avaliação de marcadores renais – subestimando o risco de desenvolvimento de eventos CV na DRC e enaltecendo a necessidade de novos marcadores preditivos (Mandoli et al., 2020; Tanasa et al., 2021a).

Dentro das DCVs, a cardiopatia isquémica e a insuficiência cardíaca (IC) estão associadas ao aumento da mortalidade dos doentes com insuficiência renal (IR), além disso, a fibrilhação auricular (FA) é cerca de 2 a 3 vezes mais frequente nesta população, contribuindo com um risco de mortalidade acrescido em 23% (Tanasa et al., 2021a).

Distúrbios cardíacos conduzem a lesões no sistema renal e vice-versa – desta interdependência surge o termo ubíquo ‘síndrome cardiorrenal’ (SCR), onde estão envolvidos múltiplos processos fisiopatológicos complexos que conduzem a alterações de volémia, pressão arterial (PA) e de débito cardíaco (DC), aterosclerose acelerada, *remodeling* cardíaco e progressão de doença renal (Bongartz et al., 2005; Kang et al., 2022).

A DRC associa-se à presença de hipertrofia ventricular esquerda (HVE) e de fibrose, que por sua vez se relacionam a alterações no relaxamento ventricular (Cho, 2013). Comparativamente à disfunção sistólica, a disfunção diastólica (DD) associa-se a maior taxa de mortalidade (TM) e de morbilidade, podendo ser considerada precursora no desenvolvimento de IC (Rebić & Rašić, 2014; Dal Canto et al., 2022).

A IC com fração de ejeção preservada (ICFejP) acomete cerca de 56% dos doentes com IC, e a sua prevalência aumenta de dia para dia (Dal Canto et al., 2022).

Define-se pela presença de sinais e/ou sintomas de IC, com uma fração de ejeção (Fej) superior a 50%, níveis de peptídeos natriuréticos (PN) aumentados e evidência de disfunção morfofuncional subjacente (Dal Canto et al., 2022). As alterações estruturais incluem o aumento do volume da aurícula esquerda indexado (vAEi) e as funcionais envolvem principalmente a DD (Dal Canto et al., 2022).

A DD pode ser avaliada de forma invasiva por cateterismo cardíaco direito ou de forma não invasiva por ecocardiografia (Dal Canto et al., 2022). Não existe um único parâmetro de avaliação ecocardiográfica de DD, mas antes um conjunto deles, recomendados pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) (Tanasa et al., 2021a; Dal Canto et al., 2022). Contudo, os algoritmos desenvolvidos para a sua categorização, perdem sensibilidade em múltiplas circunstâncias e os doentes com ICFejP têm frequentemente função diastólica (FD) normal ou indeterminada (Mandoli et al., 2020; Dal Canto et al., 2022).

Recentemente, o *strain* da aurícula esquerda (sAE) tem demonstrado correlação significativa, quer a nível clínico, quer com avaliação invasiva das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo (VE), podendo ter capacidade de melhorar o diagnóstico desta população (Dal Canto et al., 2022). Ensaios clínicos têm demonstrado a superioridade do sAE na avaliação da DD em comparação aos parâmetros ecocardiográficos tradicionalmente utilizados, podendo mesmo preceder a alterações no volume auricular (Gan et al., 2021a; Tanasa et al., 2021b).

Os doentes renais desenvolvem com maior frequência ICFejP, sendo o seu diagnóstico mais difícil, dada a sintomatologia inespecífica e a utilidade limitada dos PN, que estão já usualmente acima dos níveis de normalidade nesta patologia (Nardi et al., 2019). O sAE, enquanto marcador de DD precoce, pode ser determinante na gestão da SCR (Mandoli et al., 2020).

Apesar das aplicações clínicas promissoras dos parâmetros de sAE, poucos estudos têm validado o seu papel na DRC (Tanasa et al., 2021a).

Com esta meta-análise pretendemos sintetizar a evidência científica disponível relativa à relação entre os valores obtidos para o sAE e o estadio de DRC, analisando o seu impacto diagnóstico e preditivo, procurando simultaneamente responder à seguinte questão: Será que o sAE se correlaciona com o estadio da DRC?

Parte I - Enquadramento teórico

1. Doença Renal Crónica: Definição e Epidemiologia

A disfunção renal (DR) é definida como um estado de compromisso da função renal (agudo ou crónico), causado por quaisquer condições que se manifestem por retenção de metabolitos, distúrbios eletrolíticos ou sintomas sistémicos prolongados que conduzam em última instância à IR terminal, diálise ou transplante renal (Zhang et al., 2023).

A definição e classificação de DRC foi realizada em 2005 pela *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), com o objetivo de padronizar o conceito, facilitando o desenvolvimento de práticas clínicas e de investigação, internacionalmente reconhecidas, permitindo uma abordagem transversal no entendimento desta entidade patológica (Levey, et al., 2005).

De acordo com as diretrizes da KDIGO, a DRC é caracterizada pela presença de lesão renal (estrutural ou funcional), que persiste por um período mínimo de 3 meses, o que a distingue de episódios de DR aguda (Levey, et al., 2005; Kovesdy, 2022; KDIGO CKD Work Group, 2024). A avaliação de lesão estrutural pode ser realizada através de diversos marcadores, como: (1) presença de albuminúria (definida como rácio albumina/ creatinina ≥ 30 mg/g ou taxa de excreção de albumina ≥ 30 mg em 24h); (2) anomalias no sedimento da urina; (3) anomalias eletrolíticas (ou outras) consequentes a distúrbios nos túbulos renais; (4) anomalias detetadas em exames histopatológicos ou de imagem; e (5) histórico de transplante renal. Já a lesão funcional é determinada pela diminuição da taxa de filtração glomerular¹ (TFG) (Levey, et al., 2005; KDIGO, 2024; Kampmann et al., 2023).

¹ A TFG corresponde à medida da depuração de uma substância que é livremente filtrada pelos glomérulos, sem sofrer reabsorção ou secreção tubular. Pode ser estimada através de equações, como a do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) e a *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (Brito, et al, 2016).

A classificação de DRC é fundamentada na TFG, sendo subdividida em 5 estádios – os estádios 1 e 2 requerem a presença de lesão renal, enquanto os estádios 3 e 4 indicam uma perda de pelo menos 50% da função renal, representando um ‘ponto de corte’ no entendimento de DRC clinicamente significativa (tabela 1) (KDIGO, 2024).

Tabela 1: Classificação de DRC pela TFG

Classificação de DRC pela TFG		
Estadio	TFG (mL/min/1,73m ²)	Descrição de função renal
G1	≥ 90	Normal ou elevada
G2	60-89	IR ligeira
G3a	45-59	IR ligeira a moderada
G3b	30-44	IR moderada a grave
G4	15-29	IR grave
G5	<15	IR terminal

Abreviaturas: DRC – Doença Renal Crónica; IR – Insuficiência Renal; TFG – Taxa de Filtração Glomerular.

Adaptada de KDIGO CKD Work Group (2013).

As *guidelines* KDIGO mais recentes categorizam ainda a presença de albuminúria na DRC, onde a sua presença até 30 mg/g é definida como normal (A1) e acima de 300 mg/g é definida como severamente aumentada (A3) (tabela 2) (Kampmann et al., 2023; KDIGO, 2024).

A DRC é responsável por um dos maiores desafios atuais no setor da saúde, afetando mais de 10% da população mundial – o que equivale a cerca de 843,6 milhões de pessoas – tendo um impacto significativo na redução da sua esperança média de vida (Kovesdy, 2022).

Em 2017 aproximadamente 1,2 milhões de pessoas morreram por IR, e mais 1,4 milhões de pessoas por DCV secundária a DRC – o que tornou a DRC na 12^a principal causa de morte no mundo, contribuindo com 4,6% de vítimas (Vida et al., 2023). De acordo com o *Global Burden Disease* (GBD) a TM global para todas as idades por DRC aumentou 41,5% entre 1990 e 2017, tendo-se tornado na 19^a principal causa de anos de vida potencialmente perdidos² (era a 36^a causa em

² Número de anos que teoricamente uma determinada população deixa de viver se morrer prematuramente (Instituto Nacional de Estatística, 2015).

1990) (Kovesdy, 2022). Apesar de representar uma das principais doenças não transmissíveis associadas a mau prognóstico clínico, com elevado peso nos serviços de saúde, a maioria dos doentes com DRC (aproximadamente 79%) é diagnosticada apenas em fases avançadas da doença, mantendo-se a sua baixa conscientização entre a comunidade (Kampmann et al., 2023; López et al., 2023). O envelhecimento da população, a par com o aumento de fatores de risco (FR) (hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), obesidade e DCV), dificultam o tratamento adequado destes doentes, tornando expectável que a carga associada à DRC continue a crescer, prevendo-se que atinja fatalmente cerca de 2,2 a 4 milhões pessoas em 2040, podendo tornar-se na 5ª maior causa de morte a nível mundial (*the Global Burden of Disease Chronic Kidney Disease Collaboration* [GBDCKDc], 2020; Santos-Araújo et al., 2022; Kampmann, 2023; López et al., 2023).

Tabela 2: Prognóstico de DRC consoante categorização pela TFG e albuminúria

Prognóstico de DRC consoante categorização pela TFG e Albuminúria				Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeiramente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
TFG (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal ou elevada	≥ 90			
	G2	IR ligeira	60-89			
	G3a	IR ligeira a moderada	45-59			
	G3b	IR moderada a grave	30-44			
	G4	IR grave	15-29			
	G5	IR terminal	<15			

Abreviaturas: DRC – Doença Renal Crónica; IR – Insuficiência Renal; TFG – Taxa de Filtração Glomerular

Adaptada de KDIGO CKD *Work Group* (2013).

O conhecimento relativamente à prevalência de DRC é essencial para a gestão e prevenção da doença, no entanto, até à data, os estudos internacionais têm reportado valores muito distintos entre si (Brück et al., 2016; Kovesdy, 2022; Santos-Araújo et al., 2022; Vida et al., 2023) Brück et al. (2016), estimaram a

prevalência de DRC na Europa, obtendo valores desde 3,3% na Noruega a 17,3% no nordeste da Alemanha. Esta disparidade pode ser justificada pela existência de heterogeneidade populacional, diferentes hábitos dietéticos, presença de comorbilidades (HTA, DM, DCV, doenças autoimunes), níveis socioeconómicos, políticas de saúde (nomeadamente no acesso a serviços e cuidados de saúde), fatores genéticos e utilização de diferentes métodos laboratoriais na determinação da creatinina, assim como diferentes fórmulas de cálculo para a TFG (Brück et al., 2016; Santos-Araújo et al., 2022; Kampmann et al., 2023; Vida et al., 2023). Hill et al. (2016) determinaram uma prevalência global de DRC de 13,4% nos estádios 1 a 5 e de 10,6% para os estádios 3 a 5 (Kovesdy, 2022). Além disso, a literatura atual aponta para que a prevalência de DRC seja superior em mulheres, no entanto a mortalidade por IR é superior em homens, sugerindo uma maior progressão da doença neste género (GBDCKDc, 2020; Santos-Araújo et al., 2022).

Dados relativos à fase inicial da DRC, assim como o seu impacto na morbilidade e mortalidade, são escassos ou inexistentes em muitos países. Isso condiciona a existência de estudos que avaliem a progressão da doença – possivelmente porque a maioria utiliza a TFG na sua deteção – limitando-se à avaliação dos estádios 3 a 5 (Kovesdy, 2022; Santos-Araújo et al., 2022).

O número de pessoas que recebe terapia de substituição de função renal (TSFR) excede os 2,5 milhões, e é expectável que duplique em 2030. Esse crescimento deve-se a três principais fatores: (1) envelhecimento da população (inclusive de doentes crónicos); (2) diminuição de órgãos disponíveis para transplante; e (3) fatores não demográficos, como o aumento dos custos associados a nova tecnologia em saúde e medicação, além do impacto económico para o doente (que inclui perda de produtividade, desemprego e ausências laborais do próprio ou do cuidador) (GBDCKDc, 2020). Em muitos países, a possibilidade de acesso a TSFR é mínima, e estima-se que cerca de 2,3 a 7,1 milhões de adultos morram de forma prematura por ausência de tratamento adequado (GBDCKDc, 2020). Na África subsariana, as taxas de adesão são baixas, mesmo que os indivíduos iniciem tratamento, cerca de 85% são forçados a abandoná-lo pela incapacidade de manter os pagamentos da diálise (GBDCKDc, 2020).

Apesar da maioria dos custos estar associada à TSFR, também os estadios iniciais da doença geram custos financeiros, principalmente pela indução de eventos cardiovasculares (CVs) (Vanholder et al., 2017). Iniciativas de prevenção de desenvolvimento e progressão de DRC, bem como de complicações a si associadas, são escassas, inadequadas e incongruentes – apesar do seu enorme potencial na redução de custos socioeconómicos (Vanholder et al., 2017).

A DRC tem recebido investimento governamental dirigido maioritariamente para o seu tratamento (> 95%), sendo a sua prevenção negligenciada quando comparada a outras patologias: de 1990 a 2017 a TM por DCV diminuiu de 30% para 4%; por cancro diminuiu de 14% para 9%; por doença pulmonar obstrutiva diminuiu de 41% para 3% e por DRC aumentou de 2% para 8% (Vanholder et al., 2017; GBDCKDc, 2020). Este crescimento, associado ao facto da maioria dos doentes renais morrerem por causas CV, pode vir a neutralizar os esforços que têm sido feitos até agora relativamente ao prognóstico desfavorável associado às DCV (Vinhas, 2020).

A deteção precoce de DRC assume um papel fundamental na viabilização de intervenções preventivas oportunas e apropriadas (Yeo et al., 2023). No entanto, constata-se uma significativa falta de consciência pela maioria dos doentes em relação à sua condição: nos Estados Unidos da América (EUA), 9 em cada 10 adultos com DRC e 1 em cada 3 adultos no estadio 4 da doença, desconhecem o seu diagnóstico (*Centers for Disease Control and Prevention [CDCP]*, 2023). Paralelamente, um estudo realizado na Alemanha evidenciou que 80% dos doentes nos estadios 1 e 2, e 30% dos doentes no estadio 4, não estão cientes da sua condição médica (Stolpe et al., 2021).

Torna-se evidente a necessidade de ações tais como, rastreios estruturais que permitam a deteção precoce da doença e programas educacionais que promovam o autocuidado e a prevenção de FR (Vinhas, 2020). As recomendações relativas aos rastreios populacionais permanecem díspares devido à incerteza da sua relação custo-efetividade (Yeo et al., 2023). A revisão de Yeo et al. (2023) aponta para que o rastreio de DRC em indivíduos de alto-risco (com DM, HTA ou pertencentes a etnias de risco) tenha uma relação custo-efetividade positiva. Quanto à população em geral, a evidência científica disponível é mais limitada, e os estudos existentes apontam para que não seja economicamente viável – no

entanto, não têm sido consideradas as potenciais vantagens de autotestes (em detrimento de rastreios em unidades de saúde primárias), os benefícios relativos ao prognóstico CV ou a aplicação de terapêutica protetora cardiorrenal (Van Mil et al., 2023).

Quanto a Portugal, os valores de prevalência reportados por diferentes estudos também têm sido bastante variáveis entre si – em 2011 o estudo PREVADIAB demonstrou uma prevalência de 6,1% nos estádios 3 a 5 (Vida et al., 2023); 10 anos depois o estudo RENA revelou uma prevalência de 20,9% nos estádios 1 a 5 (Vinhas, 2020); em 2022, um estudo limitado à Unidade Local de Saúde de Matosinhos determinou um valor de prevalência de 9,8% nos estádios 1 a 5 – sobreponível aos valores reportados na Europa (Santos-Araújo et al., 2022); e em 2023, resultados preliminares de um estudo na população madeirense apontam para uma prevalência de 20% (Vida et al., 2023).

No âmbito do Plano Nacional de Saúde (PNS) 2021-2030, a Sociedade Portuguesa de Nefrologia (SPN) (2022), manifestou a sua preocupação “pelo facto de a doença renal crónica praticamente não ser contemplada enquanto objetivo de cuidado em Saúde em Portugal na próxima década”. De acordo com o registo da *European Renal Association*, Portugal é o país europeu com maior prevalência de doença renal com necessidade de TSFR, e o 8º numa escala mundial (SPN, 2023). Cerca de 0,1 a 0,2% da população geral é submetida a algum tipo de TSFR, consumindo cerca de 2 a 3% do orçamento de Estado para a saúde, estimando-se uma carga financeira de 80,000 € por doente anualmente (SPN, 2022; Yeo et al., 2023).

Em dezembro de 2023, o governo português através do Despacho n.º 12635/2023, reconhece a DRC como epidemia, bem como a sua carga nos sistemas de saúde, criando a Comissão de Implementação da Estratégia Nacional para a Doença Renal Crónica, e aprovando a Estratégia Nacional para a Promoção da Saúde Renal e Cuidados Integrados na Doença Renal Crónica 2023-2026, que tem como objetivos “*servir as pessoas que padecem de DRC e, mais amplamente, as pessoas que pertencem a populações vulneráveis e com risco de desenvolver DRC, com vista à equidade de acesso, segurança e qualidade na prestação de cuidados preventivos e terapêuticos*”, implementando assim “*planos de cuidados preventivos e terapêuticos (...) alinhados com uma visão de serviço centrada no cidadão*”.

Relativamente ao modelo de gestão preventiva e de promoção da saúde renal, são estabelecidas metas para rastreio de DR em indivíduos com diagnóstico de HTA e/ou DM (Ministério da Saúde – Gabinete da Secretária de Estado da Promoção da Saúde, 2023).

2. Síndrome Cardiorrenal: Definição e Mecanismos Fisiopatológicos

2.1 Contextualização Histórica

A relação de interdependência entre coração e rins foi estabelecida pela primeira vez em 1836, quando Robert Bright observou uma prevalência de doença cardíaca estrutural em doentes renais com presença de albuminúria (Dai, 2021; Junho et al., 2023). Em 1913, Thomas Lewis utiliza pela primeira vez o termo ‘cardiorrenal’ ao descrever as suas observações relativamente ao desenvolvimento frequente de dispneia em doentes com IR terminal (Wang et al., 2020). Blake & Wegria (1949) estudaram o impacto da hipertensão venosa renal na perfusão dos rins e excreção de sódio e água (Prastaro et al., 2022). Na década de 50, o fisiologista Arthur Guyton, desafiou o paradigma científico vigente, que atribuía o débito cardíaco (DC) como resultado exclusivo da função cardíaca – descrevendo extensivamente a relação fisiológica entre a manutenção do volume extracelular, através do controlo da pressão arterial (PA), e da regulação renal de água e de sódio – a sua contribuição científica é de inestimável importância no entendimento atual da complexa e dinâmica relação entre coração e rins (Bongartz et al., 2005; Guerra & Simabukuro, 2009).

Apesar de quase 200 anos de investigação, só em 2004 é feita a primeira tentativa para definir o termo ‘Síndrome Cardiorrenal’ (SCR) pelo *National Heart, Lung and Blood Institute* como “o resultado de interações entre os rins e sistema cardiovascular que levam ao aumento de volémia, exacerbando sintomas de IC e a progressão da doença renal” (Prastaro et al., 2022; Dutta et al., 2023).

2.2 Modelos Explicativos de Fisiopatologia

Ao se focar no rim e no sistema renina angiotensina (SRA), Guyton conseguiu explicar as alterações nos níveis de volémia, PA e DC na SCR. No entanto, as manifestações de aterosclerose acelerada, *remodeling* cardíaco e progressão de doença renal observadas nestes doentes, permaneceram sem justificação. Bongartz et al (2005) propuseram assim uma extensão ao modelo de Guyton: a conexão cardiorrenal (figura 1) (Bongartz et al., 2005).

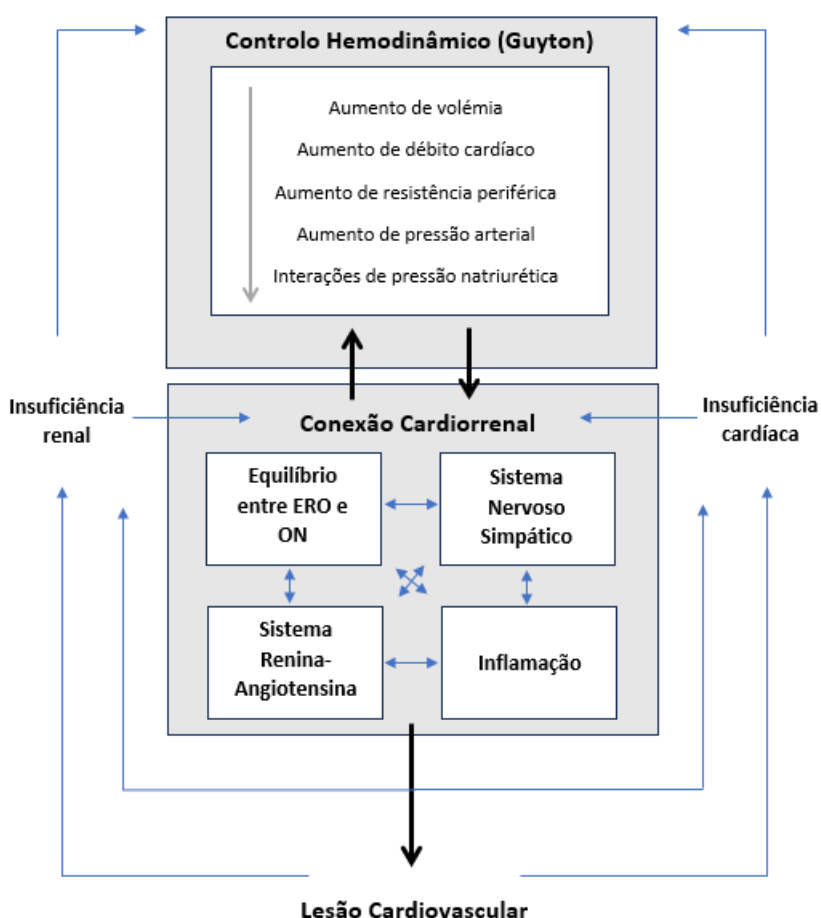


Figura 1: Conexão Cardiorrenal

Adaptada de: Bongartz LG et al (2005).

Abreviaturas: ERO – Espécies Reativas de Oxigénio; ON – Óxido Nítrico

Na dissecção de eventos fisiopatológicos na SCR identificaram quatro conetores responsáveis pela progressão da doença, nomeadamente o SRA, o equilíbrio entre óxido nítrico (ON) e espécies reativas de oxigénio (ERO), o sistema nervoso simpático (SNS) e a inflamação, teorizando que uma alteração num destes

conectores conduz a um círculo vicioso que afeta os restantes, dada a sua interação sinérgica – resultando em alterações morfofuncionais ao nível renal e cardíaco, com consequente perpetuação da doença (Bongartz et al., 2005).

2.3 Mecanismos Fisiopatológicos

2.3.1 Sistema Renina-Angiotensina

O SRA é ubíquo, envolvendo múltiplos sistemas de órgãos, com particular impacto ao nível dos rins, pulmões, vasculatura sistémica, córtex suprarrenal e cérebro (Fountain et al., 2023). É um mediador crucial em processos fisiológicos CV e renais, através da regulação do tónus vascular e equilíbrio entre água e sódio (Fountain et al., 2023). É ativado em quaisquer condições que culminem na hipoperfusão renal e em baixas concentrações de sódio no túbulo contorcido distal - como por exemplo em casos de hemorragia, onde é ativado como mecanismo compensatório (Carvalho, 2011; Ma et al., 2022; Fountain et al., 2023). A baixa perfusão no rim é detetada por mecanoreceptores nas arteríolas aferentes, que estimulam a libertação sistémica de renina pelas células justa glomerulares (Ma et al., 2022; Fountain et al., 2023). A renina converte o angiotensinogénio³ no peptídeo angiotensina I, que por sua vez é convertido em angiotensina II (Ang II) por ação da enzima conversora de angiotensina⁴ (VanPutte et al., 2016; Fountain et al., 2023).

A Ang II, considerada o efector mais importante do SRA, atua seletivamente nos recetores de angiotensina tipo (RAT) 1, resultando em (Silva et al., 2008):

- efeitos renais: a Ang II estimula a retenção renal de sódio e de água, permitindo a expansão do volume plasmático pela menor formação de urina (VanPutte et al., 2016). Adicionalmente, promove a secreção de vasopressina⁵ (que reduz a formação de urina) e de aldosterona⁶ (que induz à reabsorção de sódio através da ativação do recetor mineralocorticoide no nefrónio distal) (VanPutte et al., 2016; Nishiyama & Kobori, 2018);

³ segregado pelo fígado.

⁴ sintetizada nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, em especial, nos pulmões.

⁵ por neurónios hipotalâmicos, que detetam o aumento na osmolaridade plasmática.

⁶ por ativação dos RAT 1 nas glândulas suprarrenais.

- ativação do SNS. A interação entre o SRA e o SNS ainda não é completamente compreendida, teorizando-se sobre a facilitação pré-sináptica de libertação de neurotransmissores simpáticos no sistema nervoso central (Tsuda, 2012). A Ang II ao atuar nos RAT1⁷, promove a neurotransmissão simpática de diversas formas:
 - estimula a libertação pré-sináptica de noradrenalina e de adrenalina⁸;
 - facilita a transmissão ganglionar simpática;
 - inibe a recaptação de noradrenalina nos terminais nervosos;
 - aumenta a densidade da inervação simpática nos órgãos terminais CV;
 - aprimora a resposta vasoconstritora à noradrenalina (VanPutte et al., 2016; Miller & Arnold, 2019).
- efeitos vasculares: a vasoconstrição arteriolar, mediada pelo SNS e pela vasopressina, resulta num aumento de resistência vascular periférica (RVP) e de retorno venoso ao coração, com consequente aumento da PA (VanPutte et al., 2016).

A distensão auricular, secundária à sobrecarga de volume, estimula a libertação de peptídeos natriuréticos auriculares (PNAs), que atuam diretamente sob os rins promovendo a formação de urina, contribuindo para a redução de volémia e de RVP – tendo um papel fundamental na homeostase eletrolítica e hemodinâmica (VanPutte et al., 2016; Díez, 2017). No entanto, se a sua ativação é inicialmente compensatória e apropriada, caso realizada de forma sustentada, pode tornar-se decrementaria, conduzindo progressivamente a disfunção cardiorrenal (Bongartz et al., 2005; Silva, 2013).

Em doentes com IC a hiperativação do SRA pode ser dramática (Bongartz et al., 2005). À medida que a doença progride, a ativação crónica do SRA pode sobrepujar os efeitos dos PNAs, diminuindo a sensibilidade dos seus recetores – contribuindo para o aumento de PNAs circulantes não processados e pouco ativos (Silva et al., 2008; Díez, 2017; Vinnakota & Chen, 2020). Na tentativa de restaurar a perfusão tecidular, as ações da Ang II promovem retenção de volume e vasoconstrição excessivas, podendo resultar, respetivamente, num quadro clínico de congestão

⁷ abundantes ao nível das transmissões sinápticas do sistema nervoso autónomo (tais como neurónios pré - ganglionares, gânglios nervosos ou terminações nervosas).

⁸ neurotransmissores vasoconstritores.

cardíaca e em lesão miocárdica, por apoptose de células endoteliais coronárias ou de miócitos (Bongartz et al., 2005; Kumar et al., 2019; Junho et al., 2023).

Além das consequências associadas à (des)regulação de volume de líquido extracelular e de vasoconstrição, o SRA medeia:

- stress oxidativo: a circulação excessiva de Ang II e de aldosterona pode ativar o complexo enzimático NADPH-oxidase (Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) nas células endoteliais do músculo liso, tubulares renais e nos cardiomiócitos, promovendo ERO e stress oxidativo, que por sua vez contribuem para a aterosclerose e fibrose cardíaca, induzindo lesão vascular e a secreção de citocinas pró-inflamatórias (Ma et al., 2022).
- sobrecarga urémica: a constrição das arteríolas aferentes glomerulares, ao agravar a isquémia renal, diminui a TFG, permitindo a acumulação de toxinas urémicas e diminuindo o número de nefrónios funcionais (Ma et al., 2022).
- produção de dimetilarginina assimétrica (ADMA) – inibidor endógeno de ON: a ativação excessiva do SRA pode reduzir a expressão das enzimas dimetilarginina dimetilaminohidrolase humana e da arginina metiltransferase, resultando numa acumulação de ADMA e de menor biodisponibilidade de ON (Ma et al., 2022).

2.3.2 Óxido Nítrico e Espécies Reativas de Oxigénio

O ON tem um papel fundamental ao modular a resposta renal às alterações de PA e de volume sanguíneo, induzindo a vasodilatação e natriurese (Bongartz et al., 2005). Já as ERO, em condições fisiológicas, são essenciais no funcionamento celular (Dutta et al., 2023). A menor disponibilidade de ON, pela sua interação com radicais livres de oxigénio e pela presença de elevados níveis de ADMA, associada ao aumento de níveis de ERO, resultam num estado de *stress* oxidativo – já referido como iniciador *major* de resposta inflamatória, contribuindo para a lesão celular, disfunção endotelial e progressão de aterosclerose (Bongartz et al., 2005; Kumar et al., 2019). A menor disponibilidade sistémica de ON promove a vasoconstrição, que por sua vez pode aumentar a atividade do SNS (Dutta et al., 2023). Além disso,

o seu impacto a nível renal, nomeadamente na lesão de células tubulares e intersticiais renais, estimula o SRA (Bongartz et al., 2005; Silva, 2013).

2.3.3 Sistema Nervoso Simpático

Em situações de hipotensão arterial, o SNS é ativado via baroreceptores (no seio carotídeo e arco aórtico), acionando o mecanismo medular das glândulas suprarrenais. Consequentemente temos um aumento da secreção e libertação de noradrenalina e de adrenalina na corrente sanguínea, que além da vasoconstrição, aumentam a frequência cardíaca (FC) e o volume de ejeção (VanPutte et al., 2016). Dada a intensa inervação simpática renal, temos constrição a este nível, sendo ativado o SRA (Silva, 2013).

Numa fase inicial de IC, a ativação do SNS é fundamental enquanto suporte inotrópico e para a manutenção do DC, no entanto, a longo prazo, resulta em dessensibilização de beta-adrenoreceptores, comprometendo a capacidade funcional dos reflexos baroreceptores e contribuindo para menor variabilidade da FC e maior suscetibilidade a arritmias (Bongartz et al., 2005). A vasoconstrição prolongada estimula o desenvolvimento do neuropeptídeo Y, promotor de crescimento vascular, contribuindo para a formação de neo-íntima e induzindo apoptose e hipertrofia de cardiomiócitos (Bongartz et al., 2005; Hadjiphilippou & Kon, 2016). Além da inervação simpática renal direta, o aumento de espessamento dos vasos sanguíneos intra-renais também promove a libertação de renina, ativando o SRA (Bongartz et al., 2005; Silva, 2013). A noradrenalina, reconhecida enquanto potencial agente pró-inflamatório, encontra-se em excesso dada a ativação crónica do SNS, podendo induzir a produção de ERO e modular células do sistema imunológico, para a libertação de citocinas inflamatórias (Ming et al., 2015).

2.3.4 Inflamação

A inflamação ocorre como resposta a qualquer alteração da integridade tecidular, com o objetivo de restaurar a homeostase através da indução de mecanismos de reparação. Caracteriza-se, numa fase aguda, pela vasodilatação local,

extravasamento de leucócitos e libertação de múltiplos componentes plasmáticos (Lugrin et al., 2014). No entanto, quando o agente promotor da lesão não é eficazmente eliminado, tal como na DRC e IC, estamos perante um estado de inflamação crónica, que desencadeia libertação de ERO (pela acumulação de leucócitos, em particular de leucócitos polimorfonucleares), estimulação de renina (secundária à inflamação tubulointersticial e subsequente resposta hemodinâmica glomerular) e de noradrenalina (mediada pela libertação de citocinas inflamatórias) (Kristal et al., 1998; Bongartz et al., 2005; Burman et al., 2005; Pongratz & Straub, 2014).

2.3.5 Congestão Venosa

Nas últimas décadas a literatura científica tem colocado sob escrutínio o papel da congestão venosa (CoV), como fator responsável pelo desenvolvimento da SCR (Tabucanon & Tang, 2020). O registo ADHERE (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) demonstrou a mesma taxa de incidência de DR na ICFeJP *versus* (vs.) reduzida, contrariando o paradigma da hipoperfusão arterial enquanto principal entidade contributória para a progressão da lesão renal (Tabucanon & Tang, 2020). A relação entre PA, DC e RVP é baseada no conceito da lei de Pouseille: o fluxo cardíaco está dependente de um gradiente de pressão suficiente, capaz de atravessar a rede de capilares do corpo humano, sendo representado pela diferença entre a PA média e a pressão venosa central (PVC) (Bock & Gottlieb, 2010; F Gnanaraj et al., 2013).

Na IC a PVC aumenta de forma a assegurar o gradiente de pressão necessário à perfusão tecidual (Kumar et al., 2019). No entanto, o aumento da PVC resulta num fluxo lentificado, causando congestão, disfunção glomerular e baixo débito urinário (Kumar et al., 2019). Além disso, a presença de edema visceral, ascite e edema da parede abdominal, frequentes nestes doentes, podem aumentar a pressão intra-abdominal (PIA), o que contribui indiretamente para o aumento da PVC e diretamente para a ‘compressão’ dos rins e sua hipoperfusão (F Gnanaraj et al., 2013). Sequente ao aumento da PVC, as vénulas renais podem distender-se, comprimindo os túbulos renais e aumentando a pressão intersticial hidrostática circundante, dificultando a passagem de fluxo sanguíneo e obstruindo o fluxo

urinário, resultando num estado de hipóxia do parênquima renal e em DR (Tabucanon & Tang, 2020).

2.3.6 Anemia

Mais recentemente tem existido um interesse crescente no papel patogénico da anemia na SCR (Macdougall et al., 2012). A anemia tem sido reportada como preditor independente de mortalidade nestes doentes, estando associada a pior prognóstico (Palazzuoli et al., 2011; Kumar et al., 2019). Inicialmente como resposta compensatória ao estado anémico, temos redução da RVP com consequente hipotensão arterial sistémica, detetada por baroreceptores através da ativação neurohormonal. O aumento da atividade do SNS e do SRA, contribuem para a vasoconstrição periférica, redução de fluxo renal e menor TFG, retenção de água e de sódio com subsequente expansão do volume plasmático extracelular – a longo prazo contribuindo para a perpetuação do ciclo fisiopatológico da SCR (Palazzuoli et al., 2015; McCullough, 2021)

Os mecanismos da anemia são multifatoriais, no entanto a progressiva redução da hormona eritropoietina (EPO), responsável pela eritropoiese, tem um papel proeminente (Portolés et al., 2021). Doentes com SCR podem ter menores níveis de EPO, dado que é produzida principalmente pelo rim, comprometendo o transporte de oxigénio a órgãos já sob *stress*, e promovendo a hipoxia tecidual e apoptose celular (Kumar et al., 2019; McCullough, 2021). Além disso, os glóbulos vermelhos são ricos em antioxidantes, e o estado paradoxal da anemia pode contribuir para o *stress* oxidativo (Kumar et al., 2019). Também as citocinas pró-inflamatórias, induzidas pela SCR, podem suprimir a secreção renal de EPO e ter efeitos negativos nos seus recetores ao nível da medula óssea, com resistência endógena de EPO (McCullough, 2021).

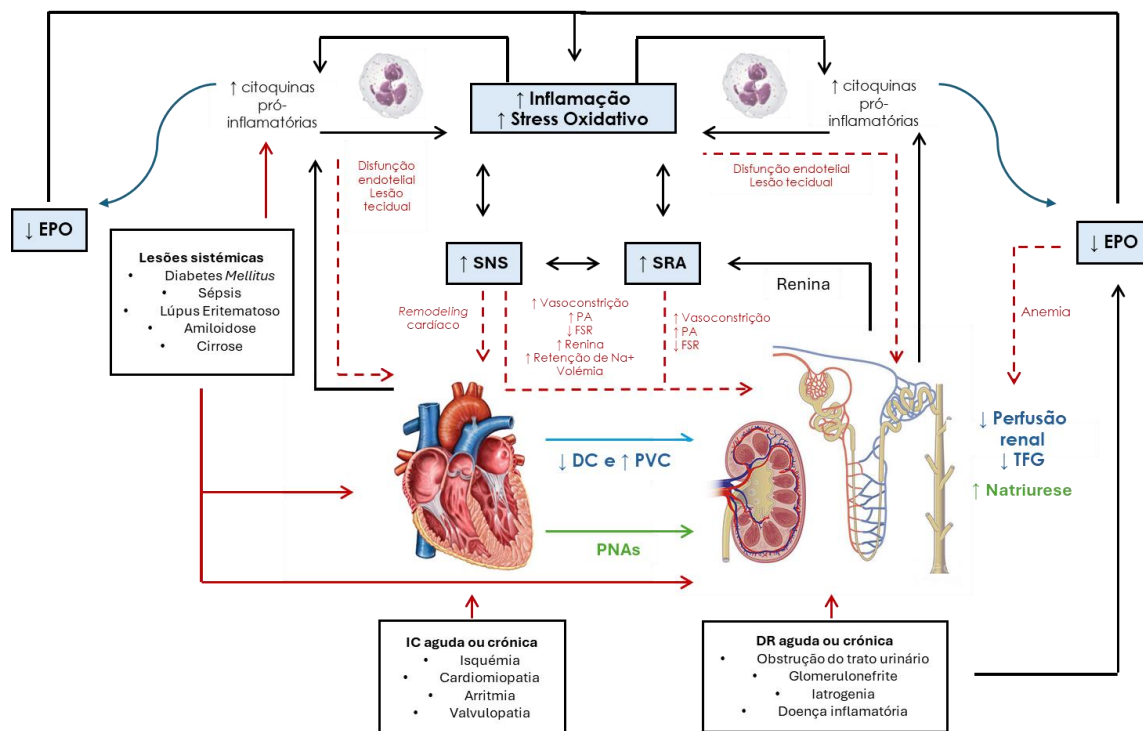


Figura 2: Diagrama esquemático de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Síndrome Cardiorrenal

Adaptada de: McCullough P. A. (2021).

Abreviaturas: DC – Débito Cardíaco; DR – Doença Renal; EPO – Eritropoietina; FSR – Fluxo Sanguíneo Renal; IC – Insuficiência Cardíaca; Na⁺ - Sódio; PA – Pressão Arterial; SNS – Sistema Nervoso Simpático; SRA – Sistema Renina Angiotensina; TFG – Taxa de Filtração Glomerular;

2.4 Sistema de Classificação da Síndrome Cardiorrenal

Reconhecendo um espectro mais amplo da SCR, em 2008 a *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI) redefiniu o termo como “distúrbios cardíacos e renais, onde uma disfunção aguda ou crônica num órgão pode induzir disfunção aguda ou crônica no outro órgão”, propondo um modelo de classificação da SCR em 5 subcategorias, de acordo com o principal órgão envolvido (coração, rins ou outro) e no tipo de lesão (aguda ou crônica), refletindo assim a natureza bidirecional entre os dois sistemas (Ronco et al., 2010; Hadjiphilippou & Kon, 2016; Wang et al., 2020; Prastaro et al., 2022; Dutta et al., 2023; Junho et al., 2023).

Segundo Ronco et al (2010), a SCR tipo 1 e 2 correspondem a disfunção primária cardíaca que desencadeia lesão ou DR, aguda e crônica, respetivamente. Já a SCR tipo 3 e 4, correspondem à disfunção primária renal que desencadeia lesão ou

disfunção cardíaca, aguda e crónica, respetivamente – podendo denominar-se síndrome reno-cardíaca (SRC). Por último, a SCR tipo 5 refere-se à disfunção concomitante de ambos os órgãos por doença sistémica, aguda ou crónica, como por exemplo, em casos de DM, lúpus eritematoso, sépsis, amiloidose, intoxicação medicamentosa ou outras condições crónicas inflamatórias (Ronco et al., 2010; Wang et al., 2020).

No entanto, na prática clínica, estabelecer uma relação causal pode ser desafiante pela existência de múltiplas vias complexas e interconectadas que afetam em paralelo o funcionamento de ambos os órgãos, tais como DM, HTA, aterosclerose, disfunção endotelial, inflamação crónica, anemia e distúrbios de metabolismo de ferro – frequentemente sem uma evolução temporal definida, dificultando a abordagem terapêutica (Cortesi et al., 2017; Kumar et al., 2019; Junho et al., 2023).

Assim, *Hatamizadeh et al* (2013) propuseram um sistema de classificação alternativo para a SCR, subdividindo-a em sete categorias distintas, de acordo com o seu mecanismo fisiopatológico: (1) hemodinâmica; (2) urémica; (3) vascular; (4) neuro-humoral; (5) por alterações de metabolismo de ferro e/ou anemia; (6) por alterações de metabolismo mineral e (7) por desnutrição e caquexia (Cortesi et al., 2017; Rangaswami et al., 2019; Wang et al., 2020). Contudo, a sua implementação clínica tem sido mais complexa quando comparada ao sistema de classificação proposto pela ADQI, tornando-o menos utilizado (Prastaro et al., 2022).

3. Estratificação Cardiovascular na Doença Renal Crónica: O Valor Preditivo do Ecocardiograma Transtorácico

Apesar das DCV representarem a principal causa de morbimortalidade na DRC, os doentes renais são habitualmente excluídos de ensaios clínicos, sendo insuficientes para a formação de *guidelines*, resultando numa escassez de estudos publicados (Gan et al., 2021a).

A identificação precoce do envolvimento CV na DRC poderá ser determinante no seu prognóstico a longo prazo, no entanto, o risco de desenvolvimento de eventos CVs nestes doentes é subestimado pelos algoritmos de estratificação de risco disponíveis, já que, nem o *score* de *Framingham*, nem as equações de coorte desenvolvidas pela Sociedade Americana de Cardiologia (SAC), incluem marcadores de função renal, tais como a TFG ou a albuminúria (Pena et al., 2017; Gan et al., 2021a; Tanasa et al., 2021a; Tanasa et al., 2021b).

No âmbito das DCVs, a cardiopatia isquémica e a IC são as que mais contribuem para o aumento da mortalidade entre os doentes com IR. Além disso, a FA é cerca de 2 a 3 vezes mais frequente na DRC – contribuindo para o aumento do risco de mortalidade nesta população em 23% (Tanasa et al., 2021a).

O *remodeling* cardíaco é frequentemente identificado em doentes renais. Pode ser definido como alteração ao nível da expressão molecular, celular, intersticial e genómica, manifestando-se através de hipertrofia de miócitos, fibrose intracardíaca e diminuição da densidade capilar (Rebić & Rašić, 2014). Desenvolve-se como resposta ao *stress* miocárdico prolongado, envolvendo adaptação no tamanho, forma e função cardíaca (Rebić & Rašić, 2014). A presença de fibrose difusa e de HVE desencadeiam eventualmente rigidez ventricular e comprometimento do relaxamento diastólico (Cho, 2013). Assim, um pequeno aumento da pré-carga, condicionado pelo aumento de retorno venoso, dado o estado hipervolémico nestes doentes, pode ter um impacto significativo nas pressões da aurícula esquerda (AE) e das veias pulmonares (VPs) (Cho, 2013).

Os doentes renais desenvolvem com maior frequência ICFejP – sendo o seu diagnóstico mais difícil quando comparado ao de IC com Fej reduzida, baseando-

se, principalmente, em critérios de exclusão (Nardi et al., 2019). Na população renal, além da manifestação clínica inespecífica, acresce ao desafio diagnóstico a utilidade limitada dos PN (comumente já acima do limite da normalidade) (Nardi et al., 2019). Comparativamente à disfunção sistólica, a DD associa-se a maior TM, podendo ser considerada precursora no desenvolvimento de IC – assim, a sua identificação é crucial para a realização de um diagnóstico adequado, podendo contribuir para a identificação de doentes de alto risco de IC, mesmo na ausência de sintomatologia (Rebić & Rašić, 2014; Nardi et al., 2019).

A ecocardiografia representa um meio de diagnóstico não invasivo e com ausência de efeitos nefrotóxicos, que permite a avaliação da geometria e função cardíaca (Liu et al., 2015). Apesar de operador-dependente, nos últimos anos as medições ecocardiográficas têm sido comprovadamente bem correlacionadas com achados histopatológicos e validadas por estudos epidemiológicos, podendo constituir-se como ferramentas fundamentais na gestão de risco da SCR (Liu et al., 2015).

O ecocardiograma transtorácico (ETT) é considerado o método preferencial de avaliação não invasiva da FD (Mandoli et al., 2020). Segundo as últimas *guidelines*, publicadas em 2016 pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) e pela Associação Europeia de Imagiologia Cardiovascular (EACVI), esta é categorizada em 4 grupos: grau I, grau II, grau III e grau indeterminado – a partir da avaliação de parâmetros como a velocidade do fluxo transmitral, as velocidades e' do anel da válvula mitral (VM), o rácio E/e' , o pico de velocidade do jato de regurgitação tricúspide e o volume máximo da AE indexado (VAEi) à área de superfície corporal (ASC) (Nagueh et al., 2016; Fernandes et al., 2019; Mandoli et al., 2020).

Contudo, os algoritmos desenvolvidos para a categorização da FD perdem sensibilidade em múltiplas circunstâncias, nomeadamente: regurgitação mitral (pelo menos de grau moderado), estenose mitral, presença de prótese valvular mitral, calcificação do anel mitral (CAM) (pelo menos de grau moderado), cardiomiopatia hipertrófica, pericardite constrictiva, FA/ *flutter* auricular (FLa), bloqueio completo do ramo esquerdo do feixe de His e presença de *pacemaker* ou de dispositivos de assistência ventricular. Além disso, o rácio E/e' tem uma ‘zona cinzenta’ significativa, não permitindo a estimativa das pressões telediastólicas do VE (PTDVE) de 8 a 15 (Mandoli et al., 2020).

3.1 Avaliação ecocardiográfica da aurícula esquerda: o papel da deformação miocárdica.

A AE é essencial na modulação do enchimento do VE (Kessler Iglesias et al., 2019; Mandoli et al., 2020). A sua função é complexa, sendo articulada em 3 fases durante o ciclo cardíaco: fase de reservatório (durante a sístole), fase de conduto (durante a diástole precoce) e fase contrátil (durante a diástole tardia), existindo interações entre a AE e o VE em cada fase (Mandoli et al., 2020; Kessler Iglesias et al., 2019). A fase de reservatório da AE representa o seu relaxamento e *compliance* (Kessler Iglesias et al., 2019). É modulada pelas PTDVE e pelo movimento descendente do anel da VM e da base da AE, condicionados pela função sistólica do VE (Kessler Iglesias et al., 2019). A AE age como ‘reservatório’ de energia potencial, que é libertada depois da abertura da VM, contribuindo assim para a manutenção do volume sistólico do VE (Mandoli et al., 2020; Jain et al., 2021).

Após a abertura das válvulas auriculoventriculares na diástole inicial, a AE atua como ‘conduto’, permitindo a passagem de sangue para o VE (Jain et al., 2021). Esta fase assenta na *compliance* e pressões diastólicas do VE, sendo refletida pela força de sucção dependente da rigidez e relaxamento ativo do VE (Kessler Iglesias et al., 2019).

Por fim, na diástole tardia, a AE contrai, assumindo uma função ‘bomba’, contribuindo para o enchimento ventricular em cerca de 20 a 25% (Kessler Iglesias et al., 2019). Esta fase baseia-se na contratilidade intrínseca da AE, *compliance*, rigidez e PTDVE (Jain et al., 2021).

Em suma, o desempenho da AE é essencial para a manutenção do DC (Tanasa et al., 2021b).

O tamanho da AE reflete o efeito das PTDVE ao longo do tempo, tendo-se tornado num marcador precoce de avaliação de doença ventricular, nomeadamente de DD (Kessler Iglesias et al., 2019). Por muito tempo era avaliado pela estimativa do seu diâmetro ântero-posterior, adquirido por ETT bidimensional e modo M (Kessler Iglesias et al., 2019; Jain et al., 2021). No entanto, dado o formato irregular desta cavidade cardíaca, a obtenção de uma única avaliação linear, não seria representativa do seu verdadeiro tamanho (Kessler Iglesias et al., 2019). Atualmente o método preferencial para a sua caracterização dimensional é a

estimativa do vAEi (Kessler Iglesias et al., 2019). Contudo, dadas as suposições geométricas relativas à AE e ao seu possível encurtamento pela aquisição de imagem nos planos apicais (pelo distanciamento desta estrutura relativamente à sonda cardíaca), o vAEi pode ser subestimado pelo ETT (Kessler Iglesias et al., 2019).

A dilatação da AE é reconhecida como marcador prognóstico de eventos adversos CV e de mortalidade por todas as causas, contudo, além das alterações funcionais precederem alterações morfológicas, reflete apenas um aspeto de performance da AE, não capturando todas as nuances inerentes à sua função, reconhecidas ao longo das várias fases do ciclo cardíaco (Kessler Iglesias et al., 2019). Assim, nos últimos anos, tem-se dado ênfase crescente à caracterização das diferentes fases da função da AE, correlacionando-as a possíveis eventos adversos (Kessler Iglesias et al., 2019).

O *doppler* pulsado também é capaz de fornecer informações importantes do fluxo transmitral e ao nível das VPs, assim como das PTDVE, auxiliando na determinação da função da AE (Gan et al., 2018; Kessler Iglesias et al., 2019). Indiretamente, o pico de velocidade da onda A, a velocidade integrada do fluxo transmitral e a Fej da AE, permitem avaliar a função da AE, no entanto, requerem a existência de ritmo sinusal – por esse motivo, foi desenvolvido um parâmetro de avaliação independente do ritmo cardíaco: o índice de função da AE (iFAE), que incorpora a fase de reservatório, o DC e o vAEi (Gan et al., 2018; Kessler Iglesias et al., 2019; Jain et al., 2021).

Adicionalmente, outros parâmetros de avaliação volumétrica das diferentes fases da função da AE têm sido desenvolvidos (tabela 3) (Jain et al., 2021). Os volumes fásicos da AE incluem o volume máximo da AE (Vmáx AE), representativo da fase de reservatório, o volume da AE precedente à contração auricular (VAEpreA), representativo da fase de conduto e o volume mínimo da AE (Vmín AE), representante da função contrátil da AE (Jain et al., 2021). No entanto, a sua utilização é limitada por elevado *'time consuming'*, janelas acústicas subótimas e possibilidade de erros de cálculo inerentes à assunção geométrica da AE (Jain et al., 2021). A ecocardiografia tridimensional apesar de ser capaz de ultrapassar alguns destes problemas, ainda é parca na prática clínica (Jain et al., 2021).

Tabela 3: Parâmetros ecocardiográficos de avaliação volumétrica e fracional da AE

Parâmetros ecocardiográficos de avaliação volumétrica e fracional da AE	Representação equacional
Índice de função da AE	$Fej\ AE \times \frac{VTI\ CSVE}{VAEi}$
Fração de ejeção da AE	$\frac{Vmáx\ AE - Vmín\ AE}{Vmáx\ AE}$
Função de reservatório	$\frac{Vmáx\ AE - Vmín\ AE}{Vmín\ AE}$
Função de conduto	$\frac{Vmáx\ AE - VAEpreA}{Vmáx\ AE}$
Função contrátil	$\frac{VAEpreA - Vmín\ AE}{VAEpreA}$

Abreviaturas: AE – Aurícula Esquerda; Fej AE – Fração de Ejeção da Aurícula Esquerda; VTI CSVE – Velocidade de Tempo Integrada na Câmara de Saída do Ventrículo Esquerdo; VAEi – Volume da Aurícula Esquerda Indexado; Vmáx AE – Volume Máximo da Aurícula Esquerda; Vmín AE – Volume Mínimo da Aurícula Esquerda; VAEpreA – Volume da Aurícula Esquerda precedente à contração auricular

Adaptada de: 'Kessler Iglesias et al (2023).

Mais recentemente, o *strain* tem sido utilizado como parâmetro de avaliação da função da AE (Gan et al., 2018).

A deformação miocárdica representa um método de diagnóstico imagiológico da função miocárdica regional e global (Shah & Solomon, 2012). Permite uma avaliação direta do encurtamento ou alongamento do miocárdio durante o ciclo cardíaco, através da avaliação do *strain* miocárdico regional e de *strain rate* (Shah & Solomon, 2012). O *strain* corresponde à quantidade de deformação de um segmento miocárdico em relação ao seu estado de repouso, sendo expresso em percentagem (Shah & Solomon, 2012; Shinzato et al., 2024). Já o *strain rate* avalia a velocidade a que acontece essa deformação (Fontes-Carvalho et al., 2018).

Embora inicialmente a sua aplicação tenha sido dirigida para avaliação da função do VE, tem sido redirecionada para a AE, permitindo a análise da sua natureza trifásica ao longo do ciclo cardíaco, distinguindo envolvimento miocárdico passivo de ativo (Jain et al., 2021). Os parâmetros de *strain* são relativamente independentes de efeitos de *tethering* e menos influenciáveis por variações de pressão, quando comparados aos parâmetros de avaliação tradicionais (Gan et al., 2018). O *strain* da AE (sAE) pode ser avaliado por *doppler* tecidual ou por *speckle tracking* ecocardiográfico (STE) bidimensional (Jain et al., 2021). Na ausência de

software dedicado à análise da AE, o *software* de strain do VE pode ser utilizado pós aquisição de imagens, contudo, existem já disponíveis alguns *softwares* específicos, como o EchoPac da GE *HealthCare* e *softwares* independentes de fornecedores, como o *Velocity Vector Imaging* (VVI) da *Siemens Healthineers*, não existindo ainda *guidelines* de consenso quanto à variabilidade presente na análise de *strain* entre diferentes plataformas de *software* (Jain et al., 2021). Não obstante, Wang et al relataram valores menores de *strain* com a utilização de *softwares* independentes de fornecedores (Jain et al., 2021).

Apesar da sua baixa resolução temporal, a técnica por STE, que rastreia a deformação tecidual por pontos miocárdicos específicos, tem sido a mais recomendada na estimativa do sAE, dada a sua reprodutibilidade e baixa sensibilidade ao ângulo de insonação do ultrassom (Fontes-Carvalho et al., 2018; Shinzato et al., 2024).

Similar ao VE, a análise do sAE deve iniciar-se com a planimetria pelo contorno endocárdico, desde uma extremidade do anel da VM até ao seu lado oposto, excluindo as VPs e o apêndice auricular esquerdo (AAE) (Badano et al., 2018). É recomendada a sua avaliação em plano apical de 4 câmaras, sendo opcional a avaliação biplanar (Badano et al., 2018). A região de interesse miocárdica é definida pelos contornos epicárdicos e endocárdicos e na imposição da sua definição pelo *software*, é recomendada uma largura de 3 mm, devendo estar ajustada de forma a incluir a espessura da parede da AE, excluindo o pericárdio (Badano et al., 2018). Dada a menor espessura da AE e a variação de interpolação entre os orifícios das VPs e AAE, não está recomendada a avaliação segmentar (Badano et al., 2018). Deve apenas ser utilizado o sAE longitudinal, derivado da deformação de comprimento do contorno da AE adquirido (Badano et al., 2018). Existem duas opções quanto ao estabelecimento de referência temporal para início de análise pelo *software* de *strain*, condicionando a possibilidade de duas curvas de *strain* distintas entre si (Badano et al., 2018). O ponto de referência pode ser telediastólico, ao nível do complexo QRS ou no início da contração auricular, ao nível da onda P (Badano et al., 2018). É recomendada a utilização do complexo QRS, independente do ritmo intrínseco e facilitador na avaliação da função de

reservatório – uma vez que será equivalente ao pico sistólico identificado na curva de *strain* adquirida (figura 3) (Badano et al., 2018).

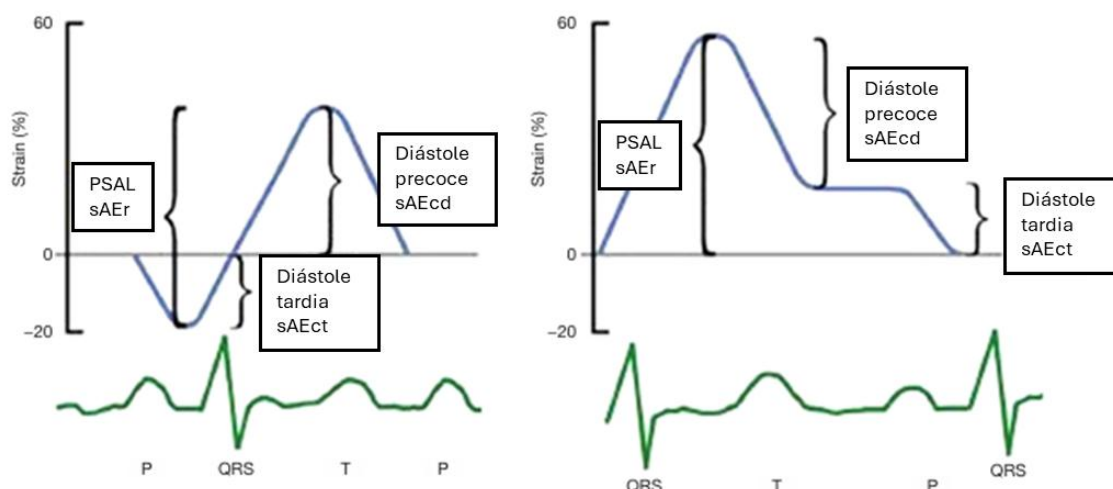


Figura 3: Curvas de *strain* da aurícula esquerda distintas pela sincronização eletrocardiográfica.

À esquerda o ponto de referência zero utilizado é a onda P e à direita é utilizado o complexo de QRS

Adaptada a partir de Gan, G et al (2018).

Abreviaturas: PSAL – Pico Sistólico Auricular Longitudinal; sAEr – strain da AE ‘reservatório’; sAEcd – strain da AE ‘conduto’; sAEct – strain da AE ‘contrátil’.

O estudo EACVI NORRE (*Normal Reference Ranges for Echocardiography* pela *European Association of Cardiovascular Imaging*), com 371 indivíduos saudáveis, obteve como valores absolutos normais e limite inferior da normalidade expectável: 42,5% e 26,1% para o sAEr, 25,7% e 12% para o sAEcd, 16,3% e 7,7% para o sAEct (Shinzato et al., 2024).

Já Nyberg et al., em 1329 indivíduos saudáveis, obtiveram como valores de limite da normalidade 17% para o sAEr, 3% para o sAEcd e 7% para o sAEct (Shinzato et al., 2024).

Dada a variabilidade nos valores de referência para o sAE, devem ser tomadas precauções na sua inclusão na tomada de decisão do clínico (Shinzato et al., 2024). O sAE acarreta desafios únicos quando comparado com o VE, nomeadamente a menor espessura de parede, o movimento complexo da AE durante o ciclo cardíaco, diferenças regionais de contração (tendo sido observados maiores valores de deformação nas regiões adjacentes ao anel da VM), maior interferência

por estruturas circundantes e maior atenuação de ultrassom, dado o maior distanciamento desta estrutura em relação à sonda cardíaca (Jain et al., 2021).

Vários têm sido os estudos a demonstrar a fiabilidade e reprodutibilidade de análise do sAE por STE, tendo surgido nos últimos anos como importante ferramenta, tanto no diagnóstico, quanto na estratificação prognóstica de doentes na população geral (Fontes-Carvalho et al., 2018; Tanasa et al., 2021b).

Ensaio clínicos demonstraram a superioridade do sAE na avaliação de DD em comparação aos parâmetros ecocardiográficos tradicionalmente utilizados - tendo inclusive sido demonstrado que alterações nos parâmetros do sAE (nomeadamente, na fase de reservatório) podem preceder a alterações no volume auricular (Gan et al., 2021a; Tanasa et al., 2021b). Num estudo com 517 indivíduos com presença de FR para DD, o pico sistólico auricular longitudinal (PSAL) < 23%, demonstrou uma sensibilidade de 73% e especificidade de 76% na identificação de DD, estando o PSAL alterado duas vezes mais do que o VAEi (Mandoli et al., 2020).

Tanasa et al (2021b) destacam a capacidade do sAE na deteção de DD em doentes com ICFejP. Além disso, o PSAL é enfatizado como indicador prognóstico independente de eventos adversos na IC com Fej reduzida, possibilitando avaliação isolada de PTDVE (Tanasa et al., 2021b).

O PSAL representa um marcador de DD precoce, tendo já sido proposta a sua inclusão nos algoritmos de quantificação da DD e de diagnóstico de ICFejP dada a possibilidade de reclassificação de cerca de 20 a 25% dos doentes que atualmente recaem na 'zona cinzenta' (Mandoli et al., 2020).

Apesar das aplicações clínicas promissoras dos parâmetros de sAE, poucos estudos têm validado o seu papel na DRC (Tanasa et al., 2021a).

Kadappu et al (2016) avaliaram prospectivamente 86 doentes renais no estadio 3, tendo demonstrado a utilidade do *strain* global longitudinal da AE (sGLAE) na deteção de eventos adversos tardios, mesmo numa fase mais inicial da doença (Tanasa et al., 2021a).

Gan G et al (2021a) avaliaram cerca de 243 indivíduos com DRC nos estadios 3 e 4, sem antecedentes pessoais de DCV, relacionando os valores de sAEr com desfechos CV a longo prazo. Neste estudo, o sAEr foi o único preditor de morte CV

e de eventos adversos CV *major*, tendo assim um valor prognóstico significativamente superior quando comparado a outros parâmetros ecocardiográficos (como a relação E/e' , o *strain* do VE e o VAEi) e a scores de risco clínico (Gan et al., 2021a; Tanasa et al., 2021a).

Uma revisão sistemática publicada em 2021 (Tanasa et al) concluiu que o sAE representa um marcador auspicioso na predição de eventos CV e na avaliação de risco na DRC – podendo ser crucial na identificação de doentes de alto risco e no planeamento de estratégias de *follow-up* e terapêutica individualizada (Tanasa et al., 2021a). Existe ainda evidência científica que respalda a sua capacidade preditiva no que se refere ao desenvolvimento de FA – indivíduos com menor valor de PSAL têm maior risco de desenvolvimento de arritmia (Tanasa et al., 2021a). Valores de sAE diminuídos foram associados a aumento de eventos trombóticos e a cardioversões elétricas de FA ou de FLA ineficazes, podendo ter implicações clínicas significativas, nomeadamente quanto à adoção de terapia anticoagulante (Tanasa et al., 2021a).

Em 2022, um estudo multicêntrico prospetivo associou o aumento do rácio E/e' ao risco aumentado de progressão de DRC (Kang et al., 2022) – levando à intrigante possibilidade do sAE poder oferecer uma alternativa promissora e mais sensível na previsão da progressão da doença – superando as limitações atuais do rácio E/e' .

É importante reconhecer que, embora existam evidências promissoras em relação ao sAE, são necessários mais estudos prospetivos capazes de o fortalecer enquanto ferramenta a poder ser incluída na prática clínica (Jain et al., 2021; Tanasa et al., 2021a).

1. Protocolo

A presente meta-análise foi realizada de acordo com a Declaração dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA) (Liberati et al., 2009; Page et al., 2021).

2. Critérios de Elegibilidade

Relativamente aos critérios de inclusão, foram considerados estudos realizados em doentes renais, com uma amostra mínima de 10 participantes, com idade superior a 18 anos e que tenham realizado ETT bidimensional com avaliação do SAE por STE. Foram incluídos artigos que descrevessem estudos observacionais, priorizando-se estudos transversais e analíticos de coorte prospetivos. Não foram colocadas limitações relativas à data de publicação dos estudos.

Foram excluídos estudos que incluíam amostras com diagnóstico maioritário de FA – tendo sido definida uma proporção aceitável quando $\leq$ a 30%. Em estudos que apresentavam dados para subgrupos populacionais distintos, a elegibilidade foi avaliada separadamente para cada subgrupo. Outros critérios de exclusão foram: (1) estudos não publicados em português ou inglês, justificados pela capacidade linguística da equipa de investigação e pela dominância da língua inglesa em publicações científicas (Meneghini & Packer, 2007); (2) impossibilidade de extração de dados; (3) experimentos realizados em modelos animais ou celulares e (4) publicações como cartas ao editor, editoriais, atas de conferência, casos clínicos ou revisões da literatura.

A pesquisa foi realizada de forma exclusivamente eletrónica, sendo selecionadas apenas fontes do tipo 'primário'. Para a realização desta meta-análise, foram consideradas relevantes um conjunto de revistas científicas, devidamente

identificadas na tabela 4, onde estão também respetivamente indicados o fator de impacto, o indicador calculado pela *SCImago Journal Rank* (SJR) e o índice H.

Tabela 4: Revistas científicas utilizadas, respetivos fatores de impacto e índice H

REVISTA DE PUBLICAÇÃO	PAÍS	FATOR DE IMPACTO	SJR	ÍNDICE H
• AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	Estados Unidos da América	1,85	0,95	237
• ECHOCARDIOGRAPHY	Estados Unidos da América	1,04	0,384	71
• EUROPEAN HEART JOURNAL OPEN	Reino Unido	2,87	1,397	11
• FRONTIERS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	Suíça	2,76	0,863	69
• EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	Estados Unidos da América	6,57	5,919	171
• JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION	Estados Unidos da América	4,53	2,126	135
• JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	Estados Unidos da América	2,98	2,041	151
• KIDNEY360	Estados Unidos da América	2,06	0,835	22
• MAYO CLINIC PROCEEDINGS	Reino Unido	3,27	1,783	214
• INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOVASCULAR IMAGING	Países Baixos	1,59	0,694	68

Abreviaturas e descrição: Fator de Impacto – média com que os artigos de uma revista são citados em dois anos; SJR – Indicador de influência científica baseado nas citações médias por artigos nos últimos três anos; Índice H – Número de artigos (h) que receberam pelo menos h citações.

Informação retirada de “Quartiero, E & Vargas, V (2016) e do website Resurchify.

3. Fontes de informação e estratégia de pesquisa

A pesquisa foi efetuada com recurso às bases de dados eletrónicas *PubMed*, *Web of Science* e *Google Scholar*, até 15 de agosto de 2024. As referências bibliográficas de artigos relevantes foram também analisadas.

O recurso à *PubMed* prendeu-se pelo facto de ser a ferramenta de pesquisa mais utilizada, dedicada à literatura biomédica e das ciências da vida (Khare et al., 2014). Já a *Web of Science* tem dominado o campo das referências académicas, associando-se a jornais de elevada qualidade em diversas áreas, onde se inclui o campo das ciências biomédicas (Khare et al., 2014). Por fim, o *Google Scholar* reúne uma ampla gama de literatura académica e cinzenta, destacando-se como um complemento às bases de dados já referidas, graças à sua capacidade de identificação de publicações não convencionais (Haddaway et al., 2015).

Os termos de pesquisa incluíram os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) ‘global longitudinal strain’, ‘renal insufficiency, chronic’, ‘Ventricular Dysfunction, Left’ ‘Atrial Function, Left’ e ‘disease progression’, bem como as palavras-chave

'Left ventricular diastolic dysfunction'; 'chronic kidney disease'; 'left atrial strain' e 'renal function decline', assim como variantes das mesmas. Os detalhes dos termos MeSH podem ser consultados na tabela 5. Foram utilizados os operadores booleanos "AND" e "OR" de forma a combinar os termos. Uma descrição completa da estratégia de pesquisa pode ser consultada no anexo A.

Tabela 5: Detalhes de termos MeSH utilizados em estratégia de pesquisa

TERMO MESH (INGLÊS)	DEFINIÇÃO	CÓDIGO HIERÁRQUICO
Global Longitudinal Strain	Medida da função ventricular derivada de imagens ecocardiográficas bidimensionais, quantificando a variação relativa entre a telediástole e telessístole. É utilizada na prevenção cardiovascular tendo sido proposta como melhor medida de disfunção cardíaca do que a fração de ejeção ventricular.	G09.330.380.375
Renal Insufficiency, Chronic	Afeções onde os rins apresentam uma atividade reduzida por, pelo menos, três meses. É classificada em cinco estádios de acordo com o declínio da taxa de filtração glomerular e pelo grau de lesão do rim (avaliado pelo nível de proteinúria). A forma mais grave é a insuficiência renal terminal.	C12.050.351.968.419.780.750 C12.200.777.419.780.750 C12.950.419.780.750 C23.550.291.500.906
Ventricular Dysfunction, Left	Afeção onde o ventrículo esquerdo se encontra funcionalmente prejudicado. Esta situação conduz a insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, entre outras complicações cardiovasculares. O diagnóstico é realizado pela redução da fração de ejeção e nível de motilidade das paredes do ventrículo esquerdo.	C14.280.945.900
Atrial Function, Left	Ação hemodinâmica e eletrofisiológica da aurícula esquerda.	G09.330.040.100
Disease Progression	Piora e progressão de doença ao longo do tempo. Conceito utilizado com frequência em doenças crônicas, onde o estágio da doença é um determinante importante na terapêutica e prognóstico.	C23.550.291.656

Informação retirada do website DeCS/ MeSH Descritores em Ciências da Saúde.

4. Processo de seleção

Após eliminação de artigos duplicados, a triagem inicial de títulos e de resumos dos artigos remanescentes, foi realizada de forma sistemática e independente por dois revisores, com auxílio do *software Rayyan*. Os artigos potencialmente relevantes foram lidos na íntegra, de forma a avaliar o cumprimento dos critérios de inclusão previamente definidos. Discordâncias existentes foram resolvidas por consenso. O fluxograma de tomada de decisão na seleção e exclusão de artigos pesquisados até à decisão final, pode ser consultado na figura 4.

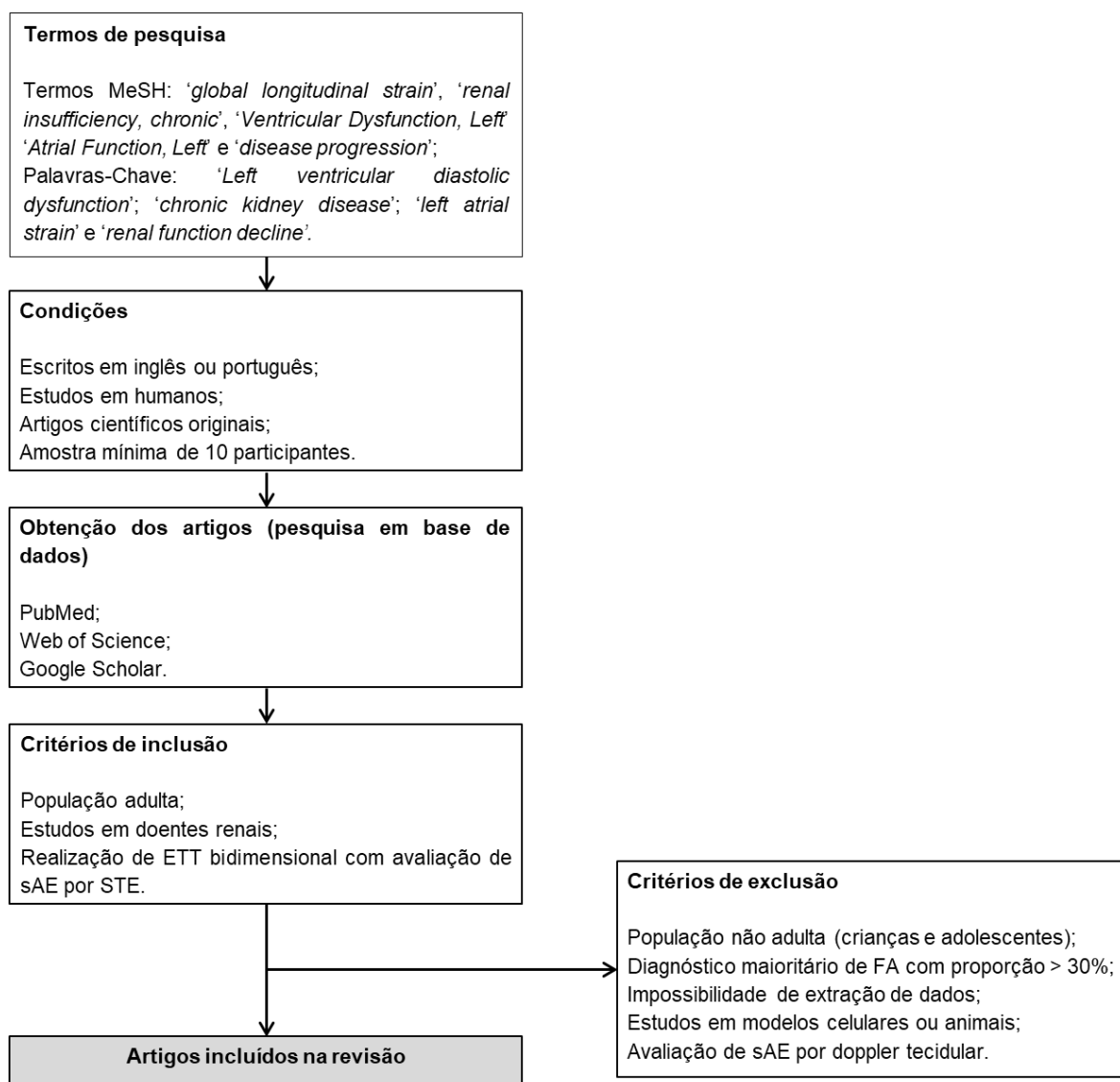


Figura 4: Fluxograma de procedimentos.

Abreviaturas: ETT – Ecocardiograma transtorácico; FA – Fibrilhação auricular; MeSH – *Medical Subject Headings*; sAE – *strain* da aurícula esquerda; STE – *Speckle tracking* ecocardiográfico.

A gestão de referências bibliográficas foi realizada de forma manual. Todos os artigos foram consultados em formato PDF (*Portable Document Format*).

5. Extração de dados

A extração de dados foi realizada de forma independente pelos investigadores principais, manualmente, com auxílio do *software Microsoft Excel*.

Foram retirados os seguintes dados dos artigos incluídos: (1) informação básica do estudo: autores principais, ano de publicação, local de publicação, país e tipo de estudo; (2) características demográficas e clínicas dos doentes: tamanho da amostra, idade, género, estadió de DRC e/ou valores de TFG, índice de massa corporal (IMC), FR (nomeadamente, percentagem de doentes com HTA e DM), valores de PA sistólica (PAs) e de creatinina sérica; (3) parâmetros ecocardiográficos: SAE (SAEr, SAEcd e SAEct), parâmetros de avaliação de FD do VE (vAEi, E/e', e', onda E e onda A), índice de massa do VE (imVE), diâmetro e volume telediastólico do VE (dTDVE e vTDVE, respetivamente) e parâmetros de avaliação de função sistólica do VE (Fej e GLS (*Global longitudinal strain*) do VE); (4) quando disponíveis, duração de *follow-up* e eventos de desfecho e (5) dados estatísticos, nomeadamente média (M), desvio padrão (DP), intervalos de confiança (ICF) e *p-value*. Quando disponibilizados pelos estudos originais, também foram recolhidos *odds ratio* (OR), risco relativo (RR), *hazard ratio* (HR), *area under the curve* (AUC), coeficiente de correlação de *Pearson* (r) e coeficiente de regressão (β).

Outras variáveis relevantes na avaliação da FD do VE foram inicialmente consideradas, nomeadamente o rácio E/A e a velocidade da regurgitação tricúspide – tendo sido posteriormente excluídas por ausência de informação na maioria dos estudos. Pelo mesmo motivo, resultados estatísticos relativos a FR como dislipidemia, hábitos tabágicos, histórico de doença coronária ou de FA, não foram incluídos.

Os valores foram representados em forma de percentagem e de M. Em dois dos estudos incluídos, alguns valores estavam apresentados em mediana, em substituição da M: Gan et al. (2021c), nos dados relativos à PAs, e Nguyen et al. (2023) para os dados da Fej do VE, imVE, onda E e onda A. Para uniformizar a análise, estes valores foram convertidos na M estatística, utilizando a fórmula proposta por Wan et al. (2014) para distribuições aproximadamente simétricas, considerando o valor da mediana e os limites inferior e superior do intervalo interquartil. O DP foi ajustado conforme os valores convertidos. Os valores da creatinina sérica foram apresentados em $\mu\text{mol/L}$, tendo sido convertidos sempre que necessário. Na ausência de valores de TFG, o estadió de DRC foi determinado

pelo próprio estudo. Por outro lado, na ausência de uma definição prévia do estadió de DRC, a categorização foi realizada com base nos valores de TFG média da amostra apresentada, de acordo com as *guidelines* KDIGO.

Os dados extraídos foram posteriormente transferidos para o *software IBM SPSS Statistics* versão 30.

6. Avaliação do risco de viés

A avaliação qualitativa dos estudos foi realizada de forma sistemática e independente por dois investigadores. Em estudos não randomizados foi utilizada a Escala Newcastle-Ottawa (NOS), uma ferramenta que se baseia num ‘sistema de estrelas’, permitindo a avaliação de três domínios principais: seleção (inclui 4 itens, com possibilidade de atribuição de 1 estrela por item), comparabilidade (onde podem ser atribuídas até 2 estrelas) e exposição/ desfecho (inclui 3 itens, com possibilidade de 1 estrela por item). A qualidade do estudo estará de acordo com o número total de estrelas obtido (Stang, 2010). A avaliação detalhada dos estudos pela NOS pode ser consultada na tabela 6.

Tabela 6: Avaliação qualitativa através da ferramenta da Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudos não randomizados

	Calleja et al., 2016	Kadappu et al., 2016	Li et al., 2019	Li et al., 2024	Mehta et al., 2024	Unger et al., 2016
Seleção						
A definição de caso é adequada?	*	*	*	*	*	*
Representatividade de casos	*		*	*	*	*
Seleção de controlos	*	*				*
Definição de controlos	*	*	*	*	*	*
Comparabilidade						
Comparabilidade de casos e controlos com base no desenho ou análise	*	**	**	**	**	**
Exposição/Desfecho						
Verificação da exposição	*	*	*	*	*	*
Mesmo método de verificação para casos e controlos	*	*	*	*	*	*
Taxa de não resposta						
Total	7	7	7	7	7	8
Qualidade	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa	Boa

Descrição: Qualidade boa - 3 ou 4 estrelas no domínio da seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio da comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio da exposição; Qualidade média - 2 estrelas no domínio da seleção E 1 ou 2 estrelas no domínio da comparabilidade E 2 ou 3 estrelas no domínio da exposição; Qualidade pobre - 0 ou 1 estrela no domínio da seleção OU 0 estrelas no domínio da comparabilidade OU 0 ou 1 estrela no domínio da exposição.

Adaptada de: Wells et al (2021).

Nos estudos com inexistência de grupo de controlo, a qualidade metodológica foi avaliada com uma ferramenta desenvolvida pela *National Institute of Health* (NIH), composta por 14 questões que abrangem diferentes aspetos do estudo (Ma et al., 2020). A análise dos estudos avaliados pela NIH encontra-se na tabela 7.

Tabela 7: Avaliação qualitativa através da ferramenta da National Institute of Health (NIH) para estudos observacionais

Autor, ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Qualidade
Papadopoulos et al., 2018	S	S	S	S	NR	S	S	NA	S	N	S	NR	S	S	Boa
Gan et al., 2021a	S	S	S	S	NR	S	S	NA	NR	N	S	NR	S	S	Média
Gan et al., 2021b	S	S	N	S	NR	S	S	S	S	N	S	NR	S	S	Boa
Gan et al., 2021c	S	S	N	S	NR	S	NA	S	S	N	S	NR	NA	S	Média
Iwama et al., 2021	S	S	S	N	NR	S	NA	S	S	N	S	NR	NA	S	Média
Kakiouzi et al., 2022	S	S	S	NR	N	S	S	S	S	N	S	NR	S	S	Média
Nguyen et al., 2023	S	S	S	S	NR	S	NA	S	S	N	S	S	NA	S	Boa
Wang et al., 2024	S	S	NR	S	NR	S	S	N	S	N	S	NR	NR	S	Média

Abreviaturas e descrição: S – sim; N – não; NA – não aplicável; NR – não reportado. 1- A questão de pesquisa ou objetivo do estudo foram claramente declarados? 2 – A população do estudo foi claramente especificada e definida? 3 – A taxa de participação de pessoas elegíveis foi, de pelo menos, 50%? 4 – Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados da mesma população ou de populações semelhantes entre si (incluindo o mesmo período temporal)? Os critérios de inclusão e de exclusão foram pré-definidos e aplicados de forma uniforme a todos os participantes? 5 – Foi fornecida justificação relativa ao tamanho da amostra, potência estatística ou estimativas de variância e efeito? 6 – Para a análise no artigo, as variáveis de interesse foram medidas antes das variáveis de desfecho? 7 – O período de follow-up foi suficiente para que seja justificativamente exetável a existência de associação entre variáveis de exposição e de desfecho, caso exista? 8 – Para exposições que possam variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição em relação ao desfecho (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida enquanto variável contínua)? 9 – As variáveis de exposição (independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes? 10 – A exposição foi avaliada mais de uma vez ao longo do tempo; 11 – As medidas de desfecho (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo? 12 – Os avaliadores de exposição estavam ‘cegos’ para o estado de exposição dos participantes? 13 – A perda de follow-up após avaliação *baseline* foi de 20% ou menos? 14 – As principais variáveis de confusão (*confounders*) foram medidas e ajustadas estatisticamente pelo seu impacto na relação entre exposições e desfechos

Adaptada do website NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute).

7. Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo software *IBM SPSS Statistics* versão 30. Para esta meta-análise foi adotado um modelo de efeitos aleatórios, dada a elevada heterogeneidade esperada, resultante de diferenças metodológicas e de características populacionais, nomeadamente, de diferentes estadios de DRC.

Pelo mesmo motivo, e tendo em conta o número sensivelmente reduzido de estudos incluídos, os estadios de DRC foram agrupados da seguinte forma: 1 e 2 (grupo 1), 3a e 3b (grupo 2) e 4 e 5 (grupo 3).

As diferenças entre casos e controlos foram expressas como diferença média não padronizada (DMNP), com ICF de 95%. A medida de efeito foi estimada pela diferença de médias não padronizada, considerando a desigualdade de variâncias.

A heterogeneidade estatística entre os estudos foi avaliada através do teste Q de Cochran e do índice I^2 . Valores de I^2 de 0% indicam ausência de heterogeneidade, de 25% baixa, de 25 a 50% moderada e quando superior a 50% indicam elevada heterogeneidade (Deeks & Higgins, 2022).

Foram gerados gráficos de floresta (*forest plots*) e de funil para todas as variáveis.

Tendo em conta a inclusão de participantes em múltiplos estadios de DRC, foi realizada uma análise de subgrupos nas variáveis com amostra representativa, permitindo uma interpretação estratificada dos resultados em função da gravidade da doença.

Adicionalmente, foi conduzida uma meta-regressão para investigar se as covariáveis demográficas (idade, género feminino), clínicas (IMC, DM, PAs, TFG) ou ecocardiográficas (Fej e GLS do VE), poderiam justificar uma possível fonte de heterogeneidade entre os estudos e ainda, explorar os efeitos de moderação à luz das covariáveis previamente descritas. Foram implementados modelos de meta-regressão, considerando as diferenças na variável dependente (y) e as covariáveis previamente mencionadas como variáveis independentes (x). Como variáveis dependentes foram testados o sAeR, o vAEi, o rácio E/e' e a TFG. Foram gerados '*bubble plot's*' para todos os modelos de meta-regressão.

Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

1. Seleção dos estudos

Foram identificados 247 artigos através da estratégia de pesquisa previamente definida, dos quais 132 artigos duplicados foram excluídos. Após leitura de título e/ou de *abstract* foram excluídos 100 artigos por incumprimento dos critérios de inclusão. Após a leitura integral dos artigos, por utilização de técnica de análise de deformação cardíaca por doppler tecidual, excluímos mais um artigo. Os remanescentes 14 artigos foram incluídos na nossa meta-análise. A metodologia de seleção dos artigos encontra-se representada na figura 5.

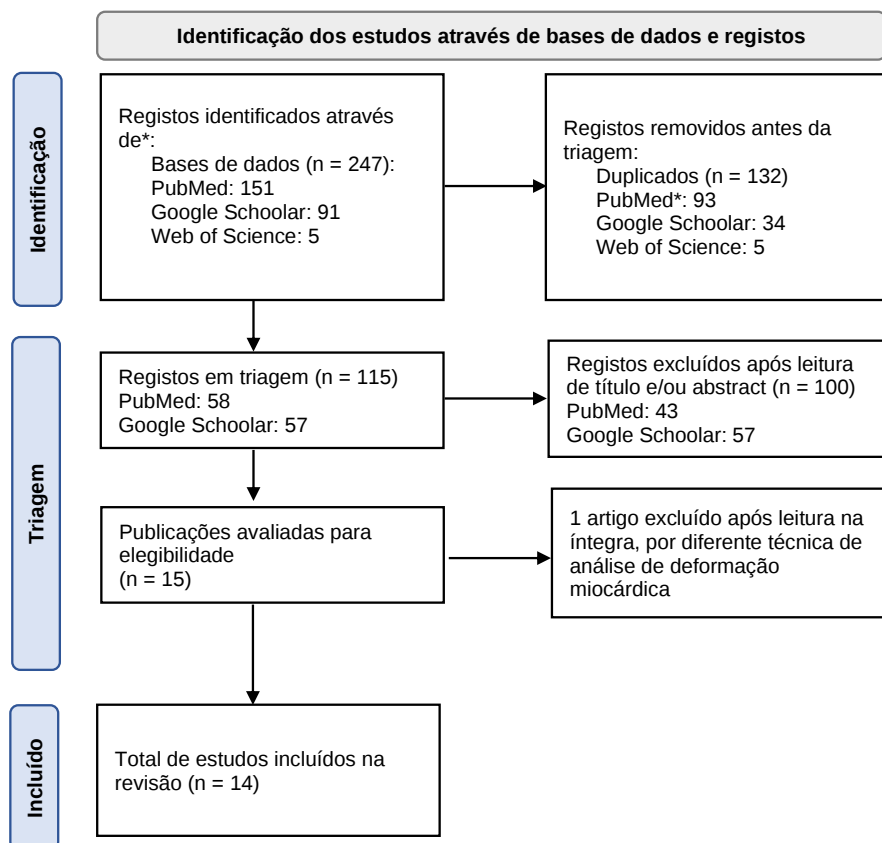


Figura 5: Fluxograma baseado no modelo PRISMA, com os resultados da seleção dos artigos.

Adaptado de Page, M. J., et al. (2021). Descrição: * Duplicados excluídos de forma automática pela aplicação web Rayyan, disponibilizada na sua forma gratuita.

Os estudos incluídos na presente meta-análise podem ser consultados na tabela 8, tendo sido identificados através de título.

Tabela 8: Identificação de estudos incluídos na meta-análise, através de título

	TÍTULO DE ARTIGO
1	The Prognostic Value of Speckle Tracking Echocardiography in Patients with End Stage Renal Disease on Dialysis
2	Cardiac Mechanics and Kidney Function Decline in the Cardiovascular Health Study
3	Left Atrial Strain Associated with Alterations in Cardiac Diastolic Function in Patients with End-Stage Renal Disease
4	Left Atrial Strain Is the Best Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease
5	Early Impact of Albuminuria on Cardiac Function in Patients with Chronic Kidney Disease: a Prospective Study
6	Progressive Alterations in Left Atrial and Ventricular Volume and Strain Across Chronic Kidney Disease Stages: A Speckle Tracking Echocardiography Study
7	Chronic Kidney Disease and Subclinical Abnormalities of Left Heart Mechanics in the Community
8	Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: the Value of Left Atrial Function and Volume
9	Association of Chronic Kidney Disease with Abnormal Cardiac Mechanics and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction
10	Left Atrial and Ventricular Systolic and Diastolic Myocardial Mechanics in Patients with End-Stage Renal Disease
11	Usefulness of Left Atrial Strain to Predict End Stage Renal Failure in Patients with Chronic Kidney Disease
12	Association of Left Atrial Function with Incident Chronic Kidney Disease in Older Adults
13	Left Atrial Deformation as a Potent Predictor for Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patient with End-Stage Renal Disease
14	Left Atrial Reservoir Strain by Speckle Tracking Echocardiography: Association with Exercise Capacity in Chronic Kidney Disease

2. Risco de Viés

A avaliação de qualidade utilizando as ferramentas da NOS e da NIH para estudos observacionais está presente nas tabelas 6 e 7, já referidas previamente. Globalmente, a qualidade dos artigos incluídos foi considerada média a boa. Com exceção de Nguyen et al. (2023), nenhum dos estudos assegurou que os investigadores desconheciam o estadio de doença dos participantes. Além disso, nunca foi fornecida justificação relativamente ao tamanho das amostras populacionais analisadas. Nos estudos com grupos de controlo, a taxa de não resposta foi omissa ou diferiu entre os indivíduos com e sem doença.

3. Características dos estudos

Quatro dos estudos incluídos foram realizados na Austrália (Gan et al., 2021a; Kadappu et al., 2016; Gan et al., 2021b e Gan et al., 2021c), três nos EUA (Unger

et al., 2016; Mehta et al., 2023 e Wang et al., 2024) dois na China (Li et al., 2019 e Li et al., 2024) e Grécia (Kakiouzi et al., 2022 e Papadopoulos et al. 2018), e um no Canadá (Calleja et al., 2016), Japão (Iwama et al., 2021) e Vietnam (Nguyen et al., 2023).

Com exceção de Nguyen et. al (2023), que utilizaram a onda P, todos os restantes estudos utilizaram o complexo QRS como referência temporal para o início da análise pelo *software* de *strain*.

Os desfechos de interesse variaram entre estudos, tendo a maioria avaliado a associação de parâmetros ecocardiográficos com a prevalência de DRC e/ou com declínio de função renal. Uma minoria investigou desfechos distintos, como eventos adversos CV major (MACE) e mortalidade (Kakiouzi et al., 2022; Gan et al., 2021a), FA (Papadopoulos et al., 2018) e capacidade de exercício (Gan et al., 2021c).

Os estudos incluídos abrangem uma variedade de estadios da DRC, com alguns a incluírem exclusivamente doentes em estadios específicos, como a IR terminal (Calleja et al., 2016; Kakiouzi et al., 2022; Li et al., 2019; Papadopoulos et al., 2018), o estadio 2 (Wang et al., 2024) e o estadio 3 da DRC (Kadappu et al., 2016; Mehta et al., 2023). A tabela 9, onde estão sintetizadas as características gerais dos estudos, pode ser consultada para mais detalhes.

Tabela 9: Características gerais dos estudos incluídos na meta-análise

Tabela 37. Características gerais dos estudos incluídos na meta-análise									
	TE	Autores e ano	amostra (n)	Idade M±DP	População de estudo	Objetivos do estudo	Software	Principais resultados	Follow-Up
1	OP	Kakiouzi V., et al. (2022)	67	62,33 ± 11,88	DRC 5 sem histórico de DCV	Determinar o significado prognóstico da deformação miocárdica na IR terminal	Qlab, <i>Philips</i>	O sAEcd, a Fej do VE e o GLS do VE apresentam valor preditivo para MACE na DRC 5	7 anos
2	OP	Mehta R., et al. (2023)	1040 DRC 2476 controlo	75 ± 6 DRC 71 ± 5 controlo	Adultos com idade ≥ 65 anos com FR CV, sem histórico de IC	Correlacionar índices de mecanismo cardíaco com a prevalência de DRC e alterações na função renal ao longo do tempo	TomTec v4.5 <i>Imaging Systems</i>	O GLS do VE, o strain da parede livre do VD e o e' associam-se à prevalência de doença renal. O sAEr associa-se ao declínio da TFG em pelo menos 30%	7 anos
3	OT	Li C., et al. (2019)	16 DRC 5 sem DD 23 DRC 5 com DD I 20 DRC 5 com DD II 30 controlos	36,36 ± 9,9 DRC 5 sem DD 46,67 ± 12,67 com DD I 44,41 ± 16,28 com DD II 40,55 ± 11,40 controlo	DRC 5 com Fej > 50%	Determinar a associação do sAE com alterações da função diastólica na DRC 5.	Qlab 10, <i>Philips</i>	O sAE, em conjunto com o vAEi e o imVE, associam-se de forma independente ao declínio da função diastólica na DRC 5	NA
4	OP	Gan G., et al. (2021)	189 DRC sem MACE 54 DRC com MACE	64,9 ± 12,1 DRC sem MACE 68,3 ± 11,8 com MACE	DRC 3 e 4, sem histórico de doença cardíaca	Avaliar o papel prognóstico de parâmetros ecocardiográficos no prognóstico de DRC.	EchoPAC BT13, GE <i>Healthcare</i>	O sAEr é um marcador independente de prognóstico para MACE em doentes com DRC 3 e 4	3,9±2,7 anos
5	OT	Li Y., et al., (2024)	55 DRC 1-2 com albuminúria 95 DRC 3 com albuminúria 32 DRC 3 sem albuminúria 50 controlos	49,62 ± 12,57 DRC 1-2 com albuminúria 51,20 ± 11,74 DRC 3 com albuminúria 56,38 ± 9,89 DRC 3 sem albuminúria 52 ± 9,6 controlos	DRC 1-3, sem histórico de doença cardíaca	Analisar a função cardíaca em diferentes estadios de DRC, correlacionando à função bi-ventricular	Qlab, <i>Philips</i>	Todos os estadios de DRC apresentam disfunção cardíaca, com alterações ao nível do GLS do VE e sAE. O impacto foi superior no grupo de DRC 3 sem albuminúria	NA
6	OT	Nguyen H., et al. (2023)	21 DRC 1 28 DRC 2 27 DRC 3 22 DRC 4 71 DRC 5	42,1 ± 20,7 DRC 1 48,6 ± 18,7 DRC 2 58,8 ± 18,3 DRC 3 55,3 ± 10,6 DRC 4 49,6 ±17,5 DRC 5	DRC sem histórico de doença cardíaca	Avaliar alterações de deformação miocárdica do VE e AE na redução da função renal, correlacionando parâmetros ecocardiográficos com declínio da TFG.	EchoPAC 204, GE <i>Healthcare</i>	A severidade da DRC associa-se ao GLS do VE, sAE e vAEi. O imVE, Fej VE e sAEr associam-se ao declínio da TFG.	NA
7	OT	Iwama K., et al. (2021)	112 DRC 1 818 DRC 2 191 DRC 3a 37 DRC 3b-5	55 ± 13 DRC 1 61 ± 11 DRC 2 69 ± 9 DRC 3a 74 ± 9 DRC 3b-5	DRC sem histórico de doença cardíaca	Avaliar a associação da função renal com parâmetros de deformação miocárdica do VE e da AE	TomTec <i>Imaging Systems</i>	A severidade da DRC associa-se ao declínio do GLS do VE, sAEr e sAEcd. Existe uma associação independente entre TFG e o sAE	NA
8	OT	Kadappu K., et al. (2016)	74 DRC 3 76 controlo com FR 76 controlo	65,5 ± 16 DRC 3 65,3 ± 10 controlo com FR 61,7 ± 8 controlo	DRC 3 sem histórico de doença cardíaca	Investigar o valor do vAEi e sAE na deteção de envolvimento miocárdico na DRC com coexistência de HTA e/ou DM	EchoPAC, GE <i>Healthcare</i>	Na DRC o sAE e o vAEi estão alterados antes dos parâmetros de avaliação do VE (Fej, GLS). O sAE demonstrou valor na deteção	NA

Tabela 9: Características gerais dos estudos incluídos na meta-análise (Continuação)

Tabela 1. Características gerais dos estudos incluídos na meta-análise (Continuação)									
	TE	Autores e ano	amostra (n)	Idade M±DP	População de estudo	Objetivos do estudo	Software	Principais resultados	Follow-Up
9	OP	Unger E., et al. (2016)	145 ICFejP e DRC 3 154 ICFejP	69,3 ± 12,1 60,9 ±12,3	ICFejP	Caracterizar a associação entre DRC e alterações morfofuncionais na ICFejP	TomTec v4.5 <i>Imaging Systems</i>	Na ICFejP, a DRC associa-se de forma independente a pior mecanismo cardíaco (sAEr, GLS do VE e VD)	14 meses
10	OT	Calleja A., et al. (2016)	53 DRC 5 85 controlo	46 ± 16 DRC 5 46 ± 13 controlo	DRC 5 sem histórico de doença cardíaca	Caracterizar o espectro de alterações sistó-diaстólicas na DRC terminal, demonstrando o possível benefício em avaliar a interação auriculoventricular por mecanismos miocárdicos	eSie VVI, <i>Siemens Medical Systems</i>	Na IR terminal os doentes apresentam alterações na Fej do VE, GLS do VE e mecanismos diastólicos (vAEi, sAEr, sAEcd e sAEct)	NA
11	OP	Gan G., et al. (2021)	56 DRC com progressão 224 DRC sem progressão	60,5 ± 13,3 DRC com progressão 67,1 ± 13,3 DRC sem progressão	DRC 3 e 4 sem histórico de doença cardíaca	Avaliar a associação entre o sAEr com a progressão para IR terminal em doentes com DRC 3 e 4 estável	EchoPAC BT13, GE <i>Healthcare</i>	O sAEr foi o único parâmetro ecocardiográfico com valor preditivo de progressão da DRC independente de FR clínicos estabelecidos	3,9±2,7 anos
12	OP	Wang W., et al. (2024)	598 DRC 3404 controlo	75,5 ± 5 DRC 74,7 ± 4,8controlo	Comunidade com risco aterosclerótico	Avaliar a associação de parâmetros ecocardiográficos relativos à função da AE e incidência de DRC	Qlab 13, <i>Philips</i>	Parâmetros de avaliação de função auricular melhoram a predição de desenvolvimento de DRC. Baixos níveis de sAEr, sAEcd e sAEct associam-se a maior risco de DRC	7,2 anos
13	OP	Papadopoulos C., et al. (2018)	55 (sem episódios de FA paroxística)	52 ± 14 DRC 5	DRC 5	Investigar o papel de índices ecocardiográficos como o sAE e o sRAE, na predição de episódios de FA paroxística na IR terminal	EchoPAC 113, GE <i>Healthcare</i>	O sAE e o strain rate da AE associam-se a episódios de FA paroxística na DRC 5	16±5 meses
14	OT	Gan G., et al. (2021)	218	63,9 ± 11,7	DRC 3 e 4 sem doença cardíaca	Comparar a utilidade dos parâmetros ecocardiográficos em repouso com o E/e' em exercício, tendo em conta a sua associação à capacidade de exercício reduzida	EchoPAC BT13, GE <i>Healthcare</i>	O sAEr, sAEct e E/e' demonstraram valor preditivo relativamente à capacidade de exercício.	NA
Abreviaturas: TE – Tipo de Estudo; OP – Estudo Observacional Prospetivo; OT – Estudo Observacional Transversal. NR – Não respondido; NA – Não aplicável. Abreviaturas: AE – Aurícula Esquerda; CV – Cardiovascular; DCV – Doença Cardiovascular; DD – Disfunção Diastólica; DP – Desvio Padrão; DRC – Doença Renal Crónica; FA – Fibrilhação Auricular; Fej – Fração de ejeção; FR – Fatores de Risco; GLS – Global Longitudinal Strain; IC – Insuficiência cardíaca; ICFejP – Insuficiência Cardíaca com Fej do VE preservada; imVE – Índice de massa do Ventrículo Esquerdo; IR – Insuficiência Renal; MACE – Eventos adversos cardiovasculares major; sAE – Strain da Aurícula Esquerda; sAEcd – Strain da Aurícula Esquerda 'conduto'; sAEct – Strain da Aurícula Esquerda 'contrátil'; sAEr – Strain da Aurícula Esquerda 'reservatório'; vAEi – Volume da Aurícula Esquerda indexado; TFG – Taxa de Filtração Glomerular; VD – Ventrículo direito; VE – Ventrículo Esquerdo; VVI – <i>Velocity Vector Imaging</i>									

4. Resultados individuais dos estudos

Kakiouzi et al. (2022) avaliaram o valor preditivo dos parâmetros ecocardiográficos de deformação miocárdica em doentes com IR terminal, sob diálise, sem diagnóstico prévio de DCV. Constatou-se que 70% dos doentes que tinham alterações no GLS do VE (M de 14,35%, com DP de 4,49). Relativamente aos parâmetros do SAE, os valores médios e DP do SAEr, SAEcd e SAEct foram de, respetivamente, 24,11 ($\pm$ 12,61), 10,56 ($\pm$ 5,88) e de 13,60 ($\pm$ 9,15), com cerca de metade da amostra a apresentar valores reduzidos. Durante o período de *follow-up*, a taxa de sobrevivência cumulativa livre de eventos (mortalidade, MACE ou hospitalizações por MACE) foi de 58,2%, no entanto, 30% destes eventos registaram-se nos primeiros dois anos após início do estudo. Quanto aos parâmetros ecocardiográficos de avaliação da FD, o vAEi, rácio E/A e a velocidade da onda A do fluxo transmitral, associaram-se significativamente ao prognóstico total. A análise de regressão logística demonstrou forte associação das variáveis independentes (Fej do VE, GLS do VE e do SAEcd) com o prognóstico (OR 0,465, $p = 0,040$; OR 8,725; $p = 0,037$ e OR 0,464, $p = 0,031$, respetivamente). Após ajuste para a idade, o SAEcd demonstrou maior associação com o prognóstico (OR = 0,77, $p = 0,04$).

Mehta et al. (2023) investigaram a relação entre os índices de STE e a prevalência de DRC numa comunidade de adultos com idade igual ou superior a 65 anos, analisando posteriormente a progressão da função renal ao longo de 7 anos. Uma análise transversal, realizada após 2 anos de seguimento, incluiu 3516 participantes, dos quais 1040 apresentavam DRC. No início do estudo, comparativamente àqueles sem DRC, estes tinham maior percentagem de doença coronária, HTA, média de idades e valor de PAs. Também todos os índices de STE apresentaram alterações mais pronunciadas neste grupo. Após ajuste multivariado, os parâmetros de disfunção sistó-diastólica do VE e de disfunção do VD mantiveram uma associação significativa com a prevalência de DRC. Durante o período de *follow-up*, 211 de 2135 indivíduos, desenvolveram declínio da TFG em pelo menos 30%. De forma multivariada, o SAEr e o *strain* rate diastólico precoce do VE foram identificados como preditores independentes deste declínio (RR de

1,18, com ICF de 95% de 1,01-1,38; e RR de 1,21, com ICF de 95% de 1,04-1,41, respetivamente).

Li et al. (2019) estudaram a relação do sAE com a FD do VE na DRC 5. Os 59 doentes incluídos no estudo foram divididos em 3 grupos, de acordo com a sua FD: grupo A, sem DD (n = 16); grupo B, com DD de grau I (n = 23) e grupo C, com DD de grau II (n = 20). Participaram ainda 30 controlos. Comparativamente ao grupo de controlo, registou-se um aumento contínuo dos parâmetros ecocardiográficos, nomeadamente ao nível dos diâmetros da AE (dAE), VE (telediastólico e telessistólico), parede septal e posterior, e do vAEi e imVE ($p < 0,001$). O dAE ($28,81 \pm 3,22$ vs. $31 \pm 3,61$ vs. $37,17 \pm 3,38$ vs. $42,87 \pm 3,89$), vAEi ($14,57 \pm 6,92$ vs. $20,15 \pm 6,21$ vs. $30,49 \pm 10,66$ vs. $42,99 \pm 18,77$), imVE ($77,64 \pm 12,60$ vs. $103,83 \pm 15,90$ vs. $155,01 \pm 36,92$ vs. $178,34 \pm 44,47$) e índice de resistência da AE⁹ (irAE) ($0,12 \pm 0,05$ vs. $0,22 \pm 0,06$ vs. $0,35 \pm 0,10$ vs. $0,67 \pm 0,48$) estavam significativamente aumentados, a par com o declínio da FD, na DRC 5 ($p < 0,001$). Foi observada uma redução incremental do sAEr nos indivíduos com PTDVE normal, DD tipo I e II e menores valores de sAEr no grupo com DRC 5 ($p < 0,05$). Com recurso à regressão linear múltipla, a TFG e o vAEi foram identificados como preditores independentes do sAEr ($\beta = 0,084$, $p = 0,046$ e $\beta = -0,191$, $p = 0,047$). Além disso, o vAEi foi um preditor independente de irAE ($\beta = 0,011$, $p = 0,001$).

Gan et al. (2021a) avaliaram o papel prognóstico de parâmetros ecocardiográficos, em particular do sAEr, em indivíduos com DRC em estádios 3 e 4, durante 5 anos (n = 243). 54 participantes atingiram o desfecho primário (8 por morte CV e 46 por MACE) – apresentando valores superiores de imVE ($p < 0,01$), volumes telediastólico e telessistólico do VE ($p = 0,04$ e de $0,02$, respetivamente), e valores menores de Fej ($p = 0,03$) e de GLS do VE ($p < 0,01$). A DD foi mais comum neste grupo, com menores valores de e' e de sAE, e com valores aumentados de E/e' e de vAE ($p < 0,01$). O sAEr foi a única variável independentemente associada a morte CV e MACE, após ajuste a fatores clínicos e ecocardiográficos. Adicionalmente, em 11 mortes por causas não CV, os parâmetros e' , E/e' , vAEi e GLS do VE também estiveram associados ao desfecho ($p < 0,01$), no entanto, o sAEr permaneceu como única variável independente (HR de 0,86, com IC 95% 0,82-0,90 e $p < 0,01$). O sAE

⁹ calculado pelo rácio $\frac{E/e'}{sAEr}$ (Porpáczy et al., 2019).

destacou-se como o parâmetro com maior valor prognóstico para morte CV e MACE (AUC = 0,84; ICF 95% 0,76-0,90 e $p < 0,01$).

Li et al., 2024 formularam a hipótese de que a função cardíaca em diferentes grupos de DRC estaria reduzida, em função de alterações na TFG e de presença de albuminúria. O respetivo estudo envolveu 182 participantes com DRC (55 em estadio 1 e 2, com albuminúria; 95 em estadio 3, com albuminúria e 32 em estadio 3, sem albuminúria) e 50 controlos saudáveis. Comparativamente ao grupo de controlo, os grupos com DRC apresentaram valores inferiores de *strain* ao nível do VE ($-20,84 \pm 1,73$ vs. $-17,10 \pm 1,76$ vs. $-16,26 \pm 2,61$ vs. $-16,32 \pm 1,34$, $p < 0,05$) e da AE, nomeadamente do sAEr ($49,73 \pm 11,92$ vs. $35,08 \pm 6,66$ vs. $33,49 \pm 10,87$ vs. $36,62 \pm 10,92$, com $p < 0,05$) e do sAEcd ($-33,69 \pm 11,74$ vs. $-20,39 \pm 4,37$ vs. $-20,57 \pm 7,58$ vs. $-20,07 \pm 3,59$, com $p < 0,05$). Entre os parâmetros de função sisto-diastólica do VE, observou-se um decréscimo gradual da FD nos grupos de DRC 1-2, DRC 3 sem albuminúria e DRC 3 com albuminúria, respetivamente. Relativamente à avaliação da função auricular, o sAE foi a principal manifestação no grupo DRC 1-2, enquanto nos grupos com DRC 3, se destacaram o vAE e o sAE. Através do modelo de regressão múltipla, o mesmo demonstrou que vários indicadores clínicos apresentaram associação independente com o GLS. O sAEr e sAEcd foram preditores independentes da FD do VE nos participantes com DRC 3, com e sem albuminúria. O GLS do VE determinou parcialmente a função da AE e do VD no grupo de DRC 3 com albuminúria. No grupo de DRC 1-2 e de DRC 3 sem albuminúria, a função ventricular e auricular foram independentes entre si.

Nguyen et al. (2023) estudaram alterações de deformação miocárdica do VE e AE na redução da função renal, correlacionando parâmetros ecocardiográficos com o declínio da TFG. Demonstraram uma redução progressiva do *strain* da AE e do VE, assim como aumento do vAE, em função do estadio de DRC. A IR terminal associou-se aumento dos diâmetros telediastólico e telessistólico do VE, imVE, rácio E/e' e vTDVE ($p < 0,05$). Dos parâmetros ecocardiográficos avaliados, a análise de regressão multivariada determinou de forma significativa a Fej. do VE, o imVE e o sAEr à redução da TFG ($\beta = 0,068$, $p = 0,022$; $\beta = 0,112$, $p = 0,001$ e $\beta = -0,077$, $p = 0,034$, respetivamente).

Iwama et al. (2021) avaliaram a associação entre a função renal e o *strain* do VE e AE. O GLS do VE diminuiu significativamente na DRC 3a – ao contrário da Fej do

VE, que se manteve similar entre os diferentes estadios da doença. Em termos da AE, o sAEr e sAEcd apresentaram valores significativamente menores no estadio 2 da DRC, enquanto o vAEi aumentou na DRC 3b. A análise de regressão multivariada demonstrou que o GLS do VE, sAEr e o sAEcd foram preditores significativos da redução da TFG ($\beta = -0,068$, $p = 0,019$; $\beta = 0,117$, $p < 0,001$ e $\beta = 0,130$, $p < 0,001$, respetivamente). Esta associação permaneceu significativa mesmo após o ajuste para FR CV, biomarcadores, alterações estruturais ou DD do VE.

Kadappu et al. (2016) formularam a hipótese de que a disfunção auricular na DRC pode ser detetada precocemente, com consequente envolvimento miocárdico, independentemente da presença de HTA e de DM. O estudo incluiu 74 doentes com DRC em estadio 3, 76 participantes sem DRC, mas com FR associados (HTA e/ou DM) e 76 controlos saudáveis. No grupo com DRC, observou-se uma redução significativa do sAEr ($20,9 \pm 6,3$ vs. $27,4 \pm 7,9$ vs. $36,8 \pm 9$) e aumento significativo do vAEi ($38,5 \pm 10,3$ vs. $31,2 \pm 8,6$ vs. $22,3 \pm 4,5$), comparativamente aos grupos com FR e de controlo, respetivamente. A análise de regressão logística identificou o sAEr como o preditor independente mais sensível para DRC, seguido do vAEi. Adicionalmente, o vAEi aumentado e o GLS do VE reduzido demonstraram ser preditores para redução do sAEr. Paralelamente, a presença de DRC, a par com o aumento do imVE e o rácio E/e', foram associados ao aumento do vAEi.

A hipótese de que a DRC estaria associada de forma independente a maiores alterações de deformação miocárdica na ICFejP, foi estudada por Unger et al. (2016). Foram estratificados 299 indivíduos com ICFej em 2 grupos, baseado na presença de DRC. Doentes renais apresentaram valores significativamente maiores de imVE ($p < 0,001$), do rácio E/e' ($p < 0,001$) e valores menores de GLS do VE ($p < 0,005$), sAEr, sAEcd e sAEct (todos com $p < 0,001$). Todos os parâmetros de deformação miocárdica permaneceram significativamente alterados no grupo de DRC, mesmo após ajuste multivariado (por cada decréscimo no valor de DP da TFG, no modelo totalmente ajustado, o GLS do VE desce cerca de 0,53% unidades ($p = 0,0037$) e o sAEr 3,52% unidades ($p < 0,0001$)). No espaço de 14 meses, 22% dos doentes tiveram episódios de internamento hospitalar por IC, 31% de internamento hospitalar por doença CV, 12% morreram e 38% experienciaram episódio combinado de internamento CV ou morte. Os doentes com menor valor de

TFG foram associados a maior número de eventos combinados (HR de 1,28; ICF 95% de 1,01-1,61; $p = 0,039$).

Calleja et al. (2016) caracterizaram o espectro de alterações sistó-diastólicas na DRC terminal, demonstrando o possível benefício da sua avaliação por parâmetros de deformação miocárdica, numa população de doentes renais em estadio 5, sem diagnóstico de DCV. A Fej do VE, apesar de estar dentro da normalidade, foi significativamente menor no grupo de DRC (61 ± 5 vs. 58 ± 6 , $p = 0,001$) em relação ao grupo de controlo. Relativamente aos parâmetros da AE, o vAEi esteve significativamente superior ($33,3 \pm 9,3$ vs. $43,9 \pm 16,5$, $p < 0,001$) e o sAEr e sAEct significativamente inferiores ($44,8 \pm 11,5$ vs. $35,1 \pm 14,8$, $p < 0,001$; e $14,1 \pm 6,3$ vs. $11,4 \pm 5,3$, $p = 0,02$, respetivamente) naqueles com insuficiência renal.

Com o objetivo de avaliar a associação do sAEr com a progressão da doença renal, Gan et al. (2021b) recrutaram 280 doentes renais em estadio 3 e 4, sem histórico de doença cardíaca. Após cerca de 5 anos de *follow-up*, 56 participantes atingiram o desfecho primário (morte por IR, TFG ≤ 15 ou início de TSFR e/ou duplicação dos níveis de creatinina sérica). O grupo de doentes que experienciaram eventos manifestaram níveis mais elevados de imVE ($p < 0,01$) e de vAEi ($35,8 \pm 8,3\%$ vs. $32,4 \pm 10,5\%$; $p < 0,01$), menores níveis de GLS do VE ($p = 0,02$) e de sAEr ($19,4 \pm 5,6\%$ vs. $23 \pm 7,2\%$; $p < 0,01$) e maior prevalência de DD, com maior grau de disfunção ($p < 0,01$). A regressão de Cox confirmou o sAEr como preditor de progressão de DRC (HR 2,51, IC 95% de 1,19-5,30, $p < 0,02$).

De forma a avaliar qual a associação entre parâmetros ecocardiográficos de função auricular e a incidência de DRC, Wang et al. (2024) analisaram dados de 4002 participantes sem IR, do estudo de coorte comunitário de longa duração '*Atherosclerosis Risk in Communities Study*'. Durante 7,2 anos de *follow-up*, registaram-se 598 casos de DRC (incidência de 2,29 por 100 pessoas/ano). A estratificação das medidas de SAE (reservatório, conduto e contrátil) em quintis, revelou que o quintil com menor função auricular, apresentou maior incidência cumulativa de DRC, com associações significativas (HR 1,94 com ICF 95% de 1,42-2,64 para o sAEr; HR de 1,62 com ICF 95% de 1,19-2,20 para o sAEcd e HR de 1,49 com ICF 95% de 1,12-1,99 para o sAEct). A adição dos parâmetros de SAE melhorou a capacidade preditiva de risco para DRC, com o maior aumento do

índice C registado com o sAer (alteração de 0,026, com ICF 95% 0,005-0,051 em doentes sem DM; e de 0,031 com ICF 95% 0,006-0,058 em doentes com DM).

Papadopoulos et al. (2018) exploraram a relação existente entre o sAer e o risco de desenvolvimento de episódios paroxísticos de FA em 70 indivíduos com DRC em estadio 5. Após um *follow-up* de 16 ± 5 meses, 15 participantes tiveram registo de, pelo menos, um episódio de FA paroxística. O sAer ($p = 0,003$), o vAEi ($p = 0,05$), o rácio E/e' ($p = 0,005$) e o imVE ($p = 0,005$), foram associados a um risco acrescido de FA paroxística. Os dados quantitativos referentes às características de base do subgrupo com eventos arrítmicos não foram incluídos na presente meta-análise por ausência de cumprimento dos critérios de elegibilidade previamente definidos (histórico de FA > 15%).

Gan et al. (2021c) exploraram a utilidade de parâmetros ecocardiográficos (nomeadamente, do sAE) na avaliação da capacidade de exercício em doentes com DRC 3, sem histórico prévio de DCV. Nos doentes com capacidade reduzida de exercício, foram observadas maiores taxas de DD ($p < 0,01$), maior valor de rácio E/e' ($p < 0,01$) e menores valores de sAer, sAEcd e sAEct ($p < 0,01$). O sAer foi o único preditor independente dos equivalentes metabólicos atingidos ($r = 0,70$; $p < 0,01$). A performance diagnóstica do sAer (AUC de 0,83, com ICF 95% de 0,78-0,88; $p < 0,01$) foi similar, contudo superior, à do rácio E/e' em exercício (AUC de 0,79, com ICF 95% de -0,02-0,12; $p = 0,20$).

Os resultados reportados nos estudos incluídos na presente meta-análise estão sumarizados na tabela 10.

Tabela 10: Principais resultados reportados nos estudos incluídos na presente meta-análise

Desfecho principal	Parâmetro ecocardiográfico	Resultados	
1 Valor preditivo da deformação miocárdica para MACE na DRC 5	Fej VE	OR 0,465	p = 0,040
	GLS VE	OR 8,725	p = 0,037
	sAEcd	OR 0,464	p = 0,031
		OR 0,766 (ajustado à idade)	p = 0,042
2 Associação de parâmetros ecocardiográficos à prevalência de doença renal	GLS VE	RR 1,07 (IC 95% 1,01 – 1,14)	p = 0,02
	E'	RR 1,08 (IC 95% 1,02 – 1,14)	p = 0,01
	sAEr	RR 1,06 (IC 95% 1,00 – 1,12)	p = 0,05
	sAEr	RR 1,18 (IC 95% 1,01 – 1,38)	p = 0,04
Correlação de função renal com parâmetro ecocardiográfico	sAEr	β 0,084 (IC 95% 0,002 – 0,166)	p = 0,046
	sAEr	51,75 ± 5,82 (controle) vs. 40,23 ± 12,72 (DRC sem DD) vs. 36,37 ± 8,59 (DRC com DD I) vs. 33,33 ± 9,30 (DRC com DD II)	p <0,001
	vAEi	14,57 ± 6,92 (controle) vs. 20,15 ± 6,21 (DRC sem DD) vs. 30,49 ± 10,66 (DRC com DD I) vs. 42,99 ± 18,77 (DRC com DD II)	p <0,001
	imVE	77,64 ± 12,60 (controle) vs. 103,83 ± 15,90 (DRC sem DD) vs. 155,01 ± 36,92 (DRC com DD I) vs. 178,34 ± 44,47 (DRC com DD II)	p <0,001
3 Associação de parâmetros ecocardiográficos ao declínio da função diastólica na DRC 5	irAE	0,12 ± 0,05 (controle) vs. 0,22 ± 0,06 (DRC sem DD) vs. 0,35 ± 0,10 (DRC com DD I) vs. 0,67 ± 0,48 (DRC com DD II)	p <0,001
	sAEr	HR 0,87 (IC 95% 0,82-0,92)	p < 0,01
	sAEr	HR 0,86 (IC 95% 0,82-0,90)	p < 0,01
4 Morte por causa CV e MACE	GLS VE	-20,84 ± 1,73 (controle) vs. -17,10 ± 1,76 (DRC 1-2 com albuminúria) vs. -16,26 ± 2,61 (DRC 3 com albuminúria) vs. -16,32 ± 1,34 (DRC 3 sem albuminúria)	p <0,001
	sAEr	49,73 ± 11,92 (controle) vs. 35,08 ± 6,66 (DRC 1-2 com albuminúria) vs. 33,49 ± 10,87 (DRC 3 com albuminúria) vs. 36,62 ± 10,92 (DRC 3 sem albuminúria)	p <0,001
	sAEcd	-33,69 ± 11,74 (controle) vs. -20,39 ± 4,37 (DRC 1-2 com albuminúria) vs. -20,57 ± 7,58 (DRC 3 com albuminúria) vs. -21,80 ± 5,80 (DRC 3 sem albuminúria)	p <0,001
	vAEi	36,98 ± 4,92 (controle) vs. 42,85 ± 10,21 (DRC 1-2 com albuminúria) vs. 49,76 ± 13,21 (DRC 3 com albuminúria) vs. 47,40 ± 13,64 (DRC 3 sem albuminúria)	p <0,001
5 Alterações cardíacas morfo-funcionais na DRC	sAEr	β -0,077	p = 0,034
	imVE	β 0,112	p = 0,001
	Fej VE	β 0,068	p = 0,022
6 Associação de parâmetros ecocardiográficos ao declínio da função renal	sAEr	β 0,117 (IC 95% 0,028 – 0,074)	p < 0,001
	sAEcd	β 0,130 (IC 95% 0,025 – 0,074)	p < 0,001
	GLS VE	β - 0,068 (IC 95% -0,034 – -0,078)	p = 0,019
7 Associação de parâmetros de deformação miocárdica a função renal			

Tabela 10: Principais resultados reportados nos estudos incluídos na presente meta-análise (continuação)

Desfecho principal	Parâmetro ecocardiográfico	Resultados	
8 Envolvimento miocárdico na DRC	sAEr	20,9 ± 6,3 (DRC) vs. 27,4 ± 7,9 (ajustado a FR) vs. 36,8 ± 9 (controlo)	p < 0,001
	vAEi	38,5 ± 10,3 (DRC) vs. 31,2 ± 8,6 (ajustado a FR) vs. 22,3 ± 4,5 (controlo)	p < 0,001
	Fej VE	65,8 ± 6,5 (DRC) vs. 60 ± 5 (controlo)	p < 0,001
	GLS VE	15,6 ± 3,7 (DRC) vs. 16,8 ± 3,6 (ajustado a FR)	p = 0,05
9 Associação de alterações morfofuncionais por DRC em doentes com ICFejP	sAEr	β - 3,52 (IC 95% - 5,23 - -1,81)	p < 0,0001
	GLS VE	β - 0,53 (IC 95% -1,03 - -0,03)	p = 0,037
10 Alterações sistó-diastólicas na DRC 5	imVE	69,5 ± 11,6 (controlo) vs. 101,8 ± 37 (DRC)	p < 0,001
	Fej VE	61 ± 5 (controlo) vs. 58 ± 6 (DRC)	p = 0,001
	GLS VE	-19,9 ± 2,3 (controlo) vs. -16,6 ± 3 (DRC)	p < 0,001
	vAEi	33,3 ± 9,3 (controlo) vs. 43,9 ± 16,5 (DRC)	p < 0,001
	sAEr	44,8 ± 11,5 (controlo) vs. 35,1 ± 14,8 (DRC)	p < 0,001
	Strain rate de sAEcd	-1,40 ± 6,3 (controlo) vs. -1,04 ± 0,61 (DRC)	p < 0,0004
11 Progressão de DRC para estadio terminal	sAEct	14,1 ± 6,3 (controlo) vs. 11,4 ± 5,3 (DRC)	p < 0,02
	sAEr	HR 2,51 (IC 95% 1,19-5,30)	p = 0,02
12 Incidência de DRC	sAEr	HR 1,94 (IC 95% 1,42-2,64) (comparando quintil menor com maior)	p < 0,05
	sAEcd	HR 1,62 (IC 95% 1,19-2,20) (comparando quintil menor com maior)	p < 0,05
	sAEct	HR 1,49 (IC 95% 1,12-1,99) (comparando quintil menor com maior)	p < 0,05
13 FA paroxística	vAEi	OR 1,049 (IC 95% 1,000 - 1,101)	p = 0,05
	E/e'	OR 1,524 (IC 95% 1,138 - 2,043)	p = 0,005
	sAEr	OR 0,847 (IC 95% 0,760 - 0,944)	p = 0,003
	imVE	OR 1,031 (IC 95% 1,009 - 1,053)	p = 0,005
14 Capacidade de exercício reduzida	vAEi	r = - 0,18	p < 0,01
	E/e' (repouso)	r = - 0,41, AUC 0,67 (IC 95% 0,60 - 0,73)	p < 0,01
	sAEr	r = 0,70, AUC 0,83 (IC 95% 0,78 - 0,88)	p < 0,01
	sAEct	r = -0,38, AUC 0,66 (IC 95% 0,59 - 0,72)	p < 0,01

Abreviaturas: β – Coeficiente de regressão; AUC – Area Under the Curve; CV – Cardiovascular; DD – Disfunção Diastólica; DRC – Doença Renal Crónica; FA – Fibrilhação Auricular; Fej – Fração de ejeção; FR – Fatores de Risco; GLS – Global Longitudinal Strain; HR – Hazard Ratio; imVE – Índice de massa do Ventrículo Esquerdo; IC – Intervalo de Confiança; MACE – Eventos adversos cardiovasculares maior; OR – Odds Ratio; p – p-value; r – Coeficiente de correlação de Pearson; RR – Risco Relativo; sAE – Strain da Aurícula Esquerda; sAEcd – Strain da Aurícula Esquerda 'conduto'; sAEct – Strain da Aurícula Esquerda 'contrátil'; sAEr – Strain da Aurícula Esquerda 'reservatório'; vAEi – Volume da Aurícula Esquerda indexado; VE – Ventrículo Esquerdo.

5. Meta-análise – Resultados principais

5.1. Meta-Análise Global: Casos vs. Controlos

Como se pode observar na tabela 11, numa primeira fase realizámos uma meta-análise comparando os casos (doentes com DRC) com os controlos (participantes com função renal normal).

Tabela 11: Síntese de resultados de meta-análise, comparando DRC vs. controlos

Variáveis	Estudos (n)	Effect size	EP	IC de 95%		Z	p-value
sAEr	27	-12,139	1,201	-14,494	-9,785	-10,105	<0,001
sAEcd	9	-10,682	2,459	-15,503	-5,861	-4,343	<0,001
sAEct	11	0,017	0,700	-1,355	1,389	0,024	0,981
vAEi	26	7,957	0,715	4,926	10,989	5,144	<0,001
Rácio E/e'	27	2,294	0,392	1,526	3,062	5,852	<0,001
onda e'	24	-2,124	0,332	-2,776	-1,472	-6,382	<0,001
onda E	13	-0,884	2,676	0,741	-6,129	-0,330	0,741
onda A	15	21,13	0,873	15,375	26,886	7,195	<0,001
Fej VE	26	-1,348	0,718	-2,755	0,059	-1,878	0,06
dTDVE	7	3,4	1,772	-0,075	6,874	1,918	0,055
vTDVE	8	4,697	7,218	-9,451	18,845	0,651	0,515
GLS VE	13	-2,47	0,499	-3,45	-1,49	-4,941	<0,001
imVE	25	19,373	5,436	8,717	30,03	3,563	<0,001
PA sistólica	23	11,297	2,333	6,723	15,872	4,841	<0,001
TFG	17	-52,188	8,503	-68,554	-35,821	-6,250	<0,001
Creatinina sérica	6	429,494	2,454	86,535	772,454	2,454	0,014

Descrição: *Effect Size* – Diferença média não padronizada. Abreviaturas: dTD – diâmetro telediastólico; EP – Erro padrão; Fej – Fração de ejeção; GLS – Global Longitudinal Strain; imVE – Índice de massa do Ventrículo Esquerdo; IC – Intervalo de Confiança; PA – Pressão arterial; sAEcd – Strain da Aurícula Esquerda 'conduto'; sAEct – Strain da Aurícula Esquerda 'contrátil'; sAEr – Strain da Aurícula Esquerda 'reservatório'; TFG – Taxa de Filtração Glomerular; vAEi – Volume da Aurícula Esquerda indexado; VE – Ventrículo Esquerdo; vTD – volume telediastólico.

Segundo os resultados meta-analíticos apresentados na tabela 11, pudemos constatar que a maioria dos parâmetros ecocardiográficos avaliados nos estudos originais demonstraram, de forma significativa, uma forte associação à DRC, nomeadamente: valores de PAs e de creatinina sérica mais elevados ($p = 0,001$ e $p = 0,014$, respetivamente), maior amplitude de onda A, aumento do vAEi, do rácio

E/e' e do imVE, assim como valores menores de sAer (gráfico 1), sAEcd, TFG, onda e' e GLS do VE ($p < 0,001$).

Outros parâmetros ecocardiográficos, como o sAEct, dTD, vTD e Fej. do VE não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os casos e os controlos.

Os gráficos de floresta obtidos podem ser detalhadamente consultados no anexo B.

Todos os resultados apresentaram um elevado grau de heterogeneidade ($I^2 > 50\%$).

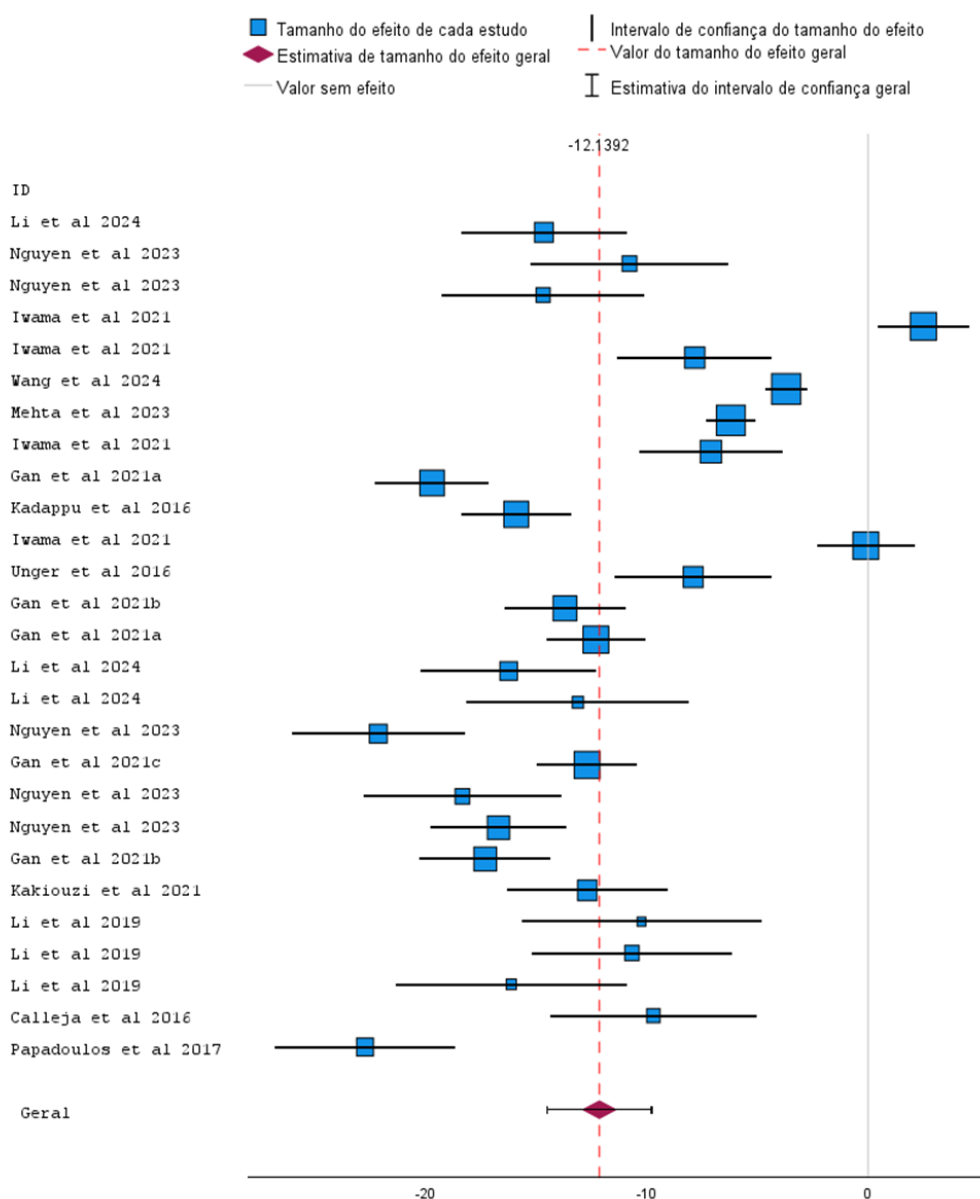


Gráfico 1: Gráfico de floresta – meta-análise de diferenças médias não standardizadas do strain da aurícula esquerda reservatório, entre casos e controlos

5.2. Meta-Análise por subgrupos (Estadio da Doença)

Numa fase seguinte, foi realizada uma meta-análise com estratificação por estadio da DRC, avaliando o comportamento das variáveis estudadas em função da gravidade da doença.

Tabela 12: Resultados da magnitude do efeito estratificados por estadio da doença nos vários parâmetros ecocardiográficos entre casos e controlos.

Parâmetros clínicos	Estadio	n	Effect size	EP	IC de 95%		Z	p-value
sAEr	DRC 1-2	6	-7,972	2,775	-13,412	-2,533	-2,873	0,004
	DRC 3	12	-12,162	1,781	-15,652	-8,671	-6,829	<0,001
	DRC 4-5	9	-14,975	1,469	-17,855	-12,095	-10,192	<0,001
vAEi	DRC 1-2	6	4,534	4,435	-4,158	13,226	0,307	0,564
	DRC 3	11	6,941	1,514	3,972	9,909	4,583	<0,001
	DRC 4-5	9	11,918	2,752	6,526	17,311	4,332	<0,001
Rácio E/e'	DRC 1-2	6	0,644	0,330	-0,003	1,291	1,949	0,051
	DRC 3	12	2,802	0,582	1,662	3,942	4,818	<0,001
	DRC 4-5	9	2,909	0,785	1,371	4,448	3,706	<0,001
onda e'	DRC 1-2	5	-0,843	0,586	-1,991	0,304	-1,440	0,150
	DRC 3	11	-2,171	0,358	-2,872	-1,469	-6,067	<0,001
	DRC 4-5	8	-2,834	0,752	-4,309	-1,359	-3,766	<0,001
onda E	DRC 1-2	4	-1,821	1,533	-4,825	1,183	-2,526	0,235
	DRC 3	3	-9,443	3,738	-16,768	-2,117	-2,526	0,012
	DRC 4-5	6	4,631	4,899	-4,971	14,233	0,945	0,345
onda A	DRC 1-2	3	61,169	5,416	50,554	71,785	11,294	<0,001
	DRC 3	5	65,225	4,417	56,568	73,881	14,768	<0,001
	DRC 4-5	6	70,365	6,677	57,279	83,451	10,539	<0,001
Fej VE	DRC 1-2	6	-1,448	1,544	-4,474	1,578	-0,938	0,348
	DRC 3	11	0,093	0,759	-1,395	1,581	0,122	0,903
	DRC 4-5	9	-3,305	1,499	-6,245	-0,366	-2,204	0,028
GLS VE	DRC 1-2	2	-1,396	2,350	-6,002	3,210	-0,594	0,552
	DRC 3	6	-2,601	0,845	-4,256	-0,946	-3,080	0,002
	DRC 4-5	5	-2,840	2,350	-3,488	-2,192	-0,594	<0,001
imVE	DRC 1-2	6	2,528	4,535	-6,360	11,416	0,558	0,577
	DRC 3	11	9,981	3,232	3,646	16,316	3,088	0,002
	DRC 4-5	8	45,797	12,663	20,978	70,615	3,617	<0,001
PA sistólica	DRC 1-2	5	4,289	3,234	-2,060	10,638	1,324	0,186
	DRC 3	12	9,575	5,244	4,976	14,173	4,081	<0,001
	DRC 4-5	5	24,653	5,244	14,374	34,932	4,701	<0,001
TFG	DRC 1-2	5	-14,495	6,859	-27,94	-1,05	-2,113	0,035
	DRC 3	7	-51,232	6,229	-63,44	-39,024	-8,225	<0,001
	DRC 4-5	5	-90,730	9,815	-109,967	-71,493	-9,244	<0,001

Legenda: *Effect Size* – Diferença média não padronizada. Abreviaturas: Fej – Fração de ejeção; EP – Erro padrão; GLS – Global Longitudinal Strain; imVE – Índice de massa do Ventrículo Esquerdo; IC – Intervalo de Confiança; PA – Pressão arterial; sAEr – *Strain* da Aurícula Esquerda 'reservatório'; TFG – Taxa de Filtração Glomerular; vAEi – Volume da Aurícula Esquerda indexado; VE – Ventrículo Esquerdo.

Segundo os resultados apresentados na tabela 12, referentes aos *effect size* (ES) resultantes da meta-análise para os parâmetros ecocardiográficos, pode-se constatar: que o parâmetro “**Strain da AEr**” (sAEr), de forma global (ES = -12,199; Z=-10,368; p<0,001) apresentou diferenças entre os grupos contrastados (casos e controlos). Quando estratificámos o parâmetro “sAEr” por estadio o mesmo revelou

estimativas de *ES* estatisticamente significativas ($p < 0,05$). De forma meta-analítica, os estudos demonstraram que o grupo de doentes apresentou um padrão negativo (valores mais reduzidos de *sAer*) cada vez mais elevado quando a severidade da doença aumentava. Vejamos o gráfico 2 de apoio:

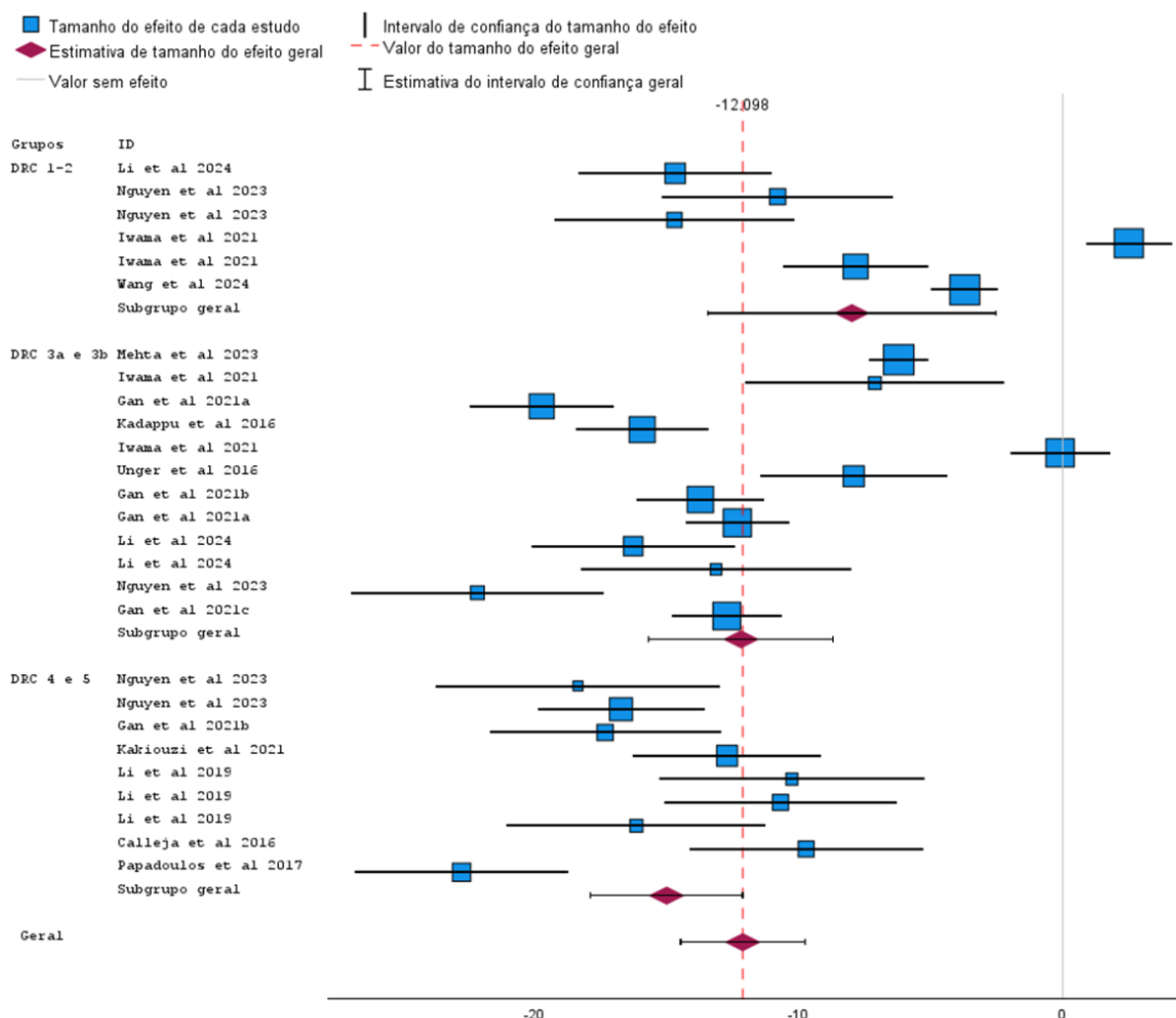


Gráfico 2: Gráfico de floresta – meta-análise por subgrupos de diferenças médias não estandardizadas do *strain* da aurícula esquerda reservatório, entre casos e controlos.

Já quanto ao parâmetro do “**Volume da Aurícula Esquerda indexado**” (*vAEi*), constatou-se, de forma geral e significativa, que nos diferentes estudos o grupo de doentes expressou valores superiores do parâmetro em análise, comparativamente ao grupo de não doentes ($ES_{global} = 7,523$; $Z=3,996$; $p < 0,001$). Neste âmbito e de forma estratificada, os valores meta-analíticos (*ES*) revelaram estimativas significativas ($p < 0,05$) entre os grupos nos estadios de doença DRC 3 e DRC 4-5. Pode-se ainda acrescentar a presença de uma relação dose-resposta entre o

aumento do volume, e a gravidade da doença em doentes face ao controlo, segundo os resultados estimados da magnitude do efeito (tabela 12).

Perfil semelhante também se observou no parâmetro ecocardiográfico “**Rácio E/e**” ($ES_{global} = 2,294$; $Z=5,852$; $p<0,001$), onde os valores estimados revelaram ser mais elevados nos doentes (casos) comparativamente ao grupo de controlo. Ao estratificar-se os estudos pela severidade da doença, os resultados da magnitude do efeito foram estatisticamente significativos apenas nos estadios de DRC nos estadios 3 e 4-5 ($p<0,05$). Nos estadios 1 e 2 da DRC, o valor de p foi de 0,051, ligeiramente superior ao limiar de significância. Esta variação, conforme apresentado na tabela 12, revelou uma relação diretamente proporcional entre a severidade e os valores meta-analíticos obtidos.

Já quanto ao parâmetro ecocardiográfico “**Onda e**”, de forma global, observaram-se diferenças deste indicador clínico entre os estudos no que diz respeito aos grupos - doentes e controlos ($ES = -2,124$; $Z=-6,382$; $p<0,001$). Contudo, segundo os resultados estimados de ES por estadio da doença, os mesmos só foram significativamente diferentes e com maior impacto entre os grupos (casos e controlos) que se encontravam em fases da doença 3 e 4-5 ($p<0,05$). Segundo as estimativas meta-analíticas (tabela 12), os estudos com doentes no estadio 3 apresentaram valores ecocardiográficos mais baixos comparativamente ao grupo de controlo. O mesmo ocorreu no estadio 4-5. Já quanto ao estadio da doença 1-2, os estudos revelaram que não ocorrerem diferenças significativas de “**onda e**” entre os grupos ($p>0,05$).

Quanto ao indicador ecocardiográfico “**Onda E**” não se registou um efeito significativo, a nível global (sem estratificação) entre os estudos ($ES = -0,884$; $Z=-0,330$; $p=0,741$). Segundo os resultados meta-analíticos observados na tabela 12, os estudos onde os doentes se encontravam no estadio 3 apresentaram valores do parâmetro em estudo significativamente menores comparativamente ao grupo de controlo ($p<0,05$).

Perante o parâmetro “**Onda A**”, de forma global ($ES = 21,130$; $Z=7,195$; $p<0,001$) apresentou diferenças entre os grupos (casos e controlos). Ao proporcionarmos a *avaliação da magnitude do efeito por estadio* (estratificação) o respetivo parâmetro revelou estimativas estatisticamente significativas ($p<0,05$) em todos eles (tabela

12). Nesse sentido, os estudos demonstraram que quanto maior a severidade da doença, maior a velocidade máxima da “Onda A” observada.

Não se registou um efeito global significativo entre o grupo de doentes e o grupo de controlo ao nível da “**Fração de ejeção do Ventrículo Esquerdo**” ($ES_{Fej\ VE} = -1,348$; $Z = -1,878$; $p = 0,06$). Segundo a estimativa meta-analítica observada na tabela 12, só os estudos com doentes no estadio 4-5 demonstraram valores mais reduzidos do parâmetro ecocardiográfico, de forma significativa, comparativamente ao grupo de controlo ($p < 0,05$). Porém, quanto aos estudos que tiveram em conta o parâmetro ecocardiográfico “**Global Longitudinal Strain**” (GLS VE), pudemos constatar que se registaram, em geral, tamanhos de efeitos estatisticamente significativos em doentes renais crónicos ($ES_{global} = -2,470$; $Z = -4,941$; $p < 0,001$). Já de forma estratificada, à exceção dos doentes que se encontravam no estadio 1-2, os estadios 3 e 4-5 revelaram estatísticas meta-analíticas significativas (tabela 12) entre os doentes renais crónicos face aos não doentes ($p < 0,05$). Os doentes nestes estadios revelaram significativamente valores mais reduzidos de GLS VE comparativamente ao grupo de não doentes. Vejamos o gráfico 3 com esta estratégia de análise do GLS VE:

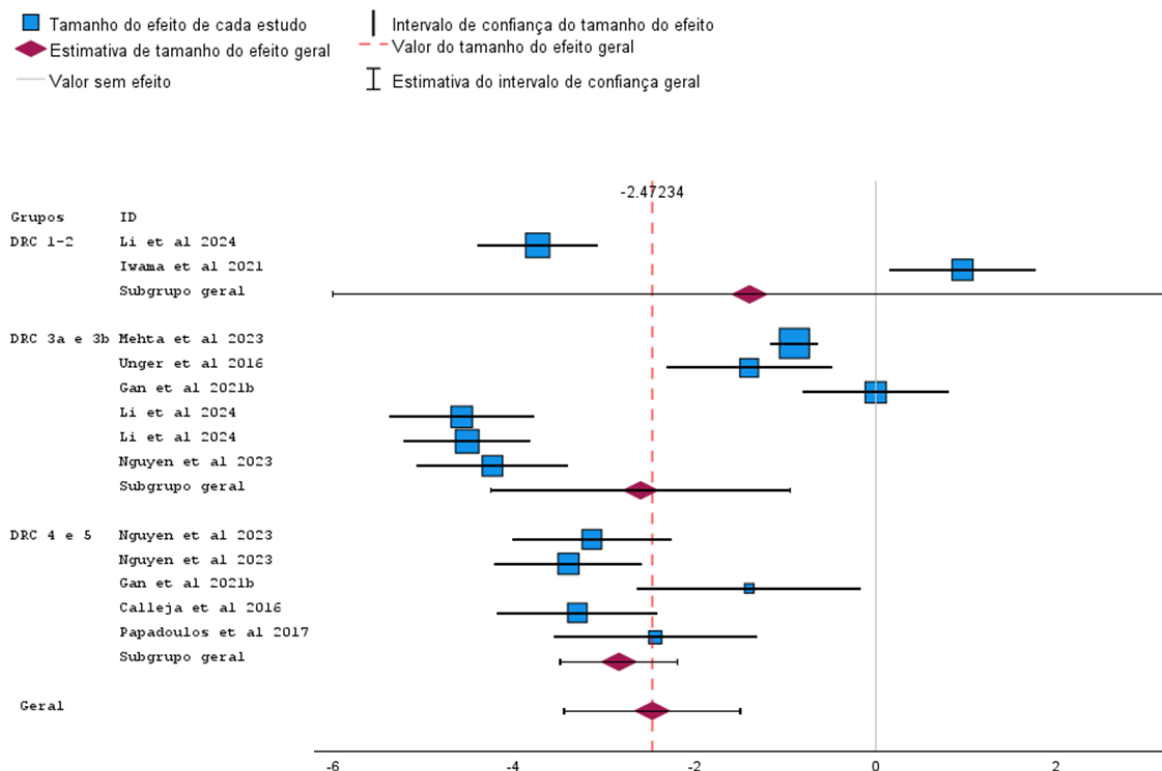


Gráfico 3: Gráfico de floresta – meta-análise por subgrupos de diferenças médias não estandardizadas do GLS do ventrículo esquerdo, entre casos e controlos

Quanto aos parâmetros ecocardiográficos “**Índice de massa do Ventrículo Esquerdo**” ($ES_{imVE}=19,373$; $Z=3,563$; $p<0,001$) e “**Pressão Arterial Sistólica**” ($ES_{PA\text{ sistólica}}=11,297$; $Z=4,841$; $p<0,001$) os estudos analisados demonstraram efeitos globais estatisticamente significativos tendo em atenção os grupos (doentes e não doentes). Perante os diferentes estadios, segundo a tabela 12, pudemos observar um agravar destes indicadores ecocardiográficos por parte dos doentes comparativamente aos controlos, sendo essas diferenças significativas ao nível dos estadios 3 e 4-5 da doença. De forma complementar, observou-se uma relação dose-resposta positiva (agravamento) entre os parâmetros “imVE” e “PA sistólica” e o estadio da DRC.

Por fim, quanto ao parâmetro analítico “**Taxa de Filtração Glomerular**” (TFG), os doentes comparativamente ao controlo, de forma geral, demonstraram diferenças estatisticamente significativas ($ES_{global}=-52,188$; $Z=-6,250$; $p<0,001$). Perante a estratificação da doença, segundo a tabela 12, constatou-se que a magnitude do efeito aumenta com a gravidade do DRC, isto é, as estimativas meta-analíticas revelaram ser significativamente negativas ($p<0,05$), o que permitiu compreender que o parâmetro analítico tende a agravar-se (diminuição da TFG) em todos os grupos de DRC.

Os gráficos de floresta obtidos podem ser detalhadamente consultados no anexo C.

5.3. Meta-Regressão: Análise de heterogeneidade e de fatores modificadores

Na tentativa de identificar os fatores associados à heterogeneidade encontrada entre os estudos, assim como, de avaliar potenciais moderadores entre os diferentes parâmetros estudados, recorreu-se a modelos de meta-regressão com efeito moderador.

Procurou-se avaliar o impacto das covariáveis “IMC”, “Idade” e “PAs”, “Género” “GLS VE” “Fej VE” e “DM” dos doentes renais crónicos que melhor pudessem prever os valores do *ES* dos estudos quanto ao parâmetro ecocardiográfico “sAer”. Vejamos a tabela seguinte:

Tabela 13: Preditores da magnitude dos estudos referentes ao parâmetro ecocardiográfico Strain

Parâmetro Ecocardiográfico*	Cov. ^(†)	$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}_{\beta}$	$t(p)$	IC de 95% [LI; LS]		$I^2_{\%}$	$R^2_{\%}$
sAer	IMC	-1,368	,2835	-4,824 (<0,001)	-1,975	-0,760	83,1	77,4
	Idade	0,353	0,0977	3,608 (0,003)	0,143	0,562		
	PAS	-0,275	0,0870	-3,165 (0,007)	-0,462	-0,089		
	Sexo [‡]	0,215	0,0812	2,652 (0,019)	0,041	0,390		
	Intercept	31,562	14,9234	2,115 (0,053)	-0,446	-63,57		

* Variável dependente; † - Covariáveis ‡ - Feminino
Abreviaturas: LI – Limite inferior; LS – Limite superior.

Quanto à avaliação do modelo global parcimonioso em análise ($\chi^2_{Wald} = 53,297$; $gl = 4$; $p < 0,001$), constatou-se que o mesmo foi ajustado, o que nos permitiu compreender que pelo menos uma das covariáveis selecionadas revelou um efeito moderador sobre as estimativas meta-analíticas da variável ecocardiográfica em estudo. Podemos também constatar que heterogeneidade residual demonstrou que as variáveis moderadoras selecionadas explicaram 77,4% da respetiva variabilidade entre os estudos.

Nesse sentido, e segundo a tabela 13, a totalidade das covariáveis dos estudos analisados revelaram uma influência estatisticamente significativa no tamanho do efeito de “Strain da AE ‘reservatório” ($p < 0,05$). No entanto, as covariáveis “GLS VE”, “Fej VE” e “DM”, revelaram não ter qualquer efeito moderador nos estudos quanto às estimativas meta-analíticas do parâmetro ecocardiográfico em estudo.

No que diz respeito à covariável “IMC”, observou-se que estudos com este parâmetro antropométrico mais elevado, revelaram estimativas meta-analíticas de “sAEr” mais reduzidas.

Esta proposta pode ser apoiada pelo gráfico 4.

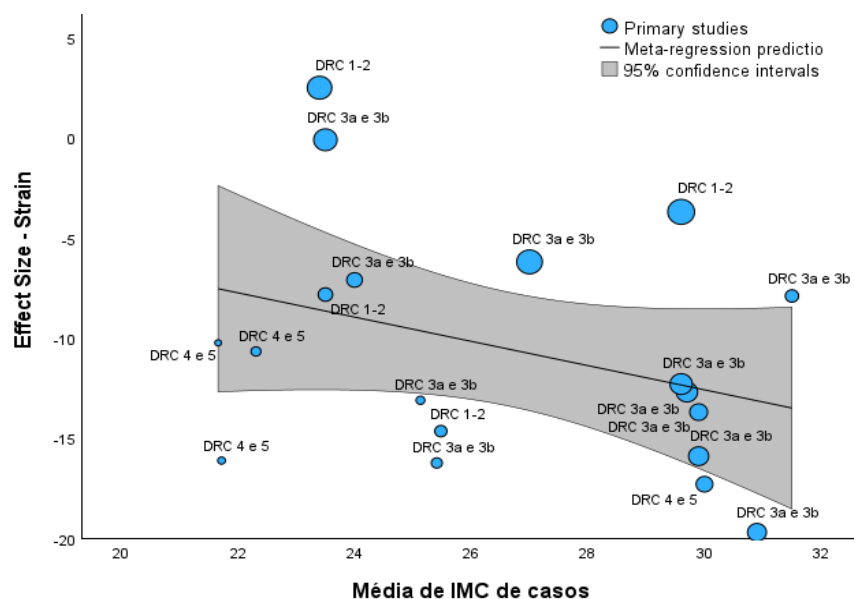


Gráfico 4: Meta-regressão de sAEr com efeito moderador da média de IMC.

Já quanto ao moderador “Idade”, este, segundo a tabela 13, também expressou impacto nas respetivas meta-analíticas dos estudos com “sAEr” ($p < 0,05$) – isto é, nos estudos originais analisados, revelou que o preditor em análise terá um efeito, quanto à magnitude, positivo nos estudos com o respetivo parâmetro “sAEr”.

O gráfico 5 revelou esta tendência média da idade face às estimativas meta-analíticas de “sAEr”.

Através do gráfico, podemos ainda constatar que os estadios da DRC 4 e 5 se associam a menor média de idade.

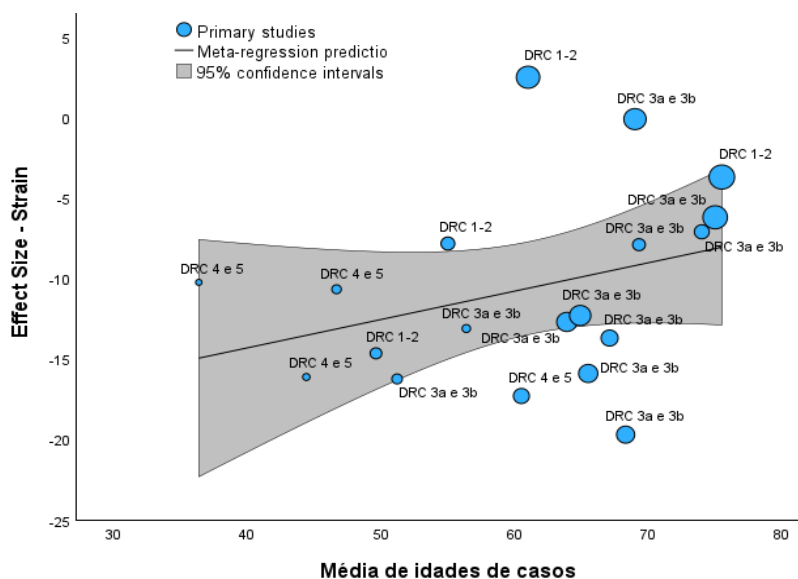


Gráfico 5: Meta-regressão de sAEr com efeito moderador da média de idade.

Já quanto à covariável “PAS” (tabela 13), a mesma quando controlada nos estudos primários, veio a revelar um efeito negativo nas estimativas estatísticas de *ES* dos estudos com o parâmetro ecocardiográfico “sAer” ($p<0,05$).

Os estudos onde identificaram resultados mais elevados da PAS, foram preditores de estimativas meta-analíticas de “sAer” reduzidas. Esta proposta pode ser apoiada pelo gráfico 6.

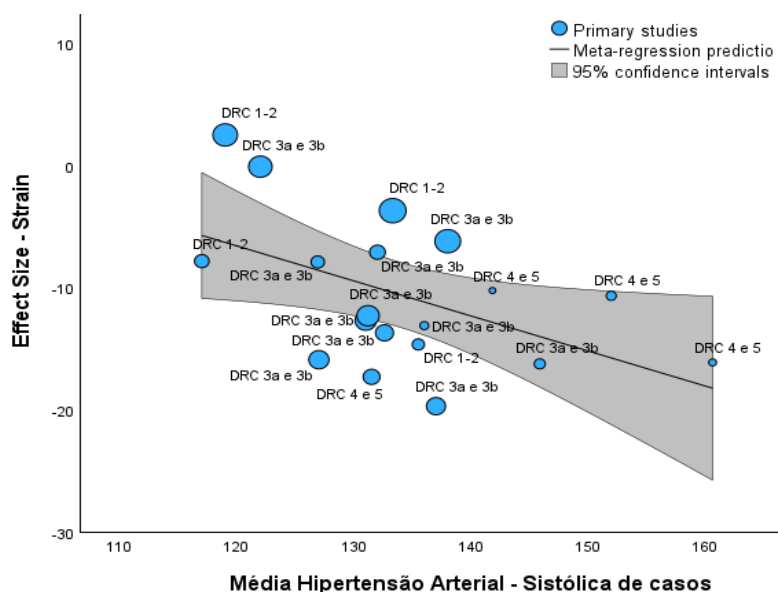


Gráfico 6: Meta-regressão de sAer com efeito moderador da média de PAS.

Por fim, constatou-se que o efeito moderador “Gênero feminino” (tabela 13) veio a revelar um efeito positivo nas estimativas estatísticas de *ES* dos estudos primários com o parâmetro ecocardiográfico em estudo ($p<0,05$).

Os estudos onde identificaram resultados mais elevados, proporcionalmente do grupo feminino, também foram preditores de estimativas meta-analíticas de “sAer” mais elevadas. Esta proposta pode ser apoiada pelo gráfico 7.

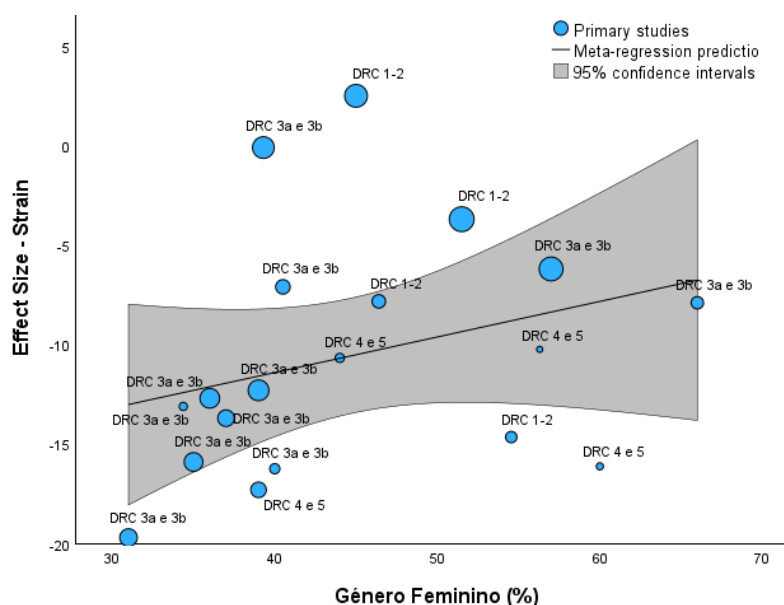


Gráfico 7: Meta-regressão de sAer com efeito moderador do gênero feminino (%).

Numa segunda etapa também se procurou compreender como o comportamento das estimativas meta-analíticas do parâmetro “rácio E/e’” poderiam ser explicadas pelas covariáveis “IMC”, “Idade”, “PAs”, “Género” “GLS VE” “Fej VE” e “DM” dos doentes renais crónicos em estudo. Vejamos a tabela seguinte:

Tabela 14: Preditores da magnitude dos estudos referentes ao parâmetro ecocardiográfico rácio E/e’

Parâmetro Ecocardiográfico*	Cov.(†)	$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}_{\beta}$	$t(p)$	IC de 95% [LI; LS]		$I^2_{\%}$	$R^2_{\%}$
Rácio E/e’	IMC	0,093	0,1557	0,599 (0,559)	-0,241	0,427	88,0	60,2
	Diabetes‡	0,059	0,0203	2,919 (0,011)	0,016	0,103		
	Idade	-0,086	0,0440	-1,962 (0,07)	-0,181	0,008		
	PAS	0,102	0,0386	2,650 (0,019)	0,019	0,185		
	Intercept	-9,480	6,6632	-1,423 (0,177)	-23,771	4,811		

* Variável dependente; † - Covariáveis ‡ - presença (%)

Abreviaturas: LI – Limite inferior; LS – Limite superior.

Segundo os resultados expressos na tabela anterior, enquanto modelo parcimonioso, o mesmo revelou ser ajustado ($\chi^2_{Wald} = 25,414$; $gl = 4$; $p < 0,001$). Já quanto ao grau de heterogeneidade residual o respetivo modelo demonstrou que as variáveis moderadoras selecionadas explicaram 60,2% da respetiva variabilidade entre os estudos. No entanto, as covariáveis “Género” “GLS VE” e “Fej VE” não tiveram qualquer impacto nas estimativas meta-analíticas do parâmetro ecocardiográfico “rácio E/e’” ($p > 0,05$).

Constatou-se, de forma significativa ($p < 0,05$), que os estudos primários com o controlo da *doença* endocrinológica DM, revelaram que a maior frequência de casos com esta patologia, demonstrou ter um impacto nas estimativas da magnitude do efeito quanto ao parâmetro ecocardiográfico em análise. Segundo o diagrama seguinte (*Bubble Plot*) podemos constatar esse mesmo referido impacto (gráfico 8):

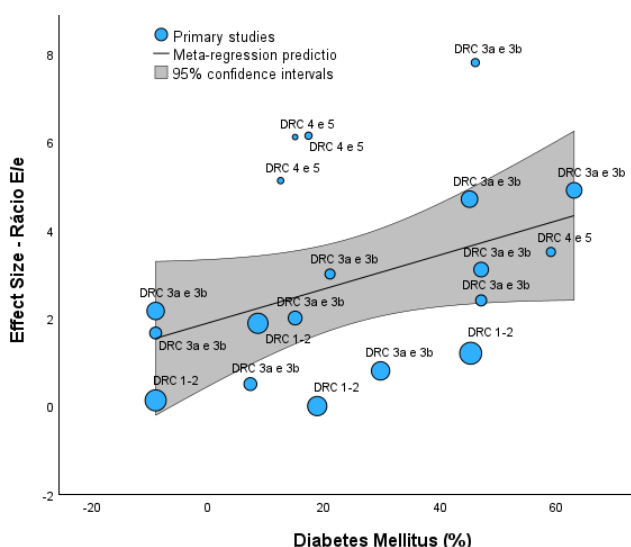


Gráfico 8: Meta-regressão do rácio E/e’ com efeito moderador da Diabetes Mellitus (%).

Também podemos constatar um efeito marginalmente significativo da característica inata “idade”, observada nos estudos originais nas respectivas estimativas meta-analíticas, referentes ao parâmetro “rácio E/e” ($p=0,07$).

Segundo o diagrama seguinte podemos constatar esse mesmo impacto (gráfico 9).

Verificamos ainda que os estadios da DRC 4 e 5 se associam a menor média de idade.

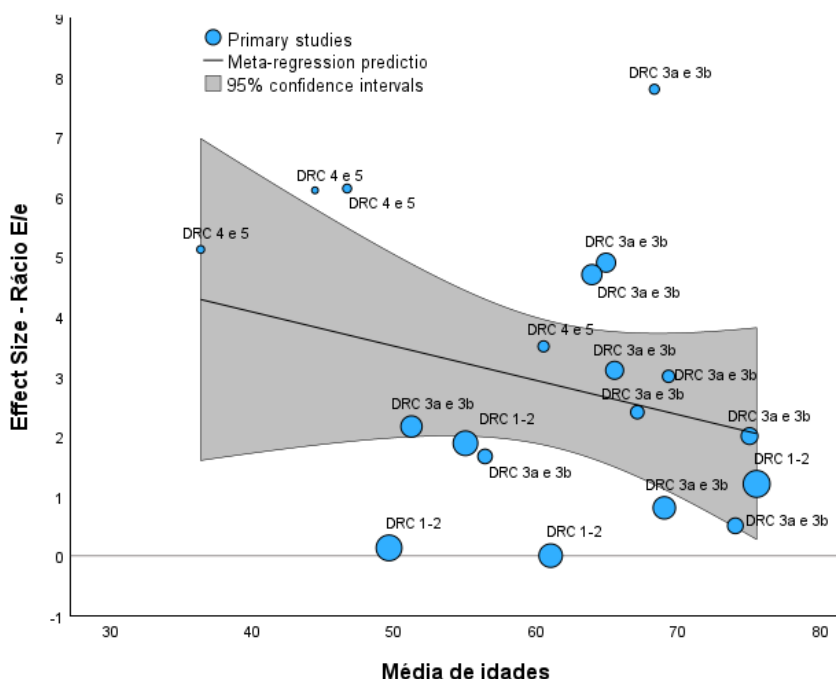


Gráfico 9: Meta-regressão de rácio E/e' com efeito moderador da idade.

Quanto ao parâmetro clínico PAs, este revelou um efeito estatisticamente significativo na magnitude do efeito do “rácio E/e” nos estudos originais avaliados ($p<0,05$).

Segundo o diagrama seguinte podemos constatar que os estudos com resultados de PAs mais elevada impactam positivamente (agravamento da condição clínica) as estimativas analíticas do rácio E/e' (gráfico 10).

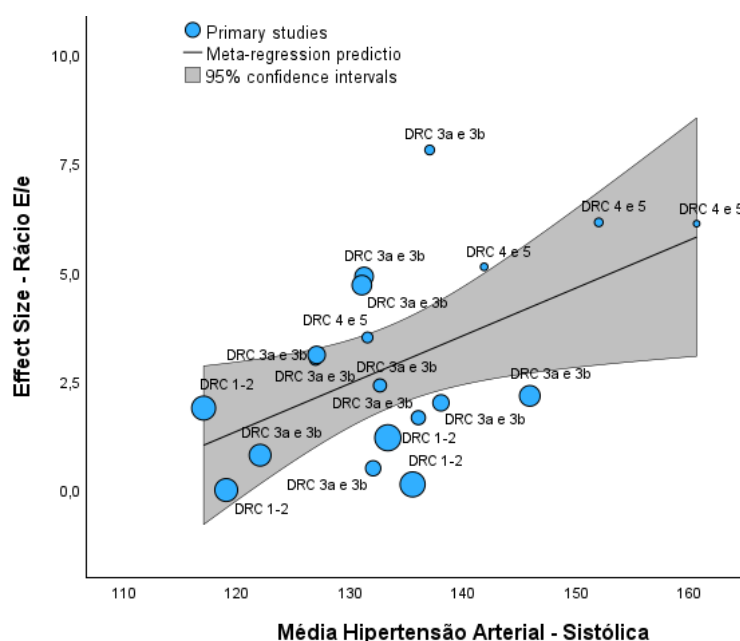


Gráfico 10: Meta-regressão de rácio E/e' com efeito moderador da Pressão Arterial Sistólica.

Por fim, o moderador “IMC” revelou não ter um efeito significativo nas estimativas meta-analíticas do “rácio E/e” ($p > 0,05$), porém, a introdução deste moderador no modelo veio permitir um incremento relevante no aumento da estimativa residual.

Também se procurou avaliar a presença de possíveis moderadores, que permitissem reduzir a heterogeneidade entre os estudos, relativamente às estimativas meta-analíticas do parâmetro ecocardiográfico “vAEi”. Neste sentido, foram estudadas as covariáveis “IMC”, “Idade”, “PAS”, “Gênero” “GLS VE”, “Fej VE”, “Diabetes” e “TFG” descritas nos estudos originais. Vejamos a tabela seguinte:

Tabela 15: Preditores da magnitude dos estudos referentes ao parâmetro ecocardiográfico vAE.

Parâmetro Ecocardiográfico*	Cov.(†)	$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}_{\beta}$	$t(p)$	IC de 95% [LI; LS]		$I^2_{\%}$	$R^2_{\%}$
vAE	GLS	-1,891	0,717	-2,634 (0,016)	-3,394	-0,389	96,7	24,3
	Intercept	40,629	12,941	3,139 (0,005)	13,542	67,716		

* Variável dependente; † - Covariáveis ‡ - presença (%)

Abreviaturas: LI – Limite inferior; LS – Limite superior.

No estudo dos moderadores inicialmente delineados para avaliar o impacto dos mesmos, na explicação da magnitude do efeito dos resultados da “vAE”, viemos a constatar, de forma parcimoniosa, que a covariável GLS foi a única que expressou relevância no modelo estimado ajustado ($\chi^2_{Wald} = 6,939$; $gl = 1$; $p = 0,008$). Já quanto ao grau de heterogeneidade residual, o modelo demonstrou pouca expressividade (24,3%).

Segundo os valores de GLS do VE resultantes dos estudos primários, este mesmo parâmetro ecocardiográfico expressou um efeito moderador nos resultados meta-analíticos do vAEi de forma significativa (tabela 15).

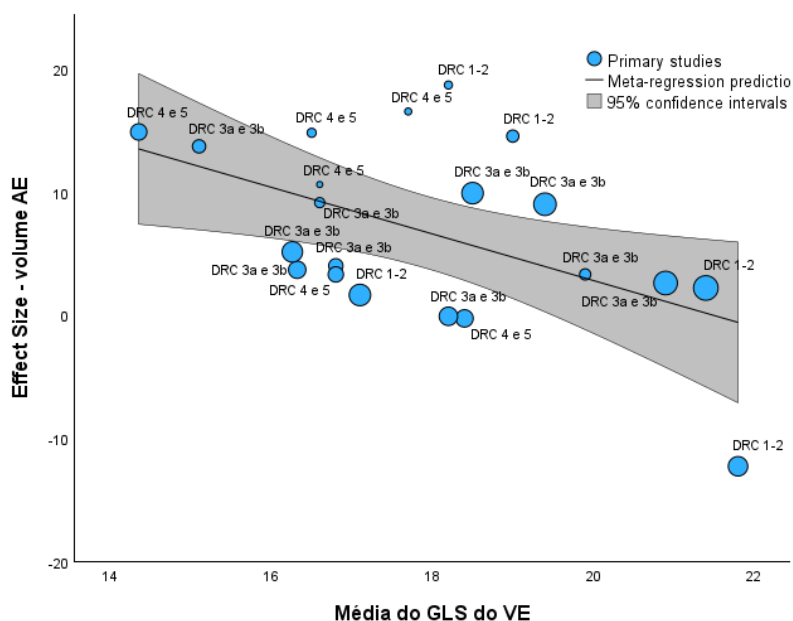


Gráfico 11: Meta-regressão de vAEi com efeito moderador da GLS do VE.

Conforme podemos constatar no gráfico 11, valores mais elevados de GLS do VE tenderam a prever resultados meta-analíticos mais reduzidos do parâmetro ecocardiográfico do vAEi nos estudos analisados.

Por fim, também se procurou avaliar a presença de possíveis moderadores que permitissem reduzir a heterogeneidade entre os estudos, relativamente a estimativas meta-analíticas do parâmetro clínico “TFG”. Neste sentido, foram estudadas as covariáveis “IMC”, “Idade”, “PAS”, “Género” “GLS VE” “Fej VE”, “Diabetes” e “TFG” descritas nos estudos originais. Vejamos a tabela seguinte:

Tabela 16: Preditores da magnitude dos estudos referentes ao parâmetro clínico TFG

Parâmetro Clínico*	Cov.(†)	$\hat{\beta}$	$\hat{\sigma}_{\beta}$	$t(p)$	IC de 95% [LI; LS]		$I^2_{\%}$	$R^2_{\%}$
TFG	PAS	-2,580	0,5277	-4,889(<0,001)	-3,705	-1,455	99,6	59,3
	Intercept	299,039	72,0306	4,152 (<0,001)	145,509	452,568		

* Variável dependente; † - Covariáveis ‡

Abreviaturas: LI – Limite inferior; LS – Limite superior.

No estudo dos moderadores inicialmente delineados para avaliar o impacto dos mesmos na predição da magnitude do efeito dos resultados da “TFG”, viemos a constatar, de forma parcimoniosa, que a covariável PAS foi a única que expressou relevância no modelo estimado ajustado ($\chi^2_{Wald} = 23,903; gl = 1; p < 0,001$). Já quanto ao grau de heterogeneidade residual, o modelo demonstrou que a variável moderadora ‘PAS’ explicou 59,3% da variabilidade entre estudos. Porém, as covariáveis “IMC”, “Idade”, “Género”, “GLS VE” e “Fej VE” não apresentaram qualquer impacto nas estimativas meta-analíticas do parâmetro clínico “TFG” ($p > 0,05$).

Segundo o gráfico seguinte podemos constatar que os estudos com resultados de PAS mais elevada impactam negativamente (agravamento da condição clínica) as estimativas analíticas da TFG (gráfico 12).

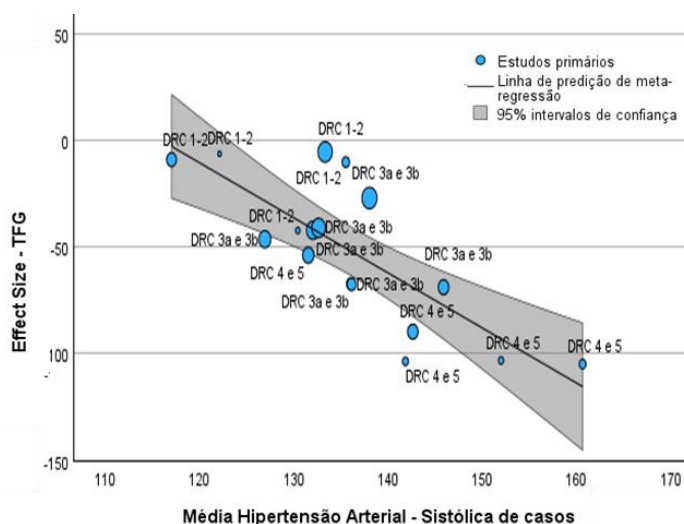


Gráfico 12: Meta-regressão de TFG com efeito moderador da PAS.

1. Sumário da evidência

Na presente meta-análise, investigámos parâmetros de sAE em participantes com DRC e em controlos com função renal normal. Ao nosso conhecimento, esta é a primeira meta-análise que estuda sistematicamente esta relação.

Os nossos resultados estatísticos demonstram, de forma consistente, que independentemente do estadio da DRC, estes doentes apresentam valores reduzidos de sAEr e de sAEcd, quando comparados aos participantes com função renal normal. Relativamente aos parâmetros ecocardiográficos tradicionais de avaliação da FD, os doentes renais têm valores mais elevados de vAEi, do rácio E/e' e do pico de velocidade da onda A. O GLS do VE é menor nestes doentes, enquanto o iMVE é superior.

A estratificação por subgrupos revelou que:

- Nos estadios 1 e 2 da DRC, as únicas variáveis alteradas foram o sAEr e o pico de velocidade da onda A.
- Nos estadios 3a e 3b da DRC, todas as variáveis analisadas, à exceção da Fej do VE, estavam alteradas.
- Nos estadios 4 e 5 da DRC, todas as variáveis analisadas, à exceção da onda E, estavam alteradas. Foi o único subgrupo analisado com valores reduzidos de Fej do VE.

Estes achados estão de acordo com a literatura científica, que tem demonstrado que a função CV é afetada de forma progressiva pela DRC, com alterações nos mecanismos cardíacos desde os estadios iniciais da doença (Angelantonio et al., 2010; Evans et al., 2022).

Nos últimos anos, a avaliação da estrutura e função da AE tem ganho relevância científica, pelo seu potencial na deteção precoce de alterações ao nível do

miocárdio, e no impacto prognóstico dos doentes (Tanasa et al., 2021a). A dilatação da AE já é reconhecida como um biomarcador preditivo para DCV (Gan et al., 2021a). Mas, com o desenvolvimento do STE, vários estudos demonstraram a superioridade da avaliação da deformação miocárdica, na deteção de disfunção cardíaca, quando comparado a parâmetros ecocardiográficos tradicionais. No entanto, a validação do papel do sAE na DRC ainda é limitada (Tanasa et al., 2021a).

1.1. *Strain* da Aurícula Esquerda

Os resultados desta meta-análise demonstram uma associação entre valores reduzidos de sAEr e de sAEcd com a DRC – o mesmo não acontece ao nível do sAEct. Quanto à estratificação por subgrupos, o sAEcd e o sAEct não foram avaliados, dada a sua presença limitada entre os estudos incluídos. No entanto, os valores de sAEr apresentaram-se significativamente menores na DRC, desde o estadio inicial da doença.

O sAEct, que reflete a função contrátil da AE, é avaliado durante a telediástole, sendo influenciável pela função sistólica auricular e pela pós-carga, refletindo as PTDVE (Man et al., 2025). Assim, tipicamente, alterações no relaxamento do VE com manutenção de pressões na AE, correspondem a valores de sAEcd reduzidos e de sAEct aumentados – apesar da investigação nesta área ser limitada (Man et al., 2025). Dependendo da preservação da Fej do VE, o sAEct comportar-se-á de forma díspar. Na ICFejP, a dilatação e fibrose da AE, resultantes do aumento crónico das PTDVE, aumentam a rigidez da cavidade auricular e reduzem a função de reservatório. Numa fase inicial da DD, os valores de sAEct aumentam, como efeito compensatório - apesar de, com a progressão da doença, ficar também ele comprometido. Já em casos de IC com Fej reduzida, a dilatação da AE resulta da disfunção sistólica do VE e de sobrecarga volémica, que afetam o *remodeling* e a contratilidade auricular (Man et al., 2025). Esta adaptação à DD, dependente da Fej, pode justificar os resultados controversos de diferentes estudos relativamente ao sAEct em doentes renais.

Ohara et al. (2013) estudaram 20 indivíduos com DRC, sem dilatação da AE. Apesar de terem encontrado valores significativamente menores de sAEr e de sAEcd no grupo de doentes renais, o mesmo não aconteceu com o sAEct.

Iwama et al. (2021), Nguyen et al. (2023) e Elsheikh et al. (2025) também avaliaram o sAEr, sAEcd e sAEct em doentes renais, do primeiro ao quinto estadio da doença. A severidade da DRC foi associada a menores valores de sAEr e de sAEcd – mas o sAEct não apresentou alterações estatisticamente significativas.

Por outro lado, estudos que incluíram apenas doentes renais terminais, logo, com maior grau de DD, como os de Calleja et al. (2016) e Li et al. (2024b), associaram de forma estatisticamente significativa, valores reduzidos de sAEct ao estadio 5 da DRC. Inclusive, Li et al. (2024b) demonstraram o valor preditivo do sAEct para mortalidade por todas as causas e MACE.

A literatura disponível parece assim apontar, para uma associação entre valores mais reduzidos de sAEct a estadios mais avançados da DRC – relacionados a maior aumento das PTDVE.

No nossa meta-análise, além de termos avaliado todos os estadios da DRC, os estudos incluídos apresentaram uma Fej média > 50%, à excepção de Kakiouzi et al., (2022) - que apesar de terem excluído participantes com histórico prévio de DCV, como de IC, obtiveram uma Fej média de 49,17% ($\pm 10,41$). Estes fatos, em conjugação com a disponibilidade limitada de resultados de sAEct, poderão justificar a ausência de associação estatisticamente significativa deste parâmetro com o grupo de DRC.

Dos estudos que analisámos, identificámos 2 que correlacionaram o sAEr com MACE, em doentes com DRC, e 3 estudos que associaram o sAE ao declínio da TFG. Kakiouzi et al. (2022), associaram o vAEi, o rácio E/A, velocidade máxima da onda A e o sAEcd, a MACE, internamento hospitalar por MACE ou mortalidade, em doentes com IR terminal (*follow-up* médio de 7 anos) – o sAEcd foi a variável com maior associação ao prognóstico. Gan et al. (2021a), relacionaram parâmetros ecocardiográficos e MACE ($3,9 \pm 2,7$ anos), em doentes com DRC nos estadios 3 e 4. O sAEr foi a única variável ecocardiográfica associada ao desfecho primário. O imVE, GLS do VE e vAEi não atingiram significância estatística. Wang et al (2024) avaliaram a incidência de DRC com o sAE, verificando que todos os parâmetros de

sAE (reservatório, conduto e contrátil) melhoraram a capacidade preditiva de risco para DRC, sendo o sAEr o mais relevante. Mehta et al (2023) associaram o sAEr à TFG ao longo de 7 anos, tendo demonstrado que valores reduzidos do sAEr se correlacionavam ao declínio da TFG, em pelo menos 30%. Outro estudo avaliou a relação entre parâmetros ecocardiográficos e a progressão de DRC ($3,9 \pm 2,7$ anos), em doentes com DRC nos estadios 3 e 4. Os doentes que atingiram o desfecho primário apresentavam maiores valores de imVE e de vAEi, bem como menores valores de GLS do VE e de sAEr. Contudo, o sAEr foi o único preditor do prognóstico, após ajuste para FR clínicos estabelecidos (Gan et al. 2021b).

1.1. Parâmetros ecocardiográficos tradicionais de avaliação de função diastólica do VE

Relativamente aos parâmetros ecocardiográficos atualmente recomendados pela ASE e pela EACVI para avaliação da FD e, que incluímos no nosso estudo – o vAEi e o rácio E/e' – estes só se apresentaram alterados a partir dos estadios 3a e 3b da DRC.

Estes dados estão em concordância com a literatura atualmente disponível. *Elsheikh* et al. (2025) concluíram que o sAEcd e o sAEr são marcadores independentes, que representam uma abordagem superior e mais sensível, do que o vAEi e do que o *doppler* tecidular, na avaliação da FD na DRC. Além disso, são vários os estudos que sugerem que alterações no sAE precedem alterações estruturais (O'Neill et al., 2024).

Quanto ao rácio E/e', a sua utilidade parece estar limitada ao prognóstico de doentes renais, em estadios mais avançados da doença.

Kim et al. (2013) concluíram sobre o potencial preditivo do rácio E/e' na mortalidade e eventos CV nos estadios 3 e 4 da DRC.

Hannsrivijit et al. (2021) publicaram uma revisão sistemática, com o objetivo de demonstrar fatores preditivos de mortalidade em doentes renais crónicos. A maioria dos estudos incluídos, tinha participantes com DRC terminal. O rácio E/e' demonstrou ser um excelente preditor de mortalidade na DRC, no entanto não foram analisados estudos com doentes no estadio inicial da DRC.

Kaddappu et al. (2016) compararam doentes no estadio 3 da DRC a participantes emparelhados por idade, género e FR (HTA e/ou DM), mas com função renal normal. O rácio E/e' não demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os 2 grupos.

No estudo de *Elsheikh* et al. (2025), o rácio E/e' não apresentou diferenças estatisticamente significativas nos estadios iniciais da DRC.

A aparente discrepância entre estudos pode ser justificada pelos diferentes estadios de DRC avaliados. A severidade da DRC é por si, preditora independente de PTDVE aumentadas (Franczyk-Skóra et al., 2014). Com as alterações de relaxamento miocárdico, a amplitude da onda e' reduz, enquanto a onda E, com a progressão da DD e aumento de pressão na AE, pode aumentar (Kim et al., 2013). O rácio E/e' reflete com acurácia as PTDVE (com exceção de quando se encontra entre os valores 8 e 15) e Kim et al. (2013) demonstraram que quando superior a 15, se associa à incidência de mortalidade e DCV na DRC - reforçando a sua importância como ferramenta prognóstica em doentes renais com DD avançada (Kim et al., 2013; Fan et al., 2020).

No entanto, os nossos resultados mostram que, apesar do pico de velocidade da onda A do fluxo transmitral, não estar incluído nos algoritmos de categorização de DD atualmente disponíveis, este foi o único parâmetro, a par com o sAer, que apresentou diferenças significativas entre DRC vs. controlos, desde os estadios iniciais da doença. Curiosamente, verificámos uma tendência de aumento progressivo da velocidade da onda A com o avanço da DRC – com valores mais elevados nos estadios mais avançados.

Classicamente, o comportamento expectável da amplitude da onda A com o agravamento da DD é que diminua, dado o aumento da resistência ao enchimento ventricular e à disfunção progressiva da contração auricular (Robinson et al., 2024). Na nossa meta-análise isso não se verificou, o que sugere que a amplitude da onda A possa ser influenciada por fatores específicos desta população.

A CAM pode aumentar a velocidade do fluxo transmitral, dada a restrição de movimento do anel, que condiciona redução da área do anel mitral (Klein & Ho, 2017). A velocidade da onda A correlaciona-se inversamente com a área da VM e diretamente com a CAM (Soeki et al., 2002).

A maioria dos estudos que incluímos estabeleceu como critério de exclusão a existência de histórico prévio de DCV, referindo-se essencialmente a quadros de IC, doença coronária ou de arritmias. Alguns especificaram a exclusão de doentes com valvulopatia severa e/ou com CAM superior a ligeira. No entanto, esta classificação é frequentemente subjetiva (Toufan et al., 2012).

Tendo em conta a prevalência de CAM na DRC, especialmente na DRC terminal, e não tendo sido possível o seu controlo nesta meta-análise, não podemos excluir a sua possível influência na onda A (Hensen et al., 2018).

Além da CAM, a interpretação da onda A no contexto da DRC terminal, deve considerar o impacto de fatores hemodinâmicos, como a sobrecarga volémica, prevalente na SCR, resultante do desequilíbrio hidroeletrólítico característico destes doentes (La Porta et al., 2021). Avaliações de fluxo por ETT, onde se inclui a onda A, são fortemente influenciadas por condições de carga, assim como pela idade e FC – nos estudos que incluímos, a FC não foi controlada (de Simone & Mancusi, 2023).

A sobrecarga de volémia é caracterizada pelo aumento de volume sistólico e de DC. Entre os principais determinantes do estado hipervolémico e hiperdinâmico na IR terminal, encontram-se a anemia e a presença de fístulas arteriovenosas (Meeus et al., 2000). A presença de anemia não foi controlada nos estudos que incluímos, no entanto é um estado comum em doentes renais (Hashmi et al., 2024). Ambas as condições, ao propiciarem uma circulação hiperdinâmica, podem contribuir para o aumento de velocidades do fluxo transmitral (Kagaya Y., 2015; Popović et al., 2018). Assim, hipotetizamos que estados hiperdinâmicos na DRC terminal possam mascarar a redução esperada da onda A.

1.2. Função sistólica do VE e imVE

Quanto à avaliação da função sistólica do VE, são vários os estudos que reportaram uma redução significativa no GLS, mas não na Fej em doentes renais crónicos (Krishnasamy et al., 2015; Panoulas et al., 2015; Sulemane et al., 2017; Stokke et al., 2017; Tarlekar & Kane, 2023).

Stokke et al. (2017), concluíram que a redução da deformação, apesar da Fej mantida, se deve a fatores geométricos, sendo o *strain* um melhor refletor da função sistólica, em doentes com Fej preservada.

A DRC é um FR significativo para *remodeling* cardíaco. Modelos animais demonstram alterações precoces no subendocárdio na disfunção renal vs. controlos (Krishnasamy et al., 2015). Apesar da elevada prevalência de DCV e de sintomas progressivos de IC, a Fej está preservada na maioria dos doentes com DRC. Isto pode estar relacionado com o fato de a DD afetar mais provavelmente a função subendocárdica, conservando a epicárdica (Krishnasamy et al., 2015; Sulemane et al., 2017).

Apesar da correlação entre o GLS e a Fej do VE, estes parâmetros avaliam diferentes aspetos da função miocárdica. A Fej quantifica sobretudo a contração radial, enquanto o GLS representa a função das fibras longitudinais subendocárdicas, mais sensíveis a baixa perfusão coronária e aumento de *stress* mural. O GLS reflete alterações no interstício do miocárdio, como a fibrose (Krishnasamy et al., 2015).

Os nossos resultados estão em concordância com a literatura, uma vez que a Fej só se revelou significativamente reduzida nos estadios mais avançados da DRC, enquanto o GLS apresentou alterações desde o estadio 3. A manutenção da Fej nas fases iniciais da doença suporta também o fato dos doentes renais desenvolverem com maior frequência ICFejP (Nardia et al., 2019). A prevalência de IC aumenta com a severidade da doença renal, sendo a sua forma mais comum a ICFejP, secundária à rigidez miocárdica e HVE, que conduzem ao aumento das PTDVE (Naing et al., 2019; Mark et al., 2022).

Alguns estudos associaram o GLS do VE a mortalidade e MACE em doentes renais, sobretudo nos estadios avançados de DRC (Krishnasamy et al., 2015; Tarlekar & Kane, 2023). Sulemane et al. (2017), ao realizarem uma análise por subgrupos, de forma a avaliar o valor preditivo do GLS nos estadios 1 a 3 da DRC, não encontraram diferenças estatisticamente significativas.

Numa população de doentes com DRC nos estadios 3 e 4, Gan et al. (2021a) associaram tanto o GLS do VE, como o sAeR, a MACE e mortalidade por DCV. No entanto, o sAeR foi o único preditor independente, demonstrando ser uma ferramenta

mais sensível. De facto, os resultados da nossa meta-análise não encontraram diferenças estatisticamente significativas no GLS nos estadios 1 e 2 da DRC, em relação aos controlos, ao contrário do sAEr, que se apresentou significativamente reduzido em todos os estadios da DRC.

A AE é altamente sensível a alterações hemodinâmicas subtis do VE, e as suas alterações estruturais e funcionais podem preceder a disfunção ventricular, sendo a sua deteção essencial no diagnóstico de ICFejP (Raisi-Estabragh et al., 2022). O porquê da AE ser afetada antes do VE, pode estar relacionado com a sua menor massa miocárdica, que a torna na primeira cavidade suscetível a miopatia (Gan et al., 2021a). Esta interpretação também está de acordo com os nossos resultados relativos ao imVE, que só demonstrou alterações significativas a partir do estadio 3 da DRC.

Apesar de na nossa meta-análise não termos discriminado o estadio 1 do 2 na DRC, Pluta et al. (2015), analisaram o *remodeling* do VE em doentes com DRC do estadio 1 ao 3 vs. um grupo de controlo e concluíram que o imVE só se apresentou significativamente reduzido a partir do estadio 2 da DRC.

Doentes renais têm uma elevada prevalência de HVE (Nardi et al., 2021). Nesta meta-análise incluímos 2 estudos, Li et al. (2019) e Nguyen et al. (2023), que demonstraram que o imVE quando combinado com outras variáveis, se associa ao declínio da FD no estadio 5 da DRC, e ao declínio da TFG, respetivamente.

Tal como nós, Tripedi et al. (2021), não encontraram evidências de que, como ferramenta isolada, o imVE tenha valor prognóstico na DRC.

2. Heterogeneidade

Dada a elevada heterogeneidade encontrada nos nossos resultados, investigámos o potencial impacto de fatores clínico-demográficos e ecocardiográficos em variáveis de interesse, através de modelos de meta-regressão.

Verificámos que o efeito do sAEr é em grande parte modulado pela idade, IMC, PAs e género feminino.

A idade é um determinante na rigidez auricular, independente de envolvimento cardíaco, sendo expectável que a função auricular seja sensível ao envelhecimento (Hoit et al., 2022; Benfari et al., 2022). Na nossa meta-regressão observou-se uma tendência de valores mais elevados de sAEr com o aumento da idade. Esta discrepância face à literatura, pode estar relacionada com o facto de a maioria dos estudos que incluíram doentes nos estadios 1 a 3 da DRC, apresentarem uma média de idade superior, em comparação com aqueles que analisaram doentes nos estadios 4 e 5, onde a média de idade era inferior

A obesidade, devido à inflamação sistémica, à expansão de tecido adiposo epicárdico e à sobrecarga crónica de volume, promove o desenvolvimento de DD. Aga et al. (2022), observaram valores de sAEr significativamente menores em doentes obesos, quando comparados a um grupo de controlo.

A HTA predispõe a alterações estruturais e funcionais, nomeadamente ao nível auricular. Stefani et al. (2024), demonstraram o desenvolvimento de alterações funcionais na AE (redução de sAEr e de sAEcd) antes do desenvolvimento de alterações estruturais auriculoventriculares.

Hoit (2022) refere também que a função auricular é sensível ao género. Na nossa meta-análise, observámos uma tendência estatisticamente significativa de valores superiores de sAEr em estudos com maior proporção de doentes do género feminino. De facto, Hoit (2014), demonstrou que mulheres com menos de 50 anos apresentavam valores de sAEr superiores aos dos homens.

Quanto aos resultados dos valores do vAEi, a covariável GLS do VE foi a única com impacto no seu efeito. Bendiab & Meaziane-Tani (2019), reportaram um decréscimo significativo de valores de GLS de VE a aumento de PTDVE. No início desta meta-

análise já explorámos o impacto das pressões de enchimento do VE no aumento do volume da AE (Dal Canto et al., 2022).

Quanto ao rácio E/e' , a variabilidade dos valores entre os estudos pode ser justificada pelas covariáveis IMC, PAs, idade e DM. Já estabelecemos anteriormente que, qualquer uma destas variáveis é capaz de afetar a FD, influenciando assim o rácio E/e' . De facto, a literatura também aponta nesse sentido. Com o envelhecimento, quer a onda E, quer a onda e' decrescem, no entanto, a diminuição da onda e' é mais acentuada, condicionando um aumento progressivo do rácio E/e' com a idade (Robinson, S., et al. 2024). Russo et al. (2010) estabeleceram que o IMC é um preditor independente do rácio E/e' . Já Komori et al. (2014) observaram valores mais elevados do rácio E/e' em doentes com HTA não controlada, em comparação com aqueles com HTA controlada. Por último, Fontes-Carvalho et al. (2015) concluíram que a DD se associa a estados de resistência a insulina, podendo anteceder a doença da DM.

Relativamente à TFG, o seu efeito é, em grande parte, modulado pela PAs. A HTA é considerada um FR reconhecido para a progressão de DRC. Apesar dos mecanismos subjacentes não estarem completamente entendidos, será parcialmente explicado pelo aumento das pressões intraglomerulares, pela aterosclerose progressiva e pela retenção de água e sódio. Yu et al. (2019) associaram um declínio mais rápido da função renal à presença de HTA, num *follow-up* de 30 anos.

3. Limitações

Esta meta-análise apresenta algumas limitações. A maioria dos estudos incluídos tem amostras reduzidas, nomeadamente aqueles que incluem amostras de DRC nos estádios 1 e 2. Os dados relativos à DRC em fases iniciais são escassos e, apesar do crescente interesse no papel do sAE na DRC nos últimos anos, poucos estudos validaram a sua relevância, a maioria limitando-se à investigação dos estádios 3 a 5 (Tanasa et al., 2021b; Kovedsdy, 2022; Santos-Araújo et al., 2022).

A disponibilidade limitada de estudos, levou-nos a agrupar diferentes classes de DRC, de forma a obter um número suficiente de dados comparáveis. Esta estratégia permitiu-nos uma análise mais robusta, mas, restringiu a avaliação individualizada do comportamento das variáveis, em função do estadio. Ademais, o sAEcd e o sAEct, por estarem ausentes na maioria dos estudos, não puderam ser analisados por subgrupos.

Também foram poucos os estudos a explorarem a relação entre o sAEr e o prognóstico da DRC – por esse motivo, limitámo-nos a uma análise descritiva.

Adicionalmente, embora esta meta-análise conte com 14 estudos, apenas 7 dispunham de grupos de controlo. Para possibilitar a avaliação entre doentes com DRC e indivíduos com função renal normal, realizámos um emparelhamento, atribuindo controlos a estudos que inicialmente não os incluíam. Este processo teve em consideração a idade média e o tamanho da amostra. No entanto, pode ter introduzido viés, uma vez que os grupos emparelhados não resultam de comparações diretas, dentro dos estudos originais.

Além disso, uma minoria dos estudos incluídos não especificou o estadio da DRC dos participantes. Nesses casos, a classificação foi realizada com base na TFG média da população.

Por fim, apesar de termos conseguido justificar grande parte da heterogeneidade encontrada, não podemos excluir a influência de alguns fatores, tais como: (1) o agrupamento de diferentes classes de TFG; (2) o recurso a diferentes *softwares* para análise de *strain*; e (3) a utilização de diferentes equações para estimar a TFG e de diferentes métodos laboratoriais na determinação da creatinina.

4. Implicações de resultados

Os resultados desta meta-análise suportam a utilidade da avaliação do sAE em doentes renais, em particular da função reservatório, na prática clínica.

Observámos que o sAEr se associou à DRC desde os estadios iniciais da doença, emergindo como um potencial preditor de DD, de MACE, mortalidade e de declínio da TFG. Embora outras variáveis também tenham demonstrado associação com a DRC, o sAEr foi a única variável independente do ritmo cardíaco, que se apresentou alterada nos estadios 1 e 2 da DRC, com decréscimo progressivo.

A integração do sAE em algoritmos de estratificação de risco, pode ser determinante tanto na identificação precoce do envolvimento CV na DRC, como na deteção de doentes com maior risco de progressão para IR terminal (Gan et al., 2021a; Gan et al., 2021b). No entanto, são necessários mais estudos que avaliem o seu impacto desde as fases iniciais da DRC.

A deteção precoce de DD pode facilitar o diagnóstico ecocardiográfico de ICFejP nestes doentes, ultrapassando as limitações dos parâmetros tradicionais de avaliação. Além disso pode contribuir na otimização da estratégia terapêutica, possivelmente reduzindo internamentos hospitalares.

A avaliação do sAE pode aumentar a vigilância de doentes renais, a otimização da gestão de FR e a implementação de alterações no estilo de vida terminal (Gan et al., 2021a; Gan et al., 2021b). Adicionalmente, permite identificar doentes de alto risco, antecipando a discussão sobre as melhores opções de TSFR (Gan et al., 2021b).

Outra potencial aplicação do sAE, é o seu uso como ferramenta de monitorização da resposta ao tratamento da SCR (Gan et al., 2021a). A utilização de inibidores do SRA tem sido estudada em diferentes populações de DRC. Patel et al. (2023) encontraram evidência clínica de melhoria de desfecho clínico em doentes com TFG < 30 mL/min/1,73 m² e Fej reduzida ($\leq$ a 40%). Já Tsujimoto & Kajio, (2020), estudaram a sua eficácia numa população com DRC ligeira a moderada, com ICFejP, associando o seu uso a menor risco de desenvolvimento de eventos CV. Estudos prévios demonstraram que valores de sAEr melhoram com a utilização

precoce de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, enquanto outros parâmetros ecocardiográficos permanecem inalterados (Kokubu et al., 2007; Dimitroula et al., 2010; Peraza-Zaldivar et al., 2023).

Nesta meta-análise não avaliámos a associação entre SAE, DRC e FA. No entanto, a FA e a DRC são condições que partilham FR, com uma relação bidirecional – a DRC aumenta o risco de incidência de FA e, a FA associa-se ao declínio da TFG (Ding et al., 2021). Papadopoulos et al. (2018) associaram o SAE a episódios de FA paroxística. Tanasa et al. (2021a), numa revisão sistemática, questiona sobre o papel da avaliação da deformação da AE na terapêutica anticoagulante destes doentes.

São necessários estudos longitudinais prospetivos de larga escala, que incluam doentes renais desde os estadios iniciais da doença, capazes de avaliar todas as funções da AE (reservatório, conduto e contrátil) por STE, comparando com parâmetros ecocardiográficos tradicionais para avaliação de DD, com períodos de *follow-up* adequados. Entendemos ainda a necessidade de aumentar a representatividade dos estadios 1 e 2 da DRC na investigação clínica, de forma a maximizar a identificação e gestão do envolvimento CV nas fases iniciais da DR. Consequentemente, consideramos crucial a realização de estudos capazes de avaliar a relação custo-eficiência da implementação de rastreios de DRC, particularmente em indivíduos com FR associados.

Outras informações

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de financiamento para a sua realização.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesses.

Referências bibliográficas

- Aga, Y. S., et al. (2023). Decreased left atrial function in obesity patients without known cardiovascular disease. *The international journal of cardiovascular imaging*, 39(3), 471–479. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02744-3>
- Badano, L. P., et al. & Industry representatives, & Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee (2018). Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 19(6), 591–600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey042>
- Bayat, F., Khani, M., & Hooshmand, E. (2023). Evaluation of Systolic Function using Global Longitudinal Strain in Isolated Obese and Overweight People. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets*, 23(1), 31–39. <https://doi.org/10.2174/1871529X23666230407112155>
- Bendiab, N., & Meziane-Tani, A. (2019). Correlation between Diastolic Function and left ventricular global longitudinal stress (GLS) decline in Hypertensive Patients. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, 11 (3). <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2019.05.021>.
- Benfari, G., et al. (2022). Left atrial strain determinants and clinical features according to the heart failure stages. New insight from EACVI MASCOT registry. *The international journal of cardiovascular imaging*, 3v8(12), 2635–2644. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02669-x>
- Blake, W. D., & Wegria, R. (1949). Effect of increased renal venous pressure on renal function. *The American journal of physiology*, 157(1), 1–13. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1949.157.1.1>
- Bock, J. S., & Gottlieb, S. S. (2010). Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Circulation*. 121(23): 2592–2600. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886473>

- Bongartz, L. G., et al. (2005). The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *European heart journal*, 26(1), 11–17. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi020>
- Brito, T. N. de S., et al. (2016). *Taxa de filtração glomerular estimada em adultos: características e limitações das equações utilizadas*. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 48(1), 7–12. <<https://www.rbac.org.br/artigos/taxa-de-filtracao-glomerular-estimada-em-adultos/>> [acesso a 01/02/2024];
- Brück, K., et al... European CKD Burden Consortium (2016). CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27(7), 2135–2147. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050542>
- Burman, A. et al. (2005). The role of leukocyte-stromal interactions in chronic inflammatory joint disease. *Joint bone spine*. 72(1): 10–16. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2004.03.009>
- Calleja, A. M. et al (2016). Left atrial and ventricular systolic and diastolic myocardial mechanics in patients with end-stage renal disease. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 33(10), 1495–1503. <https://doi.org/10.1111/echo.13284>
- Cameli, M. et al., (2016). Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart failure reviews*, 21(1), 65–76. <https://doi.org/10.1007/s10741-015-9520-9>
- Carvalho, Maria. (2011). *Síndrome Cardiorenal e novas perspectivas terapêuticas* [Dissertação de mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra]. <<https://hdl.handle.net/10316/31406>>, acedido a 25/04/2024.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDCP] (2023). *Chronic Kidney Disease in the United States*. <<https://www.cdc.gov/kidney-disease/php/data-research/index.html>> [acesso a 01/02/2024];
- Chen, S. C., et al. (2013). Left atrial diameter and albumin with renal outcomes in chronic kidney disease. *International journal of medical sciences*, 10(5), 575–584. <https://doi.org/10.7150/ijms.5845>
- Cho G. Y. (2013). Diastolic dysfunction and chronic kidney disease. *The Korean journal of internal medicine*, 28(1), 22–24. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.1.22>

- Cortesi, C., et al (2017). Cardiorenal Syndrome, Hemodynamics, and Noninvasive Evaluation. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. Volume 9: 1-8. <https://doi.org/10.1177/1179559X17742376>
- Dai, X., et al. (2021). Cardiorenal syndrome: a Bright idea with earlier roots. *The British journal of cardiology*, 28(2), 22. <https://doi.org/10.5837/bjc.2021.022>
- Dal Canto, E. et al (2022). Diagnostic value of echocardiographic markers for diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure reviews*. 27(1), 207–218. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-09985-1>
- de Simone, G., & Mancusi, C. (2023). Diastolic function in chronic kidney disease. *Clinical kidney journal*, 16(11), 1925–1935. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad177>
- DeCS/MeSH. Descritores em Ciências da Saúde < <https://decs.bvsalud.org> > [acesso a 27/05/2024].
- Deeks, J.J. & Higgins, J. (2022). Statistical algorithms in Review Manager. On behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. <<https://documentation.cochrane.org/revman-kb/statistical-methods-210600101.html>>
- Di Angelantonio, E., et al. (2010). Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, c4986. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4986>
- Díez J. (2017). Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *European journal of heart failure*, 19(2), 167–176. <https://doi.org/10.1002/ejhf.656>
- Dimitroula, H., et al. (2010). Effects of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function of hypertensive patients: an echocardiographic tissue deformation imaging study. *American journal of hypertension*, 23(5), 556–561. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.4>
- Ding, W. Y., et al. (2021). Pathophysiology of atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Cardiovascular research*, 117 (4), 1046–1059. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa258>

- Dutta, A., et al. (2023). A comprehensive review of acute cardio-renal syndrome: need for novel biomarkers. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1152055. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1152055>.
- Elsheikh, E., et al. (2025). Left Atrial Strain Value Versus Tissue Doppler Echocardiography and the Left Atrium Volume Index in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinics and practice*, 15(2), 36. <https://doi.org/10.3390/clinpract15020036>
- Evans, M., et al. (2022). A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in therapy*, 39(1), 33–43. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01927-z>
- F Gnanaraj, J., et al. (2013). The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. *Kidney international*. 83(3), 384–391. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.406>
- Fan, J. L., et al. (2020). Correlation of left atrial strain with left ventricular end-diastolic pressure in patients with normal left ventricular ejection fraction. *The international journal of cardiovascular imaging*, 36(9), 1659–1666. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01869-7>
- Fernandes, R. M, et al. (2019). Association between left atrial strain and left ventricular diastolic function in patients with acute coronary syndrome. *Journal of echocardiography*, 17(3), 138–146. <https://doi.org/10.1007/s12574-018-0403-7>
- Fontes-Carvalho, R., et al. (2015). Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 14, 4. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0168-x>
- Fontes-Carvalho, R. et al (2018). Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography to predict exercise capacity after myocardial infarction. *Revista portuguesa de cardiologia*, 37(10), 821–830. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2017.10.018>
- Fountain, J. H., Kaur, J., & Lappin, S. L. (2023). Physiology, Renin Angiotensin System. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>>, acedido a 25/04/2024.

- Franczyk-Skóra, B., et al. (2014). Heart function disturbances in chronic kidney disease - echocardiographic indices. *Archives of medical science : AMS*, 10(6), 1109–1116. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47822>
- Gan, G et al (2018). Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*. 8(1), 29–46. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.06.08>
- Gan, G. et al. (2021a). Left Atrial Strain Is the Best Predictor of Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 34(2), 166–175. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.09.015>
- Gan, G. et al. (2021b). Usefulness of Left Atrial Strain to Predict End Stage Renal Failure in Patients With Chronic Kidney Disease. *The American journal of cardiology*, 151, 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.03.056>
- Gan, G. et al (2021c). Left Atrial Reservoir Strain by Speckle Tracking Echocardiography: Association with Exercise Capacity in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association*, 10(1), e017840. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017840>
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 395 (10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Guerra E & Simabukuro T (2009). Síndrome Cardiorrenal, Renocárdica, ou...?. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*. V.11, n.4, p. 5-9.
- Haddaway, N. R., et al. (2015). The Role of Google Scholar in Evidence Reviews and Its Applicability to Grey Literature Searching. *PloS one*, 10(9), e0138237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138237>
- Hadjiphilippou, S., & Kon, S. P. (2016). Cardiorenal syndrome: review of our current understanding. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 109(1), 12–17. <https://doi.org/10.1177/0141076815616091>
- Hansrivijit, P., et al. (2021). Prediction of mortality among patients with chronic kidney disease: A systematic review. *World journal of nephrology*, 10(4), 59–75. <https://doi.org/10.5527/wjn.v10.i4.59>

- Hashmi MF, et al (2025). Anemia of Chronic Kidney Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539871/>
- Hensen, C. R., et al (2018). Prevalence and Prognostic Implications of Mitral and Aortic Valve Calcium in Patients With Chronic Kidney Disease. *American Journal of Cardiology*, Volume 122, Issue 10, 1732 – 1737
- Hill, N. R., et al. (2016). Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 11(7), e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Hoit B. D. (2014). Left atrial size and function: role in prognosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(6), 493–505. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.055>
- Hoit B. D. (2022). Left Atrial Reservoir Strain: Its Time Has Come. *JACC. Cardiovascular imaging*, 15(3), 392–394. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.10.003>
- Instituto Nacional de Estatística (2015). *Sistema integrado de meta informação - conceitos*. < <https://smi.ine.pt/Conceito/Detalhes/6215> > [acesso a 01/02/2025];
- Iwama, K. et al (2021). Chronic kidney disease and subclinical abnormalities of left heart mechanics in the community. *European heart journal open*, 1(3), oeab037. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeab037>
- Jain, V et al (2021). Contemporary narrative review on left atrial strain mechanics in echocardiography: cardiomyopathy, valvular heart disease and beyond. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 11(3), 924–938. <https://doi.org/10.21037/cdt-20-461>
- Junho, C. V. C. et al. (2022). Cardiorenal syndrome: long road between kidney and heart. *Heart failure reviews*, 27(6), 2137–2153. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10218-w>
- Kadappu, K. K. et al (2016). Independent Echocardiographic Markers of Cardiovascular Involvement in Chronic Kidney Disease: The Value of Left Atrial Function and Volume. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.019>

- Kagaya Y. (2015). Editorial: High-output state due to an arteriovenous fistula for hemodialysis access as a cause of the aggravation of congestive heart failure. *Journal of cardiology cases*, 11(5), 136–138. <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2015.03.002>
- Kakiouzi, V. et al. (2022). The prognostic value of speckle tracking echocardiography in patients with end stage renal disease on dialysis. *The international journal of cardiovascular imaging*, 38(12), 2605–2614. <https://doi.org/10.1007/s10554-022-02608-w>
- Kampmann, J. D. et al. (2023). Prevalence and incidence of chronic kidney disease stage 3-5 - results from KidDiCo. *BMC nephrology*, 24(1), 17. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03056-x>
- Kang, E. et al (2022). Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Progression of Chronic Kidney Disease: Analysis of KNOW-CKD Data. *Journal of the American Heart Association*, 11(13), e025554. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025554>
- Kessler Iglesias et al (2023). Atrial cardiomyopathy: Current and future imaging methods for assessment of atrial structure and function. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 10, 1099625. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1099625>
- Khare, R., Leaman, R., & Lu, Z. (2014). Accessing biomedical literature in the current information landscape. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1159, 11–31. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0709-0_2
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2012). KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*, 3, pp. 1-150. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_CKD_GL_Suppl_Table_Jan_2013.pdf>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group (2024). KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 105(4S), S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
- Klein, A & Ho, N (2017). Diastology: Don't Throw Out the MAC*. *J Am Coll Cardiol Img*, 10 (12) 1421–1423. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.12.016>
- Kokubu, N., et al. (2007). Noninvasive assessment of left atrial function by strain rate imaging in patients with hypertension: a possible beneficial effect of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function. *Hypertension research : official*

journal of the Japanese Society of Hypertension, 30(1), 13–21.
<https://doi.org/10.1291/hypres.30.13>

- Komori, T., et al. (2014). Left ventricular diastolic function evaluated by the E/e' ratio is impaired in patients with masked uncontrolled hypertension. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*, 36(8), 538–544.
<https://doi.org/10.3109/10641963.2014.881839>
- Kovesdy C. P. (2022). Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney international supplements*, 12(1), 7–11.
<https://doi.org/10.1016/j.kisu.2021.11.003>
- Krishnasamy, R., et al. (2015). Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLS) Is a Superior Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality When Compared to Ejection Fraction in Advanced Chronic Kidney Disease. *PloS one*, 10(5), e0127044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127044>
- Kristal, B. et al (1998). Participation of peripheral polymorphonuclear leukocytes in the oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension. *American journal of hypertension*. 11(8 Pt 1): 921–928.
[https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(98\)00099-5](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(98)00099-5)
- Kumar, U., Wettersten, N., & Garimella, P. S. (2019). Cardiorenal Syndrome: Pathophysiology. *Cardiology clinics*, 37(3), 251–265.
<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2019.04.001>
- La Porta, E., et al. (2021). Volume Balance in Chronic Kidney Disease: Evaluation Methodologies and Innovation Opportunities. *Kidney & blood pressure research*, 46(4), 396–410. <https://doi.org/10.1159/000515172>
- Levey, A. S., et al (2005). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international*, 67(6), 2089–2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>.
- Li, C. et al (2019). Left atrial strain associated with alterations in cardiac diastolic function in patients with end-stage renal disease. *The international journal of cardiovascular imaging*, 35(10), 1803–1810. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01622-9>
- Li, Y. et al (2024a). Early impact of albuminuria on cardiac function in patients with chronic kidney disease: a prospective study. *The international journal of*

cardiovascular imaging, 40(4), 873–885. <https://doi.org/10.1007/s10554-024-03056-4>

- Li, L., et al. (2024b). Prognostic values of left atrial strain analyzed by four-dimensional speckle tracking echocardiography in uremia with preserved ejection fraction. *Scientific reports*, 14(1), 18971. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69904-4>
- Liberati, A., et al (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ (Clinical research ed.)*, 339, b2700. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2700>
- Liu, Y. et al (2015). The role of echocardiographic study in patients with chronic kidney disease. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 114(9), 797–805. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.06.009>
- López, D. S. et al. (2023). Reducing the gap of chronic kidney disease in low- and middle-income countries: what is missing?. *Lancet regional health. Americas*, 28, 100625. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100625>.
- Lugrin, J. et al. (2014). The role of oxidative stress during inflammatory processes. *Biological Chemistry*. 395(2): 203-230. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0241>
- Ma, K., et al. (2022). Role and Mechanism of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Onset and Development of Cardiorenal Syndrome. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS*, 2022, 3239057. <https://doi.org/10.1155/2022/3239057>
- Ma, LL., et al (2020). Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better? *Military Med Res* 7, 7. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00238-8>
- Macdougall, I. C. et al (2012). Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *European journal of heart failure*. 14(8), 882–886. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs056>
- Mandoli, G. E., et al. (2020). Left atrial strain in left ventricular diastolic dysfunction: have we finally found the missing piece of the puzzle?. *Heart failure reviews*, 25(3), 409–417. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09889-9>.

- Mark, P. B., et al. (2022). Left ventricular dysfunction with preserved ejection fraction: the most common left ventricular disorder in chronic kidney disease patients. *Clinical kidney journal*, 15(12), 2186–2199. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac146>
- McCullough P. A. (2021). Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney international supplements*. 11(1), 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.001>
- Meeus, F., et al. (2000). Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney international. Supplement*, 76, S140–S147. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07618.x>
- Mehta, R. et al. (2023). Cardiac Mechanics and Kidney Function Decline in the Cardiovascular Health Study. *Kidney*360, 4(5), 622–630. <https://doi.org/10.34067/KID.0000000000000100>
- Meneghini, R., & Packer, A. L. (2007). Is there science beyond English? Initiatives to increase the quality and visibility of non-English publications might help to break down language barriers in scientific communication. *EMBO reports*, 8(2), 112–116. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400906>
- Miller, A. J., & Arnold, A. C. (2019). The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 29(2), 231–243. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0572-5>
- Ming, L., et al. (2015). Norepinephrine induces the expression of interleukin-6 via β -adrenoreceptor-NAD(P)H oxidase system -NF- κ B dependent signal pathway in U937 macrophages. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 460 (4): 1029-1034. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.172>
- Ministério da Saúde – Gabinete da Secretária de Estado da Promoção da Saúde. (2023). “Despacho nº 12635/2023, de 11 de dezembro”. *Diário da República* nº 237/2023, 2ª série (2023-12-11): 102-107. <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/12635-2023-225444235> [acesso a 12/02/2024];
- Nagueh, S. F., et. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication*

of the American Society of Echocardiography, 29(4), 277–314.
<https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

- Nagueh, S. F., & Khan, S. U. (2023). Left Atrial Strain for Assessment of Left Ventricular Diastolic Function: Focus on Populations With Normal LVEF. *JACC. Cardiovascular imaging*, 16(5), 691–707.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.011>
- Naing, P., et al. (2019). Heart failure with preserved ejection fraction: A growing global epidemic. *Australian journal of general practice*, 48(7), 465–471.
<https://doi.org/10.31128/AJGP-03-19-4873>
- Nardi, E. et al (2019). Is echocardiography mandatory for patients with chronic kidney disease?. *Internal and emergency medicine*, 14(6), 923–929.
<https://doi.org/10.1007/s11739-019-02028-0>
- Nardi, E., et al. (2021). Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease: A diagnostic criteria comparison. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 31(1), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.08.028>
- Nguyen, H. T. T. et al. (2023). Progressive alterations of left atrial and ventricular volume and strain across chronic kidney disease stages: a speckle tracking echocardiography study. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 10, 1197427. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1197427>
- NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute). Study Quality Assessment Tools. <<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>> [acesso a 01/12/2024].
- Nishiyama, A., & Kobori, H. (2018). Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clinical and experimental nephrology*, 22(6), 1231–1239. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1567-1>
- Page, M. J., et al. (2021a). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Page, M. J., et al. (2021b). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

- Palazzuoli, A., Antonelli, G., & Nuti, R. (2011). Anemia in Cardio-Renal Syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart failure reviews*. 16(6), 603–607. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9230-x>
- Panoulas, V. F., et al. (2015). Early detection of subclinical left ventricular myocardial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 16(5), 539–548. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu229>
- Papadopoulos, C. E., et al. (2018). Left atrial deformation as a potent predictor for paroxysmal atrial fibrillation in patients with end-stage renal disease. *The international journal of cardiovascular imaging*, 34(9), 1393–1401. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1353-x>
- Patel, S., et al. (2023). Renin-Angiotensin Inhibition and Outcomes in HFrEF and Advanced Kidney Disease. *The American journal of medicine*, 136(7), 677–686. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.03.017>
- Pena, M. J., et al. (2017). Strategies to improve monitoring disease progression, assessing cardiovascular risk, and defining prognostic biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney international supplements*, 7(2), 107–113. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.07.005>
- Peraza-Zaldivar, J. A., et al. (2023). Effects of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Atrial Mechanics Parameters in Patients with Metabolic Syndrome. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*, 28, 10742484231216807. <https://doi.org/10.1177/10742484231216807>
- Pluta, A., et al (2015). Left ventricular remodeling and arterial remodeling in patients with chronic kidney disease stage 1–3. *Renal Failure*, 37(7), 1105–1110. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1061669>
- Pongratz, G., & Straub, R. H. (2014). The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis research & therapy*. 16(6): 504. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0504-2>
- Popović, Z. B., Sato, K., & Desai, M. Y. (2018). Is universal grading of diastolic function by echocardiography feasible?. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 8(1), 18–28. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.07.02>
- Porpáczy, A., et al., (2019). Left atrial stiffness is superior to volume and strain parameters in predicting elevated NT-proBNP levels in systemic sclerosis

patients. The international journal of cardiovascular imaging, 35(10), 1795–1802. <https://doi.org/10.1007/s10554-019-01621-w>

- Portolés, J, et al. (2021). Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. *Frontiers in medicine*. 8, 642296. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642296>
- Prastaro, M., et al. (2022). Cardiorenal syndrome: Pathophysiology as a key to the therapeutic approach in an under-diagnosed disease. *Journal of clinical ultrasound : JCU*, 50(8), 1110–1124. <https://doi.org/10.1002/jcu.23265>
- Quartiero, E & Vargas, V (2016). Análise estatística de fatores de visibilidade dos periódicos científicos brasileiros indexados na Web of Science e Scopus. *Revista do Instituto de Ciências Humanas e da Informação*. 30 (2), 115-161. <<https://periodicos.furg.br/biblos/article/view/5620>>.
- Raisi-Estabragh, et al. (2022). Left atrial structure and function are associated with cardiovascular outcomes independent of left ventricular measures: a UK Biobank CMR study. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 23(9), 1191–1200. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab266>
- Rangaswami, J. et al., & American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Clinical Cardiology (2019). Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 139(16), e840–e878. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>
- Rebić D & Rašić S (2014). Cardiovascular Remodelling in Chronic Kidney Disease. *European Medical Journal Nephrology*. 1:113-119. <<https://www.emjreviews.com/nephrology/article/cardiovascular-remodelling-in-chronic-kidney-disease/>>.
- Resurchify. Journal Ranking < <https://www.resurchify.com/ranking>>, [acesso a 01/12/2024].
- Robinson, S., et al. (2024). The assessment of left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract* 11. <https://doi.org/10.1186/s44156-024-00051-2>
- Ronco, C., et al. & Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. (2010). Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute

dialysis quality initiative. *European heart journal*, 31(6), 703–711. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507>

○ Russo, C., et al. (2011). Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(12), 1368–1374. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.042>

○ Santos-Araújo, C. et al. (2022). Twenty years of real-world data to estimate chronic kidney disease prevalence and staging in an unselected population. *Clinical kidney journal*, 16(1), 111–124. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac206>

○ Shah, A. M., & Solomon, S. D. (2012). Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation*. 125(2), e244–e248. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086348>

○ Shinzato, M. H. et al (2024). Left ventricular and atrial myocardial strain in heart failure with preserved ejection fraction: the evidence so far and prospects for phenotyping strategy. *Cardiovascular ultrasound*. 22(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12947-024-00323-1>

○ Silva A, Pinheiro S & Santos R. (2008). Peptídeos e interação coração-rim. *Rev. Bras. Hipertens*. Vol. 15 (3):134-143

○ Silva, Ana (2013). *Síndrome Cardiorenal: Diagnóstico e Terapêuticas Atuais* [Dissertação de mestrado, Universidade da Beira Interior]. <<https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/1359/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Andreia%20Silva.pdf>> [acesso a 01/05/2024].

○ Silverii, G. A., et al. (2022). Assessment of left ventricular global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes: Relationship with microvascular damage and glycemic control. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 32(4), 994–1000. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.01.014>

○ Sociedade Portuguesa de Nefrologia. (2022). *Plano Nacional de Saúde 2021-2030: Sociedade Portuguesa de Nefrologia preocupada com a não priorização da doença renal crónica*. Raio X < <https://raiox.pt/plano-nacional-de-saude-2021-2030-sociedade-portuguesa-de-nefrologia-preocupada-com-a-nao-priorizacao-da-doenca-renal-cronica/>> [acesso a 25/01/2024].

○ Sociedade Portuguesa de Nefrologia. (2023). *Encontro Renal 2023. Portuguese Registry of Kidney Replacement Therapy 2022*. <

https://www.spnefro.pt/assets/relatorios/tratamento_doenca_terminal/er2023_registo.pdf> [acesso a 25/01/2024];

- Stang A. (2010). Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*, 25(9), 603–605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
- Stefani, L. D., et al. (2024). Left atrial mechanics evaluated by two-dimensional strain analysis: alterations in essential hypertension. *Journal of hypertension*, 42(2), 274–282. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003615>
- Stokke, T, et al. (2017). Geometry as a Confounder When Assessing Ventricular Systolic Function: Comparison Between Ejection Fraction and Strain. *JACC*. 70 (8) 942–954. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.046>
- Stolpe, S. et al. (2021). High Unawareness of Chronic Kidney Disease in Germany. *International journal of environmental research and public health*, 18(22), 11752. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211752>
- Sulemane, S., et al. (2017). Subclinical markers of cardiovascular disease predict adverse outcomes in chronic kidney disease patients with normal left ventricular ejection fraction. *The international journal of cardiovascular imaging*, 33(5), 687–698. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-1059-x>
- T. Soeki, et al. (2002). Mitral Inflow and Mitral Annular Motion Velocities in Patients with Mitral Annular Calcification: Evaluation by Pulsed Doppler Echocardiography and Pulsed Doppler Tissue Imaging, *European Journal of Echocardiography*, Volume 3, Issue 2, Pages 128–131, <https://doi.org/10.1053/euje.2001.0137>
- Tabucanon, T., & Tang, W. H. W. (2020). Right Heart Failure and Cardiorenal Syndrome. *Cardiology clinics*. 38(2): 185–202. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2020.01.004>
- Tanasa, A., et al. (2021a). A Systematic Review on the Correlations between Left Atrial Strain and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease Patients. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(4), 671. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040671>

- Tanasa, A., et al. (2021b). Left atrial strain: A novel "biomarker" for chronic kidney disease patients?. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 38(12), 2077–2082. <https://doi.org/10.1111/echo.15259>
- Tarlekar & Kane (2023). Study of Prognostic Significance of Global Longitudinal Strain and E/e' Verses Ejection Fraction of Left Ventricle by Echocardiography in Predicting Morbidity and all-Cause Mortality in Kidney Disease Patients. *European Journal of Cardiovascular Medicine*. Vol 13:4.
- Toufan, M., et al. (2012). Relationship between incidentally detected calcification of the mitral valve on 64-row multidetector computed tomography and mitral valve disease on echocardiography. *International journal of general medicine*, 5, 839–843. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S33665>
- Tripepi, G., et al. (2021). Prognostic values of left ventricular mass index in chronic kidney disease patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 36(4), 665–672. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz254>
- Tsuda K (2012). Renin-Angiotensin system and sympathetic neurotransmitter release in the central nervous system of hypertension. *Int J Hypertens*. 2012:474870. doi: 10.1155/2012/474870
- Tsujimoto, T., & Kajio, H. (2018). Efficacy of renin-angiotensin system inhibitors for patients with heart failure with preserved ejection fraction and mild to moderate chronic kidney disease. *European journal of preventive cardiology*, 25(12), 1268–1277. <https://doi.org/10.1177/2047487318780035>
- Unger, E. D. et al. (2016). Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*, 18(1), 103–112. <https://doi.org/10.1002/ejhf.445>
- Van Mil, D. et al. (2023). Cost-effectiveness of screening for chronic kidney disease: existing evidence and knowledge gaps. *Clinical kidney journal*, 17(1), sfad254. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad254>
- Vanholder, R. et al. & European Kidney Health Alliance (2017). Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action. *Nature reviews. Nephrology*, 13(7), 393–409. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.63>

- VanPutte C et al (2016). *Anatomia e Fisiologia de Seeley* (10^a. Edição). Porto Alegre : AMGH. ISBN 978-85-8055-589-9
- Vida, A. C. et al. (2023). Is Chronic Kidney Disease a Critical Health Problem in Madeira Island?. *Cureus*, 15(10), e46355. <https://doi.org/10.7759/cureus.46355>
- Vinhas, J. et al. (2020). RENA Study: Cross-Sectional Study to Evaluate CKD Prevalence in Portugal. *Nephron*, 144(10), 479–487. <https://doi.org/10.1159/000508678>
- Vinnakota, S., & Chen, H. H. (2020). The Importance of Natriuretic Peptides in Cardiometabolic Diseases. *Journal of the Endocrine Society*, 4(6), bvaa052. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa052>
- Wan, X., et al. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC medical research methodology*, 14, 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
- Wang, J., et al. (2020). New insights into the pathophysiological mechanisms underlying cardiorenal syndrome. *Aging*, 12(12), 12422–12431. <https://doi.org/10.18632/aging.103354>
- Wang, W. et al. (2024). Association of Left Atrial Function With Incident Chronic Kidney Disease in Older Adults. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 8(4), 343–355. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2024.05.001>
- Wells et al. (2021). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital – Research Institute < https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp/> [acesso a 01/12/2024]
- Y. Ohara, et al. (2013). Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in patients with chronic kidney disease and normal left atrial size, *European Heart Journal*, Volume 34, Issue suppl_1, P2914, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh309.P2914>
- Yeo, S. C. et al. (2023). Cost-effectiveness of screening for chronic kidney disease in the general adult population: a systematic review. *Clinical kidney journal*, 17(1), sfad137. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad137>

- Yu, Z., et al. (2019). Association Between Hypertension and Kidney Function Decline: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 74(3), 310–319. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.02.015>
- Zhang, et al. (2023). Global, regional, and national burden of kidney disfunction from 1990 to 2 019: a systematic analysis from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health*. 23:1218

Anexos

Anexo A: Estratégias de pesquisa

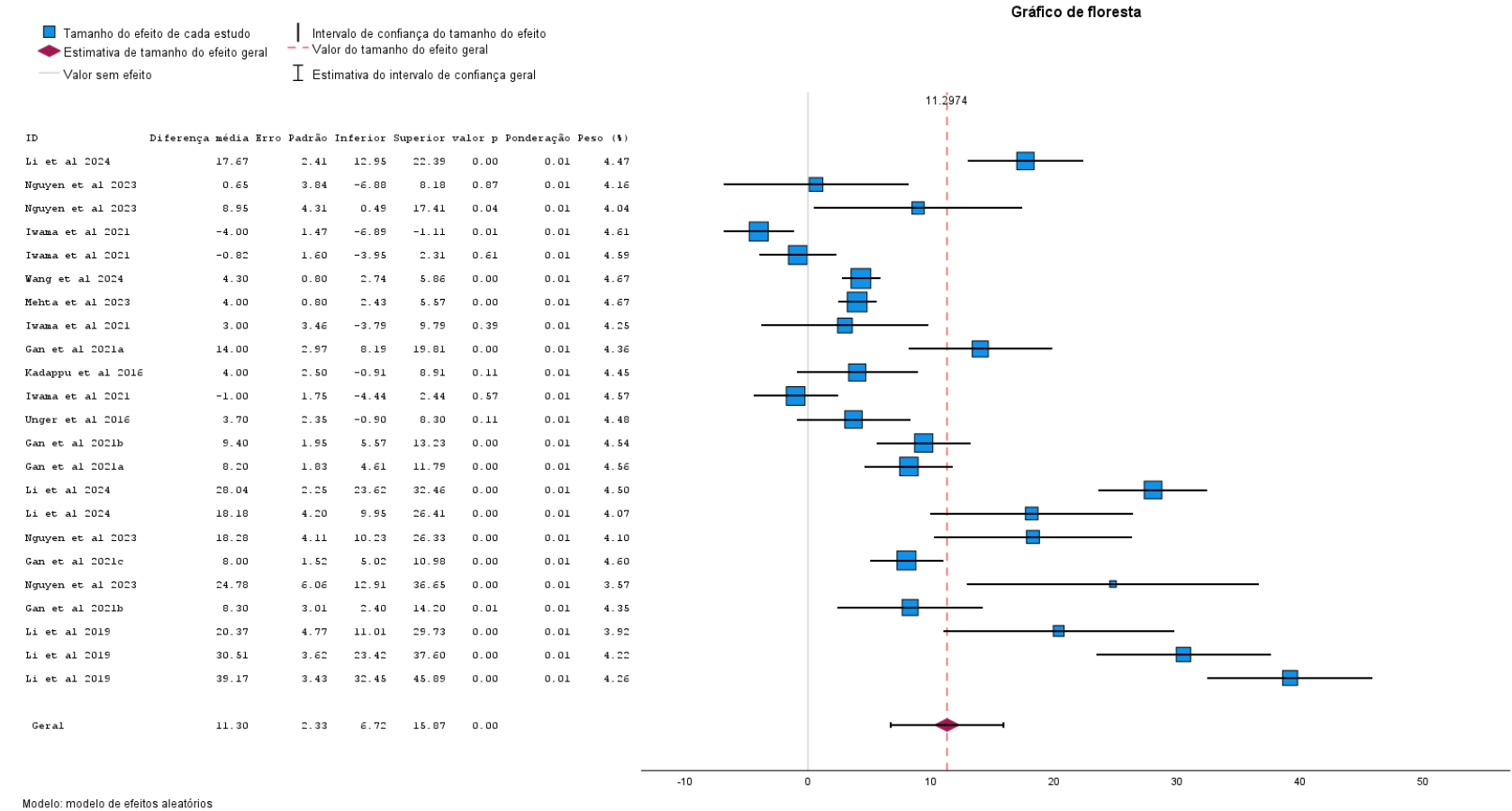
Base de dados	Estratégias de pesquisa
Pubmed	• (left ventricular diastolic dysfunction[All Fields] OR abnormal diastolic function [All Fields] OR diastolic heart failure [All Fields] OR diastolic dysfunction[All Fields] OR impairment left ventricular relaxation[All Fields] OR abnormal left ventricular filling[All Fields] OR ventricular dysfunction, left [MeSH Terms]) AND (chronic renal disease [All Fields] OR cardiorenal syndrome [All Fields] OR renal insufficiency [All Fields] cardiorenal syndrome [All Fields] OR kidney failure [All Fields] OR renal insufficiency, chronic [MeSH Terms]) AND (left atrial strain [All Fields] OR left atrial longitudinal speckle tracking [All Fields] OR atrial function, left [MeSH Terms] OR global longitudinal strain [MeSH Terms]) • ((left ventricular diastolic dysfunction) OR (abnormal diastolic function) OR (diastolic heart failure) OR (diastolic dysfunction) OR (impairment left ventricular relaxation) OR (abnormal left ventricular filling)) AND ((chronic renal disease) OR (cardiorenal syndrome) OR (renal insufficiency) OR (cardiorenal syndrome)) AND ((left atrial strain) OR (left atrial longitudinal speckle tracking)) • (left ventricular diastolic dysfunction OR abnormal diastolic function OR diastolic heart failure OR diastolic dysfunction OR impairment left ventricular relaxation OR abnormal left ventricular filling) AND (chronic renal disease OR cardiorenal syndrome OR renal insufficiency OR cardiorenal syndrome) AND (left atrial strain OR left atrial longitudinal speckle tracking) AND (double creatinine OR decrease glomerular filtration OR worst kidney function OR progression of kidney disease OR renal function decline) • (chronic kidney disease OR chronic renal insufficiency OR chronic kidney failure OR kidney failure OR cardiorenal syndrome OR cardiorenal syndrome OR renal insufficiency) AND (left atrial strain OR left atrial longitudinal speckle tracking OR atrial function OR (left atria AND speckle tracking)) AND (worse kidney function OR predictive value OR clinical outcome OR predictive value of tests OR renal function decline) AND diastolic dysfunction • (left ventricular diastolic dysfunction OR abnormal diastolic function OR diastolic heart failure OR diastolic dysfunction OR impairment left ventricular relaxation OR abnormal left ventricular filling) AND (chronic renal disease OR cardiorenal syndrome OR renal insufficiency OR cardiorenal syndrome) AND (left atrial strain OR left atrial longitudinal speckle tracking) AND (double creatinine OR decrease glomerular filtration OR worst kidney function OR progression of kidney disease OR renal function decline) • chronic kidney disease + left atrial strain +diastolic function

- ((left ventricular diastolic dysfunction) OR (abnormal diastolic function) OR (diastolic heart failure) OR (diastolic dysfunction) OR (impairment left ventricular relaxation) OR (abnormal left ventricular filling)) AND ((chronic renal disease) OR (cardiorenal syndrome) OR (renal insufficiency) OR (cardiorrenal syndrome)) AND ((left atrial strain) OR (left atrial longitudinal speckle tracking))
- (((global longitudinal strain[MeSH Terms]) OR (speckle tracking echocardiography) OR (left atrial strain) OR (left atrial longitudinal speckle tracking) OR (atrial function, left[MeSH Terms])) AND ((left ventricular dysfunction[MeSH Terms]) OR (left ventricular diastolic dysfunction) OR (diastolic dysfunction) OR (abnormal diastolic function) OR (diastolic heart failure) OR (impairment left ventricular relaxation) OR (increased left-sided filling pressures))) AND ((cardiorenal syndrome) OR (cardiorrenal syndrome) OR (kidney failure) OR (renal insufficiencies[MeSH Terms]) OR (chronic renal insufficiency[MeSH Terms]) OR (chronic kidney failure[MeSH Terms]) OR (kidney failure[MeSH Terms]))) AND ((assessment, outcome health care[MeSH Terms]) OR (predictive value of tests[MeSH Terms]) OR (prognosis[MeSH Terms]) OR (renal function decline) OR (worse kidney function) OR (predictive value) OR (clinical outcomes))
- (((global longitudinal strain[MeSH Terms]) OR (speckle tracking echocardiography) OR (left atrial strain) OR (left atrial longitudinal speckle tracking) OR (atrial function, left[MeSH Terms])) AND ((left ventricular dysfunction[MeSH Terms]) OR (left ventricular diastolic dysfunction) OR (diastolic dysfunction) OR (abnormal diastolic function) OR (diastolic heart failure) OR (impairment left ventricular relaxation) OR (increased left-sided filling pressures) OR (diastolic heart dysfunction) OR (diastolic heart failure) OR (diastolic dysfunction) OR (abnormal left ventricular filling))) AND ((chronic renal disease) OR (renal insufficiency) OR (cardiorenal syndrome) OR (cardiorrenal syndrome) OR (kidney failure) OR (renal insufficiencies[MeSH Terms]) OR (chronic renal insufficiency[MeSH Terms]) OR (chronic kidney failure[MeSH Terms]) OR (kidney failure[MeSH Terms])) AND ((assessment, outcome health care [MeSH Terms]) OR (predictive value of tests [MeSH Terms]) OR (prognosis [MeSH Terms]) OR (renal function decline) OR (worse kidney function) OR (predictive value) OR (clinical outcomes) OR (early predictor) OR (decreased renal function) OR (renal outcomes) OR (renal events) OR (renal survival) OR double creatinine OR decrease glomerular filtration OR worst kidney function OR progression of kidney disease OR renal function decline OR Doubling of serum creatinine)
- "strain auricular esquerdo" OR "left atrial strain" OR "LA strain" AND ("doença renal crônica" OR "Chronic Kidney Disease") AND ("preditivo" OR "prognóstico" OR "desfechos clínicos" OR "predictive value" OR "prognosis" OR "clinical outcomes")
- (((("Chronic Kidney Disease"[MeSH Terms]) OR ("Kidney Failure, Chronic"[MeSH Terms]) OR ("Renal Insufficiency, Chronic"[MeSH Terms]) OR ("doença renal crônica") OR ("insuficiência renal crônica") OR ("DRC") OR ("IRC")) AND (("left atrial strain") OR ("left atrial longitudinal strain") OR ("left atrial speckle tracking") OR ("speckle tracking echocardiography") OR ("strain auricular esquerdo") OR ("strain da aurícula esquerda") OR ("função atrial, esquerda"[MeSH Terms])) AND (("Echocardiography"[MeSH Terms]) OR ("Doppler echocardiography") OR ("ecocardiografia doppler") OR ("ecocardiografia") OR ("função diastólica") OR ("disfunção diastólica") OR ("diastolic dysfunction") OR ("left ventricular diastolic dysfunction") OR ("diastolic function")) AND (("Predictive Value of Tests"[MeSH

	Terms)) OR ("Outcome Assessment (Health Care)"[MeSH Terms]) OR ("prognosis"[MeSH Terms]) OR ("valor preditivo") OR ("desfechos clínicos") OR ("declínio da função renal") OR ("progressão da doença renal") OR ("resultados clínicos")) • (("Chronic Kidney Disease"[MeSH Terms] OR "Kidney Failure, Chronic"[MeSH Terms] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[MeSH Terms] OR "doença renal crónica" OR "insuficiência renal crónica" OR "DRC" OR "IRC") AND ("left atrial strain" OR "left atrial longitudinal strain" OR "left atrial speckle tracking" OR "strain auricular esquerdo" OR "strain da aurícula esquerda" OR "speckle tracking echocardiography") AND ("Diastole"[MeSH Terms] OR "Diastolic Dysfunction"[MeSH Terms] OR "left ventricular dysfunction" OR "left ventricular diastolic dysfunction" OR "diastolic function" OR "função diastólica" OR "disfunção diastólica") AND ("Echocardiography"[MeSH Terms] OR "Doppler echocardiography" OR "ecocardiografia doppler" OR "ecocardiografia")) • (("Chronic Kidney Disease"[MeSH Terms] OR "Kidney Failure, Chronic"[MeSH Terms] OR "Renal Insufficiency, Chronic"[MeSH Terms] OR "doença renal crónica" OR "insuficiência renal crónica" OR "DRC" OR "IRC") AND ("left atrial strain" OR "left atrial longitudinal strain" OR "left atrial speckle tracking" OR "strain auricular esquerdo" OR "strain da aurícula esquerda" OR "speckle tracking echocardiography") AND ("Predictive Value of Tests"[MeSH Terms] OR "Outcome Assessment (Health Care)"[MeSH Terms] OR "prognosis"[MeSH Terms] OR "valor preditivo" OR "desfechos clínicos" OR "declínio da função renal" OR "progressão da doença renal" OR "resultados clínicos" OR "pior prognóstico")) • "strain auricular esquerdo" OR "left atrial strain" OR "LA strain" AND ("doença renal crónica" OR "Chronic Kidney Disease") AND ("preditivo" OR "prognóstico" OR "desfechos clínicos" OR "predictive value" OR "prognosis" OR "clinical outcomes") • ("doença renal crónica" OR "insuficiência renal crónica" OR "DRC" OR "IRC" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Renal Insufficiency, Chronic") AND ("strain auricular esquerdo" OR "strain da aurícula esquerda" OR "left atrial strain" OR "LA strain" OR "Left Atrial Function") AND ("função diastólica" OR "disfunção diastólica" OR "diastolic function" OR "diastolic dysfunction" OR "Diastole" OR "Diastolic Dysfunction" OR "Ventricular Function, Left" OR "Ventricular Dysfunction, Left") • (chronic kidney disease OR chronic renal insufficiency OR chronic kidney failure OR kidney failure OR cardiorenal syndrome OR cardiorrenal syndrome OR renal insufficiency) AND (left atrial strain OR left atrial longitudinal speckle tracking OR atrial function OR (left atria AND speckle tracking)) AND (worse kidney function OR predictive value OR clinical outcome OR predictive value of tests OR renal function decline) AND diastolic dysfunction • chronic kidney disease + left atrial strain
Web of Science	• ALL=(left atrial strain kidney function decline)

	TS=(((("global longitudinal strain" OR "speckle tracking echocardiography" OR "left atrial strain" OR "left atrial longitudinal speckle tracking" OR "atrial function, left") AND ("ventricular dysfunction, left" OR "left ventricular diastolic dysfunction" OR "abnormal diastolic function" OR "diastolic heart failure" OR "diastolic dysfunction" OR "impairment left ventricular relaxation" OR "abnormal left ventricular filling") AND ("renal insufficiency, chronic" OR "chronic renal disease" OR "cardiorenal syndrome" OR "renal insufficiency" OR "chronic kidney disease" OR "kidney failure") AND ("disease progression" OR "renal function decline" OR "double creatinine" OR "decrease glomerular filtration" OR "worse kidney function" OR "progression of kidney disease"))))
Google Scholar	("left atrial strain" OR "left atrial longitudinal speckle tracking" OR " Left atrial deformation" OR "Left Atrial Reservoir Strain")AND ("kidney function decline" OR "kidney disease progression" OR "Doubling of serum creatinine" OR "decrease glomerular filtration") ("left atrial strain" OR "left atrial longitudinal speckle tracking" OR " Left atrial deformation") AND ("chronic kidney disease" OR "chronic renal disease" OR "cardiorenal syndrome" OR "cardiorenal syndrome" OR "chronic kidney failure") AND ("kidney function decline" OR "kidney disease progression" OR "Doubling of serum creatinine" OR "decrease glomerular filtration" OR "worst kidney function" OR "progression of kidney disease" OR "decreased renal function" OR "renal outcomes" OR "renal events" OR "renal survival")

Anexo B: Meta-Análise Global – gráficos de floresta

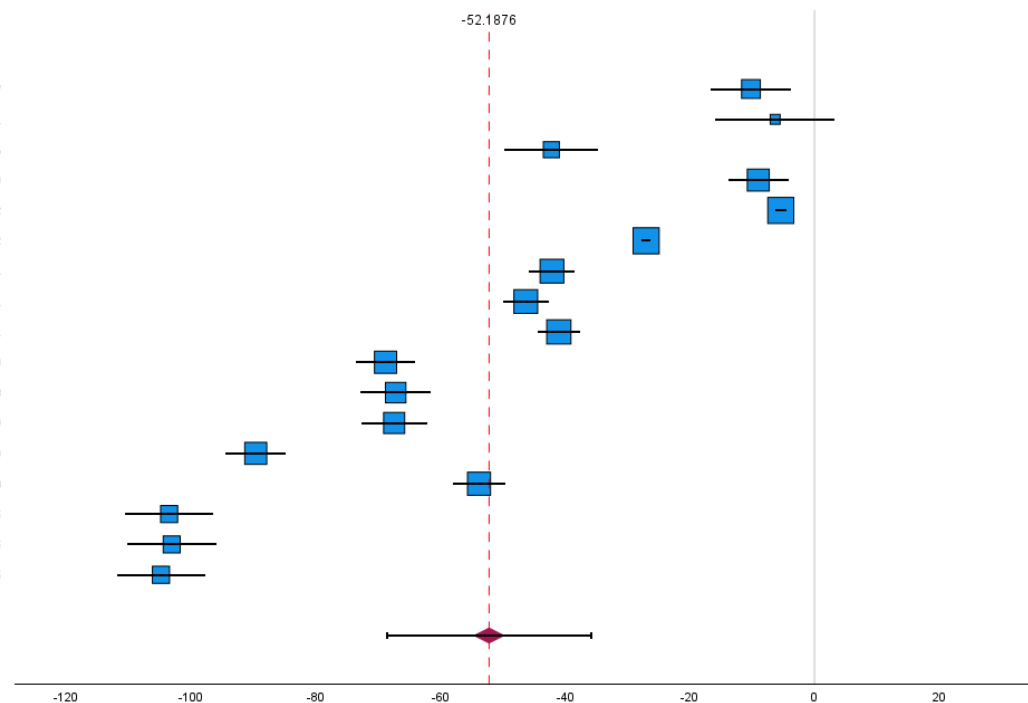


PAs casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - - Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	-10.18	3.28	-16.60	-3.76	0.00	0.00	5.87
Nguyen et al 2023	-6.30	4.88	-15.86	3.26	0.20	0.00	5.81
Nguyen et al 2023	-42.20	3.83	-49.71	-34.69	0.00	0.00	5.85
Iwama et al 2021	-9.01	2.46	-13.84	-4.18	0.00	0.00	5.89
Wang et al 2024	-5.40	0.49	-6.36	-4.44	0.00	0.00	5.92
Mehta et al 2023	-27.00	0.36	-27.70	-26.30	0.00	0.00	5.92
Iwama et al 2021	-42.10	1.85	-45.73	-38.47	0.00	0.00	5.91
Unger et al 2016	-46.30	1.86	-49.95	-42.65	0.00	0.00	5.91
Gan et al 2021b	-41.00	1.70	-44.33	-37.67	0.00	0.00	5.91
Li et al 2024	-68.79	2.41	-73.51	-64.07	0.00	0.00	5.89
Li et al 2024	-67.17	2.87	-72.80	-61.54	0.00	0.00	5.88
Nguyen et al 2023	-67.41	2.72	-72.73	-62.09	0.00	0.00	5.89
Nguyen et al 2023	-89.61	2.45	-94.42	-84.80	0.00	0.00	5.89
Gan et al 2021b	-53.80	2.11	-57.94	-49.66	0.00	0.00	5.90
Li et al 2019	-103.50	3.64	-110.64	-96.36	0.00	0.00	5.86
Li et al 2019	-103.09	3.65	-110.25	-95.93	0.00	0.00	5.86
Li et al 2019	-104.81	3.62	-111.91	-97.71	0.00	0.00	5.86
Geral	-52.19	8.35	-68.55	-35.82	0.00		

Gráfico de floresta



Modelo: modelo de efeitos aleatórios

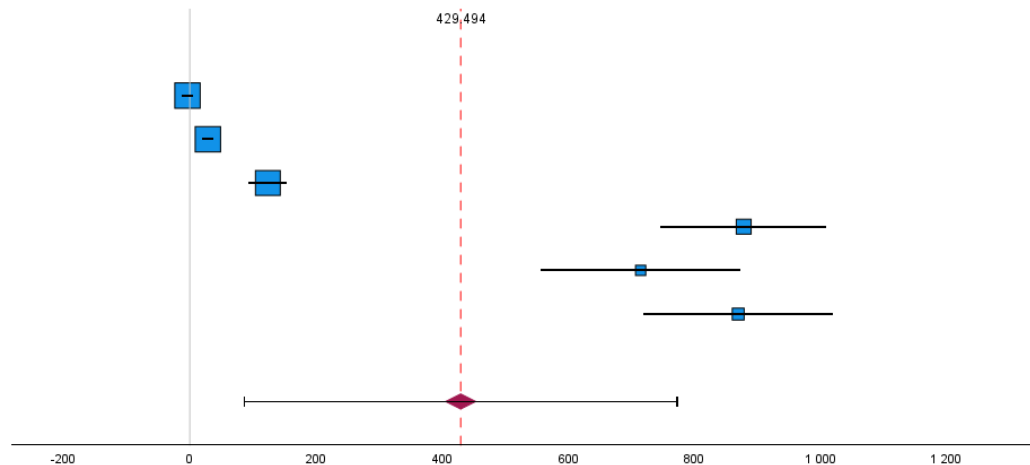
TFG casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

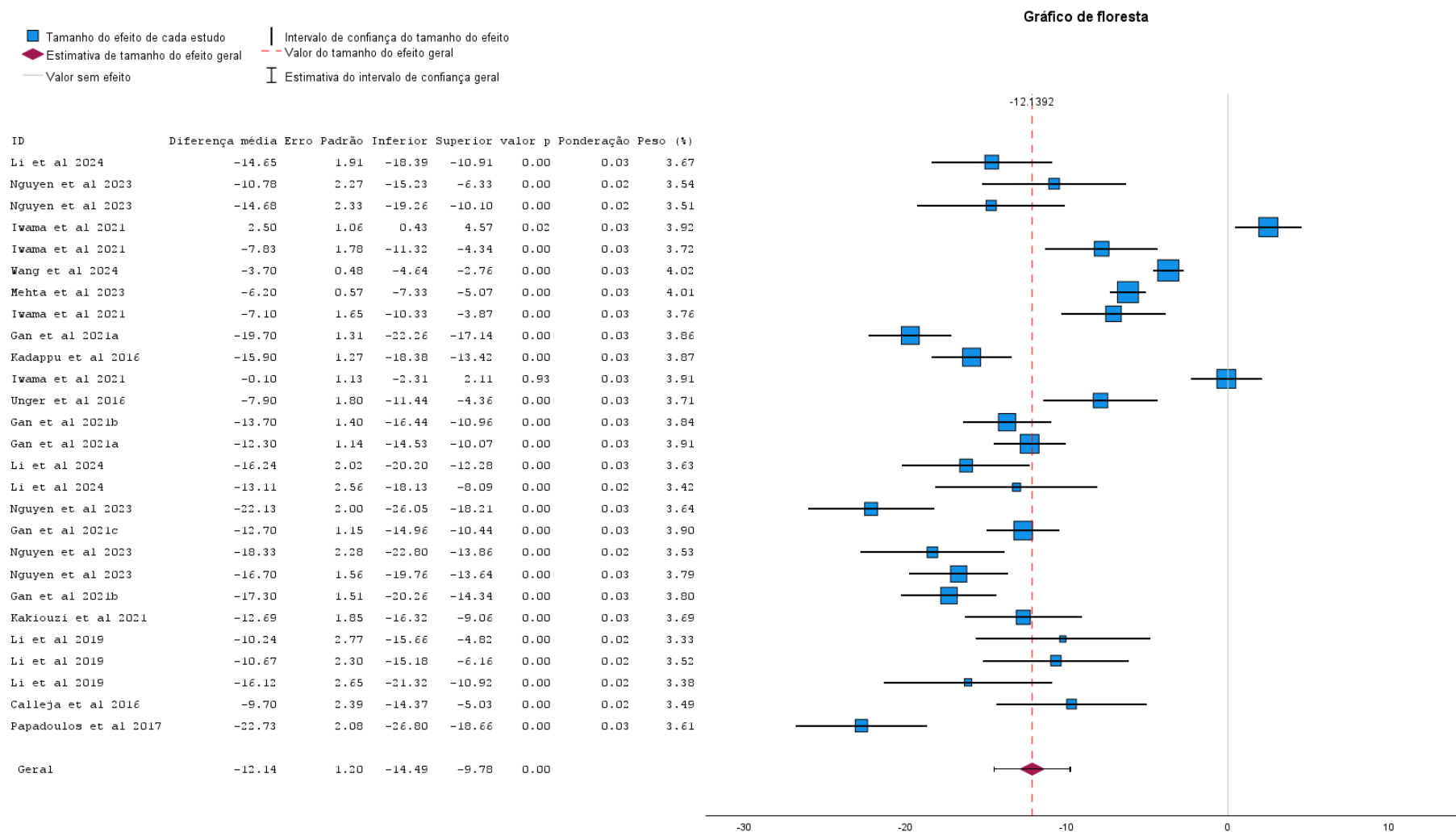
ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Nguyen et al 2023	-3.65	4.52	-12.50	5.20	0.42	0.00	16.92
Nguyen et al 2023	28.65	4.79	19.27	38.03	0.00	0.00	16.92
Unger et al 2016	123.72	15.48	93.38	154.06	0.00	0.00	16.90
Li et al 2019	878.15	67.09	746.66	1009.64	0.00	0.00	16.52
Li et al 2019	714.78	81.04	555.94	873.62	0.00	0.00	16.33
Li et al 2019	869.45	76.39	719.72	1019.18	0.00	0.00	16.40
Geral	429.49	174.98	86.54	772.45	0.01		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Gráfico de floresta



Creatinina sérica casos vs. controles



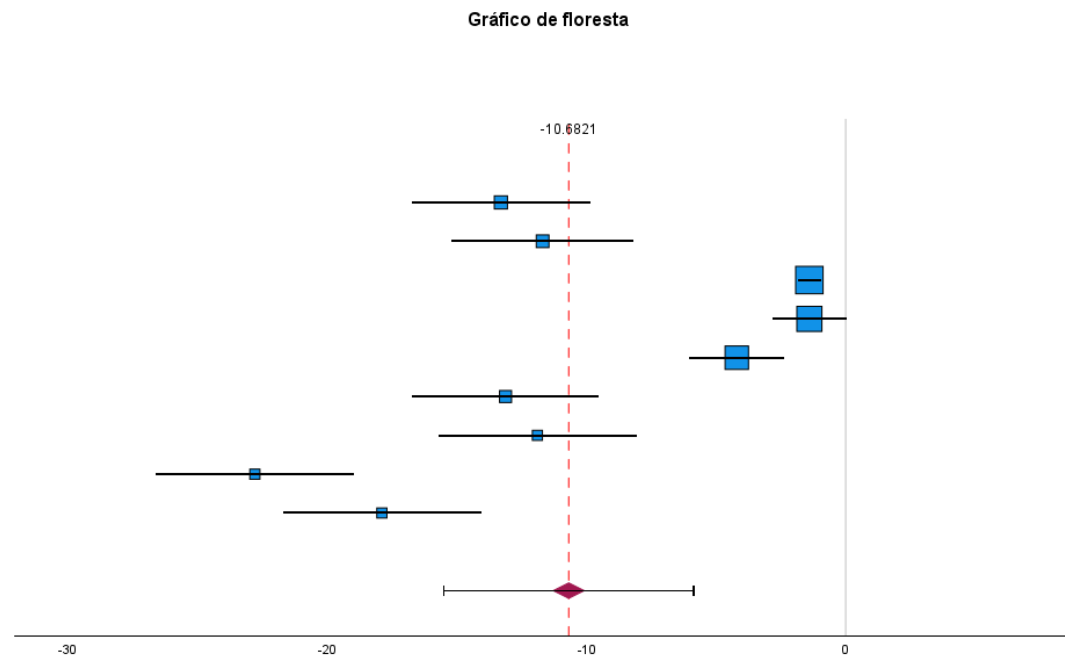
Modelo: modelo de efeitos aleatórios

SAEr – casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	-13.30	1.76	-16.75	-9.85	0.00	0.02	10.98
Iwama et al 2021	-11.69	1.79	-15.20	-8.18	0.00	0.02	10.96
Wang et al 2024	-1.40	0.23	-1.86	-0.94	0.00	0.02	11.63
Iwama et al 2021	-1.40	0.73	-2.83	0.03	0.06	0.02	11.52
Unger et al 2016	-4.20	0.93	-6.03	-2.37	0.00	0.02	11.45
Li et al 2024	-13.12	1.83	-16.71	-9.53	0.00	0.02	10.93
Li et al 2024	-11.89	1.95	-15.71	-8.07	0.00	0.02	10.84
Nguyen et al 2023	-22.79	1.95	-26.61	-18.97	0.00	0.02	10.85
Nguyen et al 2023	-17.89	1.95	-21.71	-14.07	0.00	0.02	10.84
Geral	-10.68	2.46	-15.50	-5.86	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios



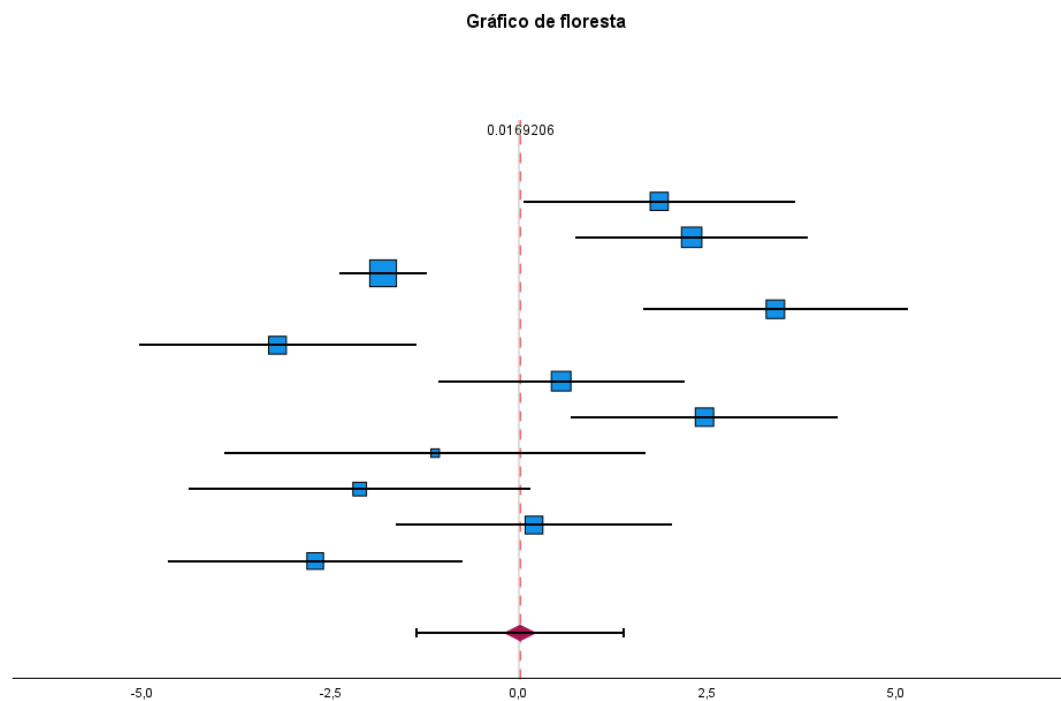
sAEcd – casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (†)
Li et al 2024	1.86	0.92	0.06	3.66	0.04	0.19	9.14
Ivama et al 2021	2.29	0.79	0.75	3.83	0.00	0.19	9.54
Wang et al 2024	-1.80	0.30	-2.38	-1.22	0.00	0.22	10.63
Ivama et al 2021	3.40	0.89	1.65	5.15	0.00	0.19	9.21
Unger et al 2016	-3.20	0.94	-5.04	-1.36	0.00	0.19	9.08
Li et al 2024	0.56	0.83	-1.07	2.19	0.50	0.19	9.40
Li et al 2024	2.46	0.90	0.69	4.23	0.01	0.19	9.18
Nguyen et al 2023	-1.11	1.42	-3.90	1.68	0.44	0.15	7.49
Nguyen et al 2023	-2.11	1.15	-4.37	0.15	0.07	0.17	8.37
Nguyen et al 2023	0.20	0.94	-1.64	2.04	0.83	0.19	9.08
Calleja et al 2016	-2.70	1.00	-4.66	-0.74	0.01	0.18	8.88
Geral	0.02	0.70	-1.36	1.39	0.98		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

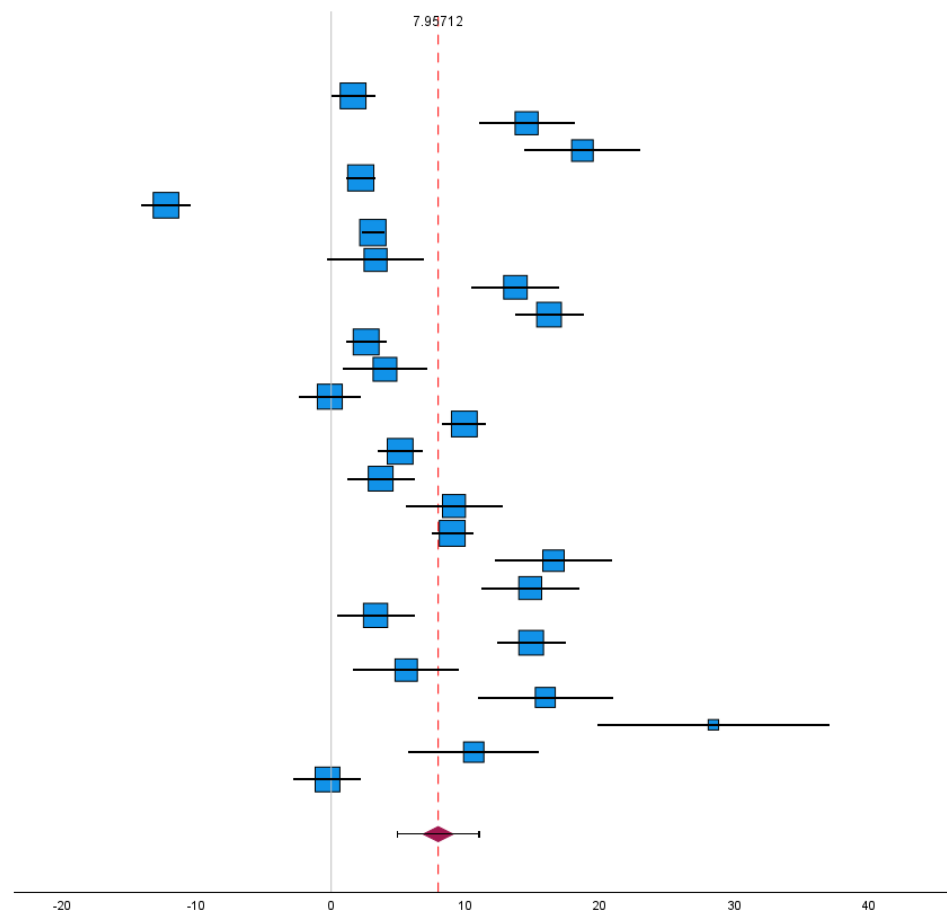
sAEct – casos vs. controlos



■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	1.63	0.83	0.00	3.26	0.05	0.02	3.99
Nguyen et al 2023	14.53	1.82	10.96	18.10	0.00	0.02	3.82
Nguyen et al 2023	18.68	2.20	14.38	22.98	0.00	0.02	3.73
Iwama et al 2021	2.20	0.57	1.08	3.32	0.00	0.02	4.01
Iwama et al 2021	-12.28	0.93	-14.10	-10.46	0.00	0.02	3.97
Wang et al 2024	3.10	0.43	2.25	3.95	0.00	0.02	4.02
Iwama et al 2021	3.30	1.83	-0.29	6.89	0.07	0.02	3.82
Gan et al 2021a	13.70	1.67	10.42	16.98	0.00	0.02	3.85
Kadappu et al 2016	16.20	1.30	13.64	18.76	0.00	0.02	3.92
Iwama et al 2021	2.60	0.78	1.08	4.12	0.00	0.02	3.99
Unger et al 2016	4.00	1.60	0.86	7.14	0.01	0.02	3.87
Gan et al 2021b	-0.10	1.19	-2.44	2.24	0.93	0.02	3.94
Gan et al 2021a	9.90	0.83	8.27	11.53	0.00	0.02	3.99
Li et al 2024	5.13	0.86	3.44	6.82	0.00	0.02	3.98
Li et al 2024	3.68	1.28	1.18	6.18	0.00	0.02	3.92
Nguyen et al 2023	9.13	1.84	5.53	12.73	0.00	0.02	3.82
Gan et al 2021c	9.00	0.79	7.45	10.55	0.00	0.02	3.99
Nguyen et al 2023	16.53	2.24	12.15	20.91	0.00	0.02	3.72
Nguyen et al 2023	14.80	1.85	11.17	18.43	0.00	0.02	3.81
Gan et al 2021b	3.30	1.47	0.42	6.18	0.02	0.02	3.89
Kakiouzi et al 2021	14.87	1.31	12.31	17.43	0.00	0.02	3.92
Li et al 2019	5.58	2.00	1.66	9.50	0.01	0.02	3.78
Li et al 2019	15.92	2.56	10.91	20.93	0.00	0.02	3.63
Li et al 2019	28.42	4.38	19.83	37.01	0.00	0.01	3.05
Calleja et al 2016	10.60	2.48	5.74	15.46	0.00	0.02	3.65
Papadoulos et al 2017	-0.27	1.28	-2.79	2.25	0.83	0.02	3.92
Geral	7.96	1.55	4.93	10.99	0.00		

Gráfico de floresta



Modelo: modelo de efeitos aleatórios

vAEi- casos vs. controlos

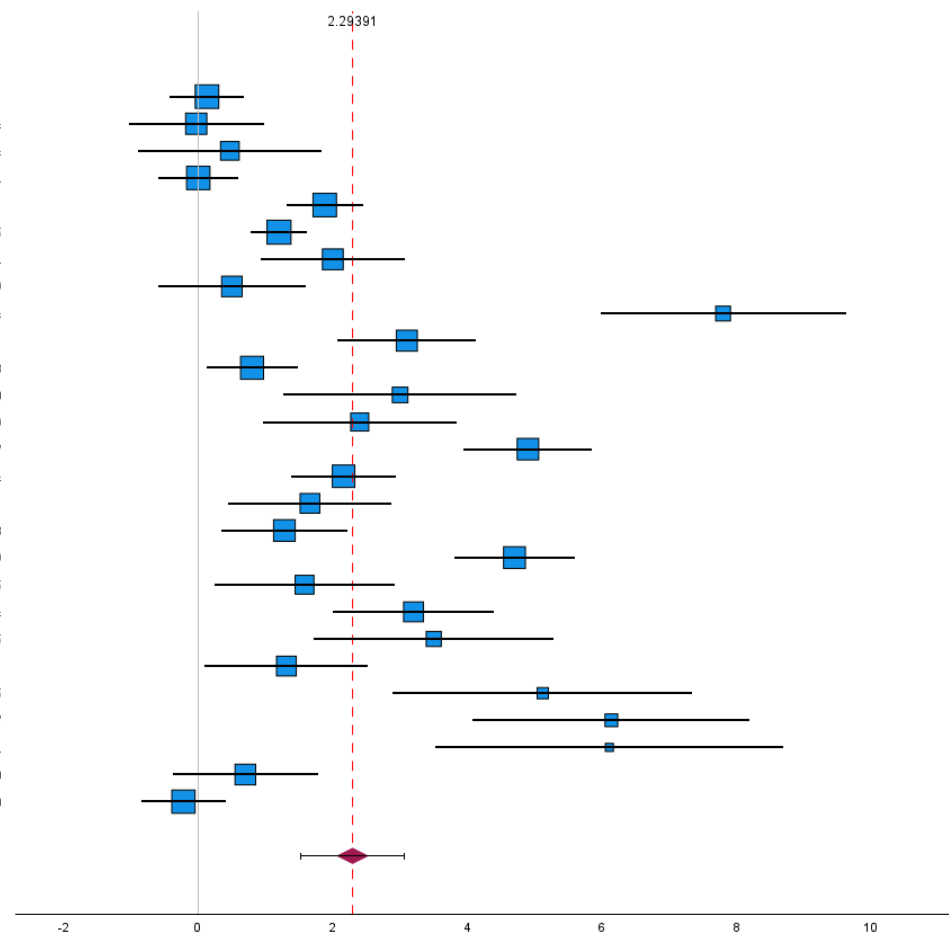
■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	0.13	0.28	-0.42	0.68	0.64	0.26	4.03
Nguyen et al 2023	-0.03	0.51	-1.03	0.97	0.95	0.25	3.84
Nguyen et al 2023	0.47	0.69	-0.89	1.83	0.50	0.24	3.64
Iwama et al 2021	0.00	0.30	-0.59	0.59	1.00	0.26	4.01
Iwama et al 2021	1.88	0.29	1.31	2.45	0.00	0.26	4.02
Wang et al 2024	1.20	0.21	0.78	1.62	0.00	0.26	4.06
Mehta et al 2023	2.00	0.54	0.93	3.07	0.00	0.25	3.81
Iwama et al 2021	0.50	0.56	-0.60	1.60	0.37	0.25	3.79
Gan et al 2021a	7.80	0.93	5.98	9.62	0.00	0.22	3.34
Kadappu et al 2016	3.10	0.53	2.07	4.13	0.00	0.25	3.83
Iwama et al 2021	0.80	0.35	0.12	1.48	0.02	0.26	3.98
Unger et al 2016	3.00	0.89	1.27	4.73	0.00	0.22	3.40
Gan et al 2021b	2.40	0.74	0.96	3.84	0.00	0.23	3.59
Gan et al 2021a	4.90	0.49	3.95	5.85	0.00	0.25	3.87
Li et al 2024	2.16	0.40	1.38	2.94	0.00	0.26	3.94
Li et al 2024	1.66	0.62	0.44	2.88	0.01	0.24	3.73
Nguyen et al 2023	1.28	0.47	0.35	2.21	0.01	0.25	3.88
Gan et al 2021c	4.70	0.46	3.80	5.60	0.00	0.25	3.89
Nguyen et al 2023	1.58	0.68	0.24	2.92	0.02	0.24	3.66
Nguyen et al 2023	3.20	0.61	2.00	4.40	0.00	0.24	3.74
Gan et al 2021b	3.50	0.91	1.71	5.29	0.00	0.22	3.36
Kakiouzi et al 2021	1.31	0.62	0.10	2.52	0.03	0.24	3.73
Li et al 2019	5.12	1.14	2.89	7.35	0.00	0.20	3.06
Li et al 2019	6.14	1.05	4.08	8.20	0.00	0.21	3.17
Li et al 2019	6.11	1.32	3.53	8.69	0.00	0.18	2.81
Calleja et al 2016	0.70	0.55	-0.38	1.78	0.21	0.25	3.80
Papadoulos et al 2017	-0.22	0.32	-0.84	0.40	0.49	0.26	4.00
Geral	2.29	0.39	1.53	3.06	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Rácio E/e' – casos vs. controlos

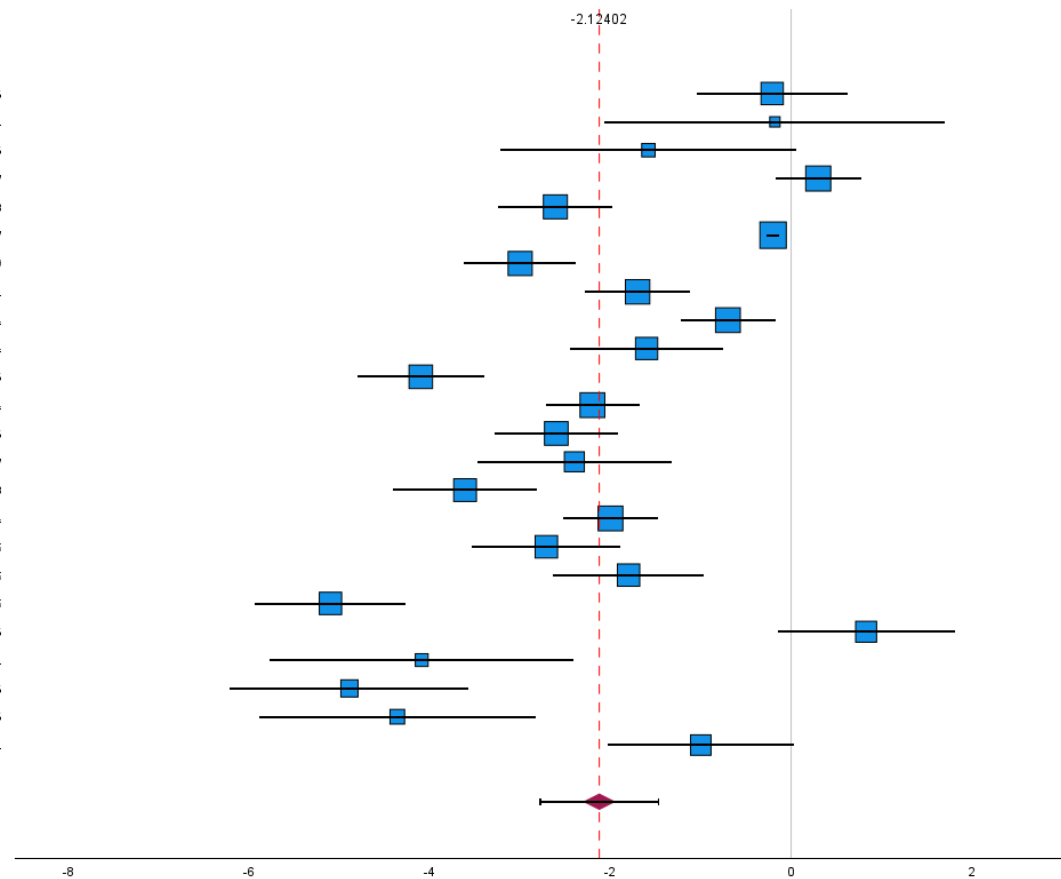
Gráfico de floresta



■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	-0.21	0.43	-1.05	0.63	0.62	0.38	4.25
Nguyen et al 2023	-0.18	0.96	-2.06	1.70	0.85	0.30	3.31
Nguyen et al 2023	-1.58	0.83	-3.21	0.05	0.06	0.32	3.55
Ivama et al 2021	0.30	0.24	-0.17	0.77	0.22	0.40	4.47
Ivama et al 2021	-2.61	0.32	-3.24	-1.98	0.00	0.40	4.38
Mehta et al 2023	-0.20	0.04	-0.27	-0.13	0.00	0.41	4.57
Gan et al 2021a	-3.00	0.32	-3.62	-2.38	0.00	0.40	4.39
Kadappu et al 2016	-1.70	0.30	-2.28	-1.12	0.00	0.40	4.41
Ivama et al 2021	-0.70	0.27	-1.22	-0.18	0.01	0.40	4.44
Unger et al 2016	-1.60	0.43	-2.45	-0.75	0.00	0.38	4.24
Gan et al 2021b	-4.10	0.36	-4.80	-3.40	0.00	0.39	4.35
Gan et al 2021a	-2.20	0.26	-2.72	-1.68	0.00	0.40	4.44
Li et al 2024	-2.60	0.35	-3.28	-1.92	0.00	0.39	4.35
Li et al 2024	-2.40	0.55	-3.47	-1.33	0.00	0.37	4.07
Nguyen et al 2023	-3.61	0.40	-4.40	-2.82	0.00	0.39	4.28
Gan et al 2021c	-2.00	0.27	-2.52	-1.48	0.00	0.40	4.44
Nguyen et al 2023	-2.71	0.42	-3.53	-1.89	0.00	0.38	4.26
Nguyen et al 2023	-1.80	0.42	-2.63	-0.97	0.00	0.38	4.26
Gan et al 2021b	-5.10	0.42	-5.93	-4.27	0.00	0.38	4.26
Kakiouzi et al 2021	0.83	0.50	-0.15	1.81	0.10	0.37	4.15
Li et al 2019	-4.09	0.86	-5.77	-2.41	0.00	0.32	3.51
Li et al 2019	-4.89	0.67	-6.21	-3.57	0.00	0.35	3.85
Li et al 2019	-4.36	0.78	-5.89	-2.83	0.00	0.33	3.65
Calleja et al 2016	-1.00	0.53	-2.03	0.03	0.06	0.37	4.11
Geral	-2.12	0.33	-2.78	-1.47	0.00		

Gráfico de floresta



Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Onda e' – casos vs. controlos

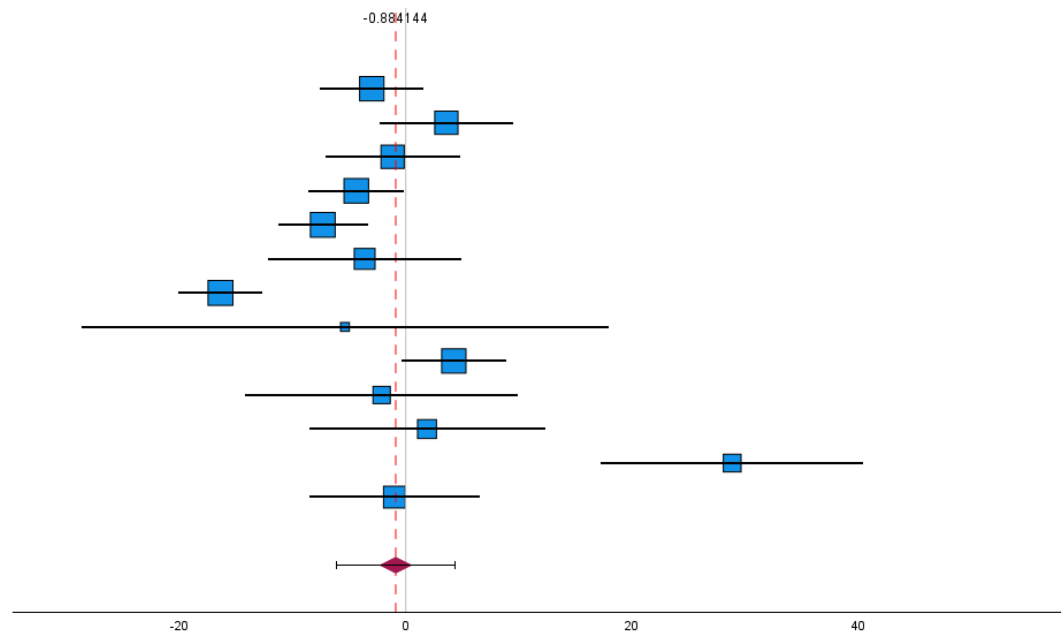
■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (t)
Li et al 2024	-3.00	2.33	-7.57	1.57	0.20	0.01	8.84
Nguyen et al 2023	3.59	3.03	-2.35	9.53	0.24	0.01	8.45
Nguyen et al 2023	-1.16	3.02	-7.09	4.77	0.70	0.01	8.45
Iwama et al 2021	-4.37	2.16	-8.60	-0.14	0.04	0.01	8.92
Li et al 2024	-7.33	2.02	-11.30	-3.36	0.00	0.01	8.99
Li et al 2024	-3.63	4.33	-12.12	4.86	0.40	0.01	7.59
Nguyen et al 2023	-16.37	1.89	-20.08	-12.66	0.00	0.01	9.04
Nguyen et al 2023	-5.37	11.89	-28.68	17.94	0.65	0.00	3.30
Nguyen et al 2023	4.25	2.36	-0.37	8.87	0.07	0.01	8.82
Li et al 2019	-2.13	6.15	-14.19	9.93	0.73	0.01	6.31
Li et al 2019	1.88	5.32	-8.55	12.31	0.72	0.01	6.89
Li et al 2019	28.85	5.92	17.24	40.46	0.00	0.01	6.47
Calleja et al 2016	-1.00	3.83	-8.51	6.51	0.79	0.01	7.93
Geral	-0.88	2.68	-6.13	4.36	0.74		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Onda E – casos vs. controlos

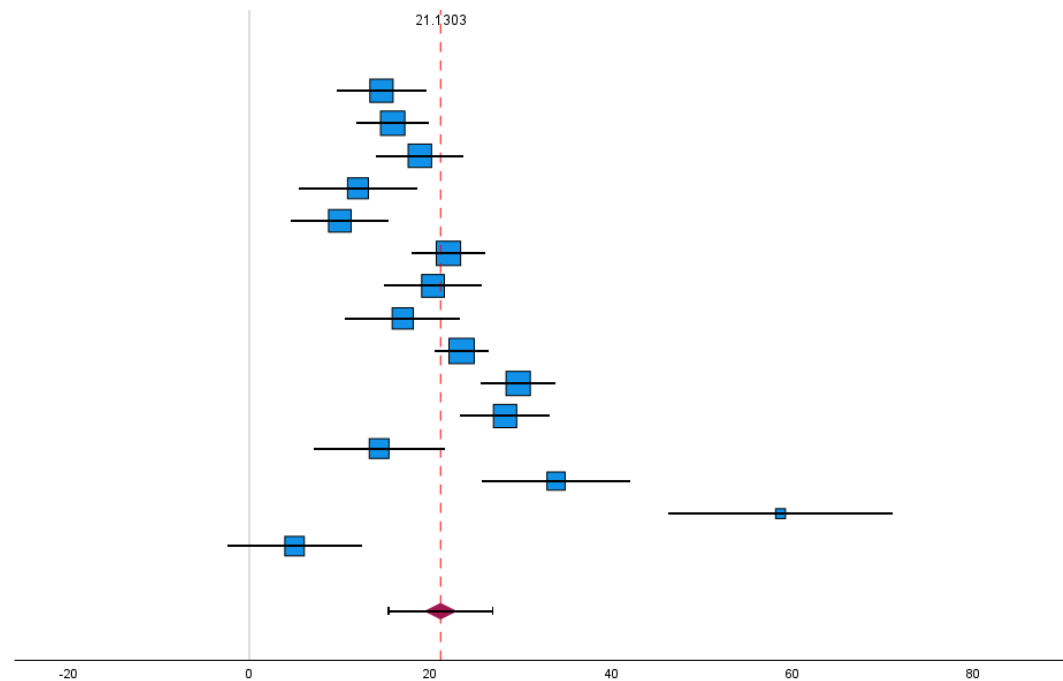
Gráfico de floresta



ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	14.60	2.55	9.60	19.60	0.00	0.01	6.85
Nguyen et al 2023	15.84	2.06	11.79	19.89	0.00	0.01	6.97
Nguyen et al 2023	18.84	2.45	14.04	23.64	0.00	0.01	6.87
Gan et al 2021a	12.00	3.35	5.44	18.56	0.00	0.01	6.60
Kadappu et al 2016	10.00	2.78	4.56	15.44	0.00	0.01	6.78
Gan et al 2021a	22.00	2.08	17.92	26.08	0.00	0.01	6.97
Li et al 2024	20.29	2.74	14.92	25.66	0.00	0.01	6.79
Li et al 2024	16.95	3.25	10.59	23.31	0.00	0.01	6.63
Nguyen et al 2023	23.45	1.55	20.41	26.49	0.00	0.01	7.08
Nguyen et al 2023	29.70	2.10	25.59	33.81	0.00	0.01	6.96
Nguyen et al 2023	28.25	2.53	23.29	33.21	0.00	0.01	6.85
Li et al 2019	14.34	3.70	7.08	21.60	0.00	0.01	6.48
Li et al 2019	33.88	4.16	25.72	42.04	0.00	0.01	6.31
Li et al 2019	58.68	6.32	46.29	71.07	0.00	0.01	5.41
Calleja et al 2016	5.00	3.78	-2.42	12.42	0.19	0.01	6.45
Geral	21.13	2.94	15.37	26.89	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Gráfico de floresta

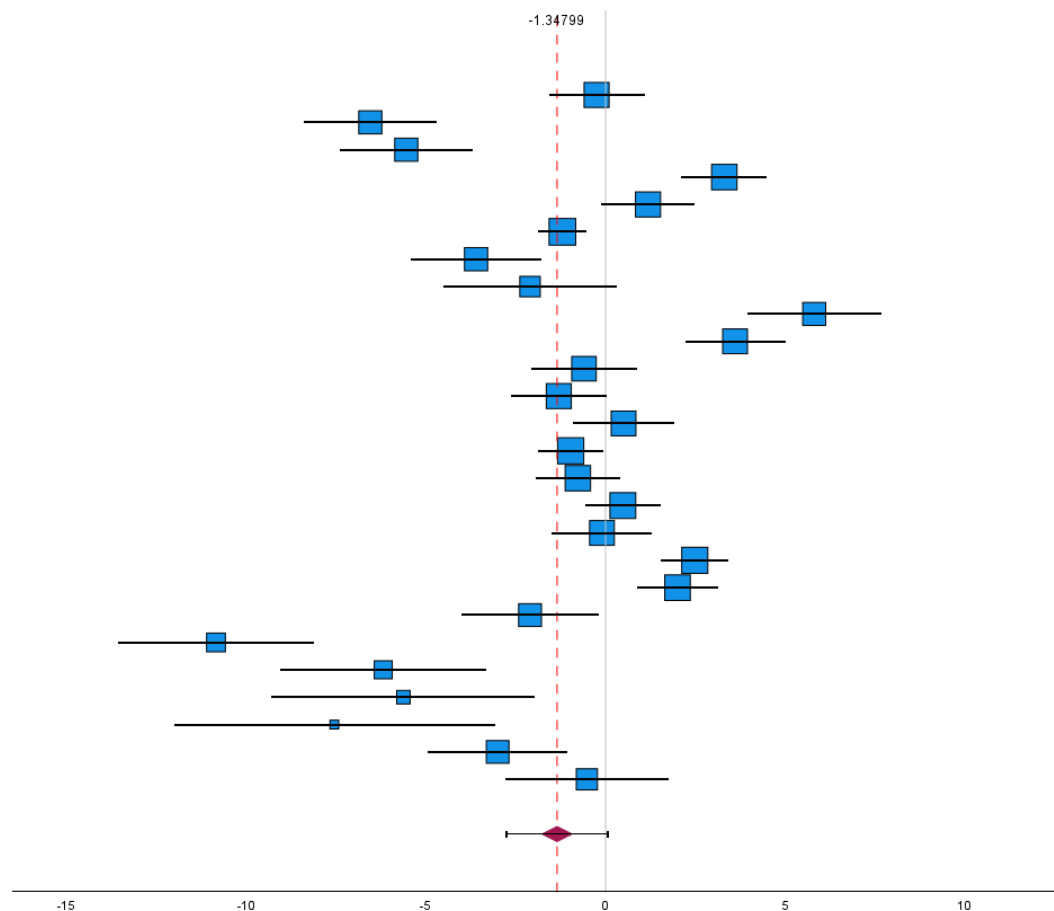


Onda A – casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	-0.25	0.68	-1.58	1.08	0.71	0.08	3.99
Nguyen et al 2023	-6.54	0.94	-8.38	-4.70	0.00	0.07	3.86
Nguyen et al 2023	-5.54	0.94	-7.38	-3.70	0.00	0.07	3.86
Ivama et al 2021	3.30	0.61	2.11	4.49	0.00	0.08	4.02
Ivama et al 2021	1.18	0.67	-0.12	2.48	0.08	0.08	3.99
Wang et al 2024	-1.20	0.34	-1.87	-0.53	0.00	0.08	4.10
Ivama et al 2021	-3.60	0.93	-5.42	-1.78	0.00	0.08	3.87
Gan et al 2021a	-2.10	1.23	-4.51	0.31	0.09	0.07	3.69
Kadappu et al 2016	5.80	0.95	3.94	7.66	0.00	0.07	3.86
Ivama et al 2021	3.60	0.71	2.21	4.99	0.00	0.08	3.97
Unger et al 2016	-0.60	0.75	-2.06	0.86	0.42	0.08	3.96
Gan et al 2021b	-1.30	0.67	-2.62	0.02	0.05	0.08	3.99
Gan et al 2021a	0.50	0.72	-0.90	1.90	0.49	0.08	3.97
Li et al 2024	-0.97	0.47	-1.88	-0.06	0.04	0.08	4.07
Li et al 2024	-0.77	0.60	-1.95	0.41	0.20	0.08	4.02
Nguyen et al 2023	0.48	0.53	-0.56	1.52	0.37	0.08	4.04
Gan et al 2021c	-0.10	0.71	-1.49	1.29	0.89	0.08	3.97
Nguyen et al 2023	2.48	0.48	1.53	3.43	0.00	0.08	4.06
Nguyen et al 2023	2.00	0.58	0.86	3.14	0.00	0.08	4.03
Gan et al 2021b	-2.10	0.97	-4.00	-0.20	0.03	0.07	3.84
Kakiouzi et al 2021	-10.83	1.40	-13.56	-8.10	0.00	0.07	3.58
Li et al 2019	-6.18	1.47	-9.05	-3.31	0.00	0.07	3.53
Li et al 2019	-5.62	1.87	-9.28	-1.96	0.00	0.06	3.23
Li et al 2019	-7.54	2.28	-12.00	-3.08	0.00	0.06	2.92
Calleja et al 2016	-3.00	0.99	-4.93	-1.07	0.00	0.07	3.84
Papadoulos et al 2017	-0.52	1.16	-2.79	1.75	0.65	0.07	3.74
Geral	-1.35	0.72	-2.76	0.06	0.06		

Gráfico de floresta



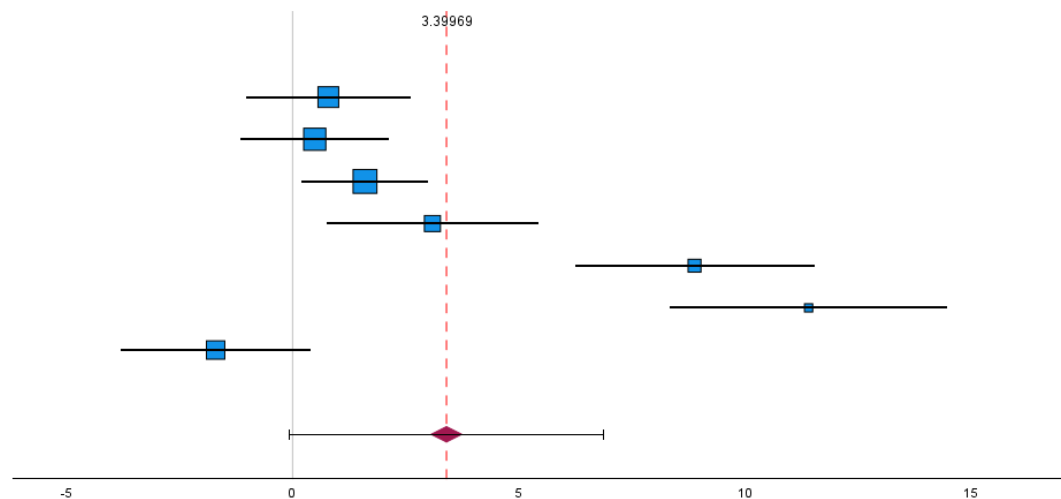
Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Fej. do VE – casos vs. controlos

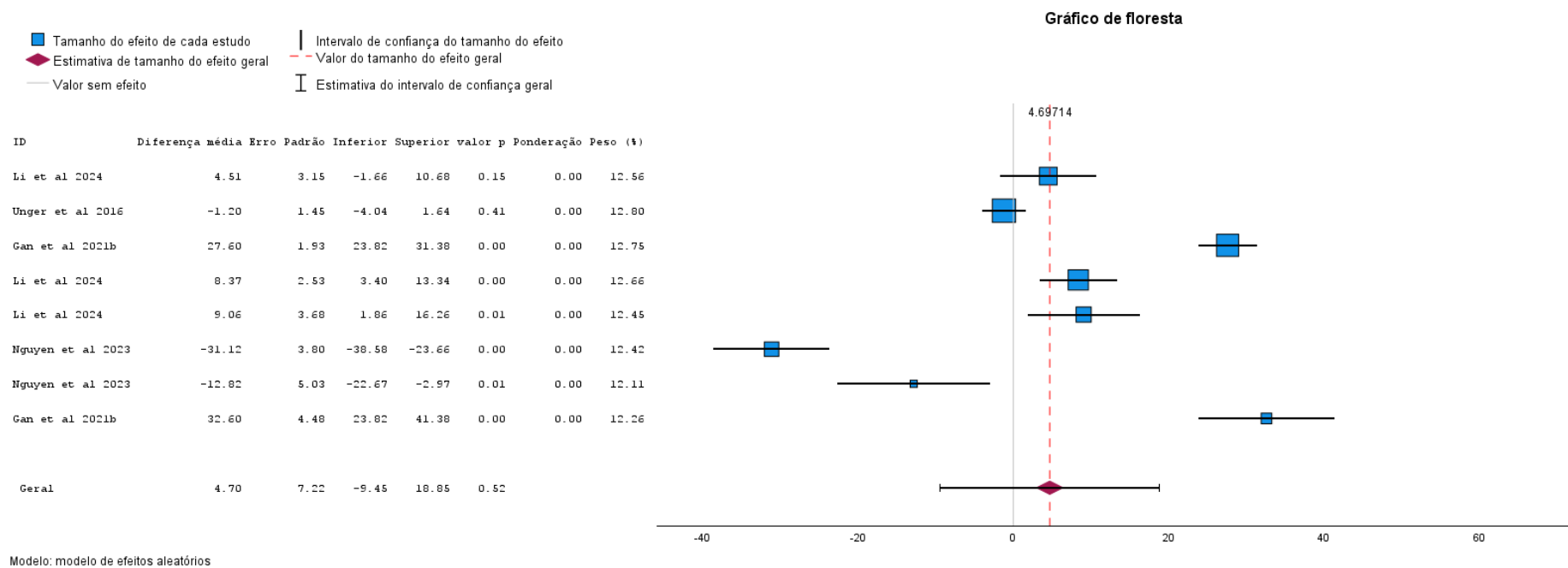
ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Nguyen et al 2023	0.79	0.93	-1.04	2.62	0.40	0.05	14.54
Nguyen et al 2023	0.49	0.84	-1.15	2.13	0.56	0.05	14.65
Nguyen et al 2023	1.60	0.71	0.20	3.00	0.03	0.05	14.79
Li et al 2019	3.09	1.19	0.75	5.43	0.01	0.05	14.18
Li et al 2019	8.88	1.35	6.23	11.53	0.00	0.04	13.93
Li et al 2019	11.40	1.56	8.34	14.46	0.00	0.04	13.56
Calleja et al 2016	-1.70	1.07	-3.80	0.40	0.11	0.05	14.36
Geral	3.40	1.77	-0.08	6.87	0.06		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Gráfico de floresta



Diâmetro telediastólico do VE – casos vs. controlos



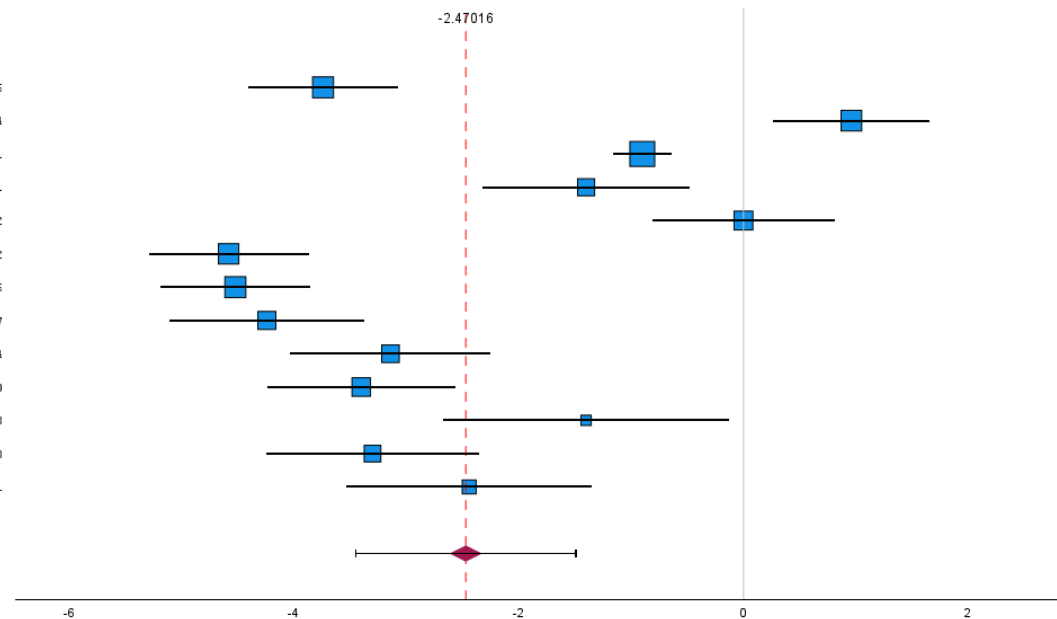
Volume telediastólico do VE – casos vs. controles

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	-3.74	0.34	-4.41	-3.07	0.00	0.31	7.86
Ivama et al 2021	0.96	0.35	0.27	1.65	0.01	0.31	7.84
Mehta et al 2023	-0.90	0.13	-1.16	-0.64	0.00	0.32	8.11
Unger et al 2016	-1.40	0.47	-2.32	-0.48	0.00	0.30	7.61
Gan et al 2021b	0.00	0.41	-0.81	0.81	1.00	0.31	7.72
Li et al 2024	-4.98	0.36	-5.29	-3.87	0.00	0.31	7.82
Li et al 2024	-4.52	0.34	-5.19	-3.85	0.00	0.31	7.86
Nguyen et al 2023	-4.24	0.44	-5.10	-3.38	0.00	0.31	7.67
Nguyen et al 2023	-3.14	0.46	-4.03	-2.25	0.00	0.31	7.64
Nguyen et al 2023	-3.40	0.43	-4.23	-2.57	0.00	0.31	7.70
Gan et al 2021b	-1.40	0.65	-2.67	-0.13	0.03	0.29	7.18
Calleja et al 2016	-3.30	0.48	-4.24	-2.36	0.00	0.30	7.58
Papadoulos et al 2017	-2.44	0.56	-3.53	-1.35	0.00	0.30	7.41
Geral	-2.47	0.50	-3.45	-1.49	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Gráfico de floresta

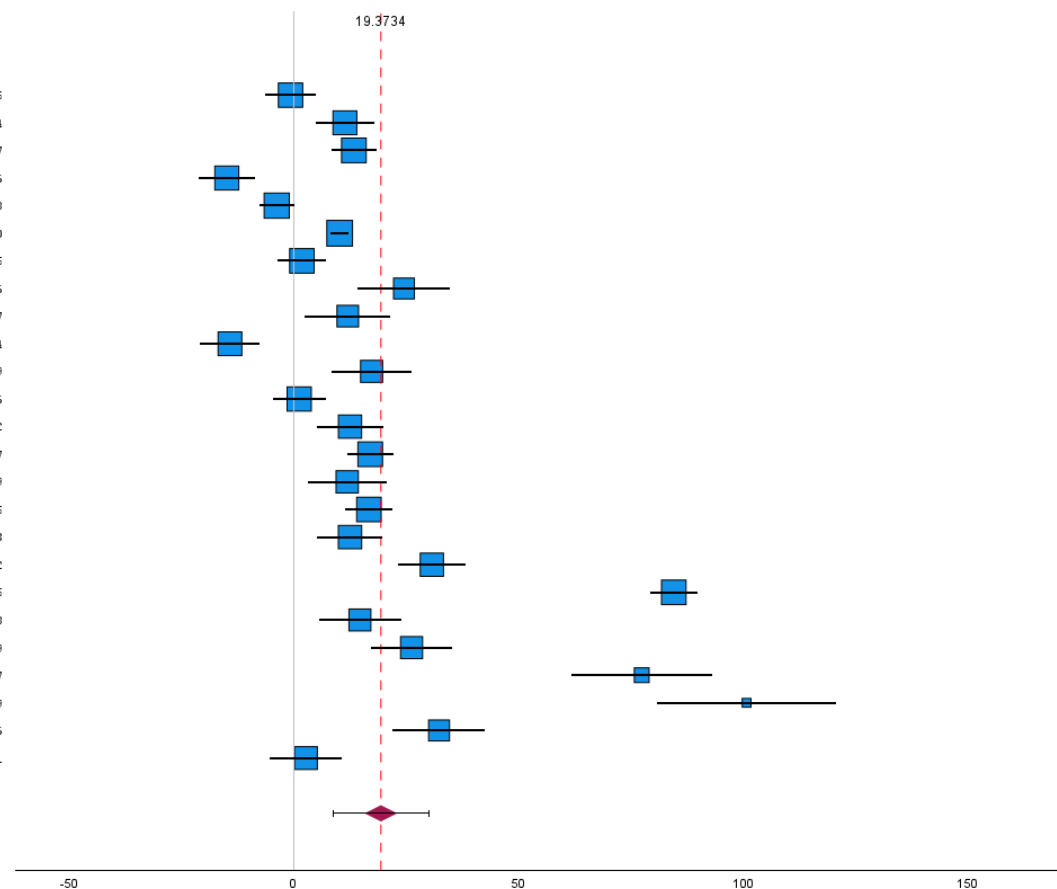


GLS do VE – casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

Gráfico de floresta

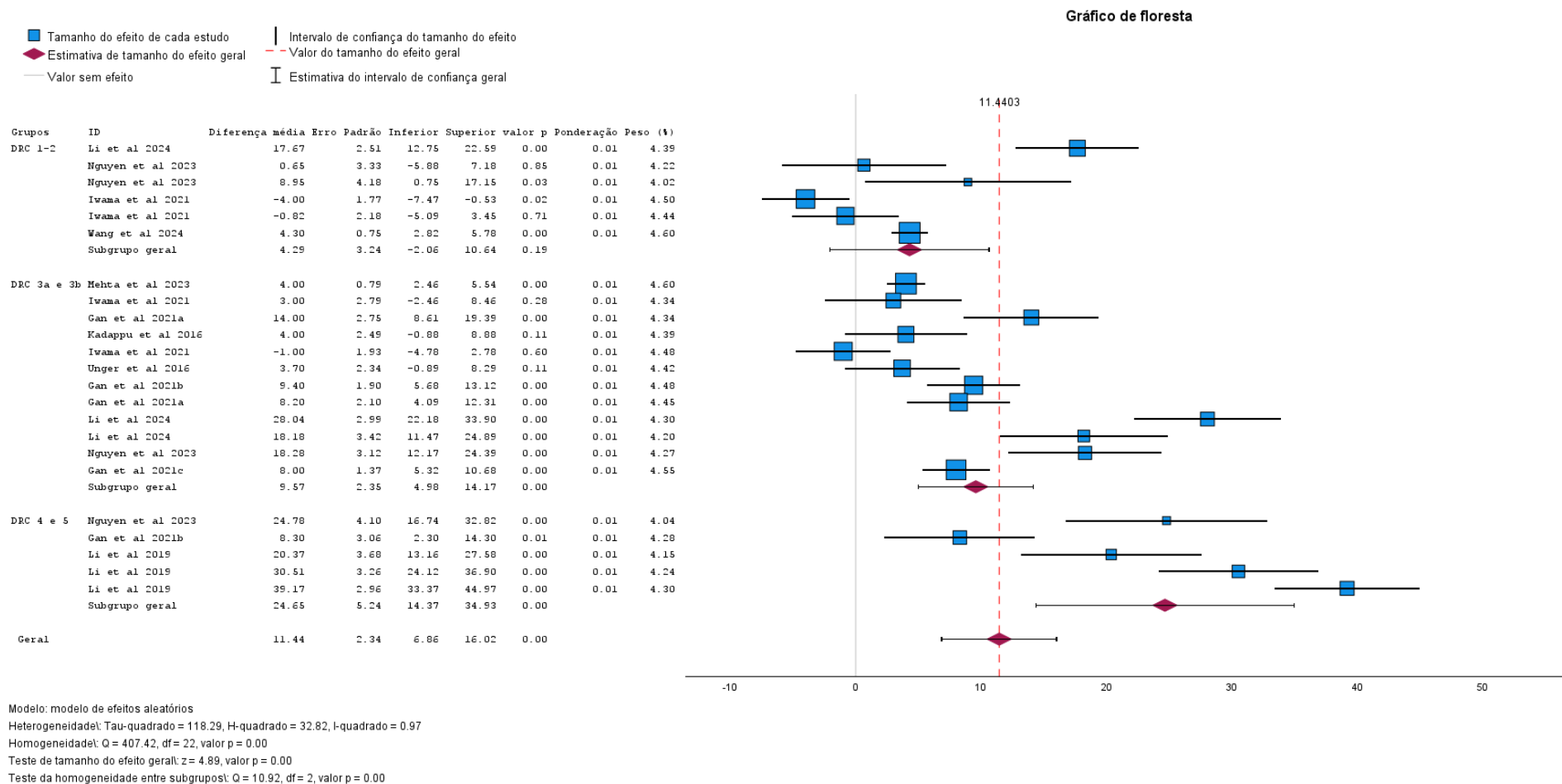
ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
Li et al 2024	-0.73	2.89	-6.40	4.94	0.80	0.00	4.06
Nguyen et al 2023	11.36	3.32	4.85	17.87	0.00	0.00	4.04
Nguyen et al 2023	13.36	2.58	8.30	18.42	0.00	0.00	4.07
Ivama et al 2021	-14.90	3.21	-21.20	-8.60	0.00	0.00	4.05
Ivama et al 2021	-3.80	1.97	-7.66	0.06	0.05	0.00	4.08
Wang et al 2024	10.20	1.03	8.18	12.22	0.00	0.00	4.10
Ivama et al 2021	1.80	2.73	-3.55	7.15	0.51	0.00	4.06
Gan et al 2021a	24.50	5.26	14.18	34.82	0.00	0.00	3.95
Kadappu et al 2016	12.00	4.86	2.48	21.52	0.01	0.00	3.97
Ivama et al 2021	-14.20	3.41	-20.89	-7.51	0.00	0.00	4.04
Unger et al 2016	17.30	4.59	8.30	26.30	0.00	0.00	3.99
Gan et al 2021b	1.20	3.00	-4.69	7.09	0.69	0.00	4.05
Gan et al 2021a	12.50	3.80	5.05	19.95	0.00	0.00	4.02
Li et al 2024	16.99	2.58	11.93	22.05	0.00	0.00	4.07
Li et al 2024	11.87	4.44	3.17	20.57	0.01	0.00	3.99
Nguyen et al 2023	16.70	2.72	11.37	22.03	0.00	0.00	4.06
Gan et al 2021c	12.50	3.72	5.22	19.78	0.00	0.00	4.03
Nguyen et al 2023	30.70	3.80	23.26	38.14	0.00	0.00	4.02
Nguyen et al 2023	84.50	2.68	79.25	89.75	0.00	0.00	4.06
Gan et al 2021b	14.70	4.64	5.60	23.80	0.00	0.00	3.98
Li et al 2019	26.19	4.59	17.19	35.19	0.00	0.00	3.99
Li et al 2019	77.37	8.03	61.62	93.12	0.00	0.00	3.77
Li et al 2019	100.70	10.21	80.70	120.70	0.00	0.00	3.59
Calleja et al 2016	32.30	5.24	22.04	42.56	0.00	0.00	3.95
Papadoulos et al 2017	2.70	4.12	-5.37	10.77	0.51	0.00	4.01
Geral	19.37	5.44	8.72	30.03	0.00		



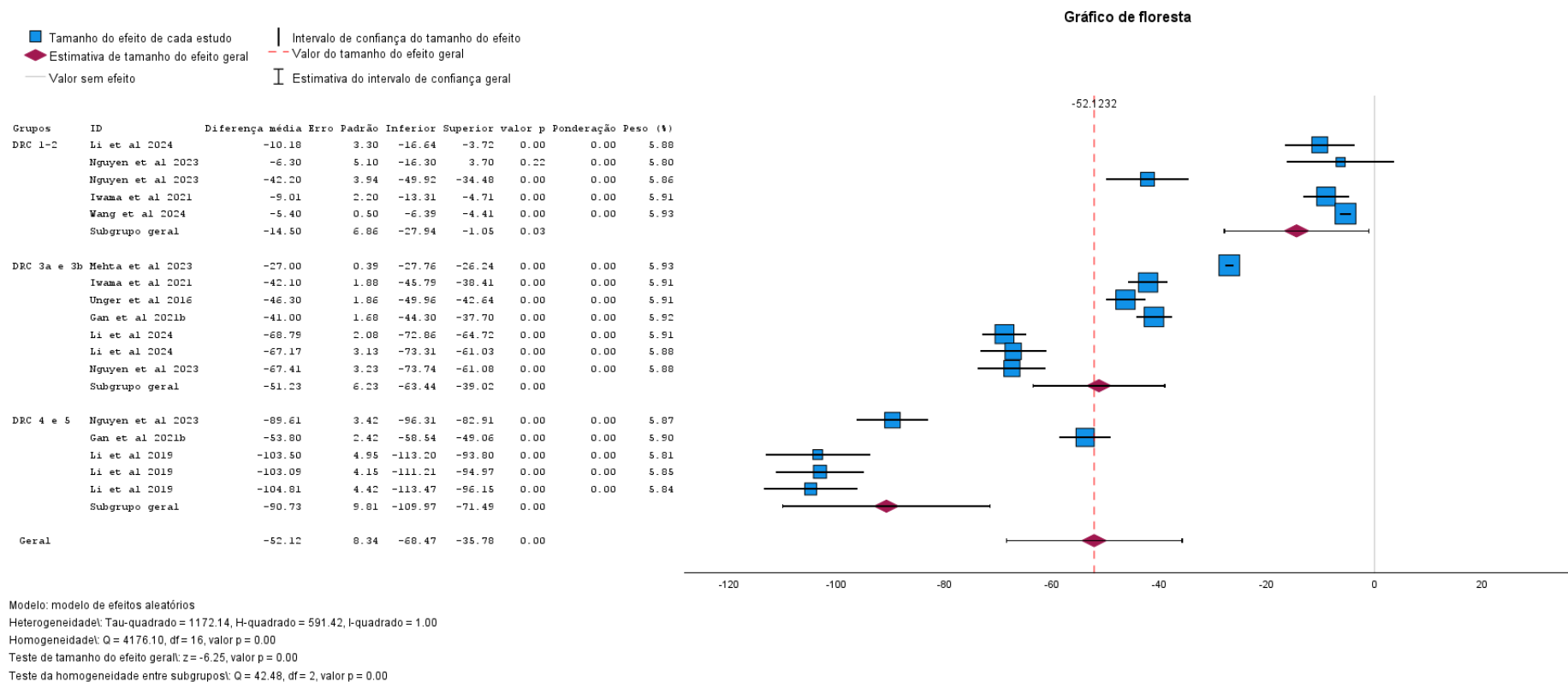
Modelo: modelo de efeitos aleatórios

imVE – casos vs. controlos

Anexo C: Meta-Análise por sub-grupos – gráficos de floresta



PAs casos vs. controlos



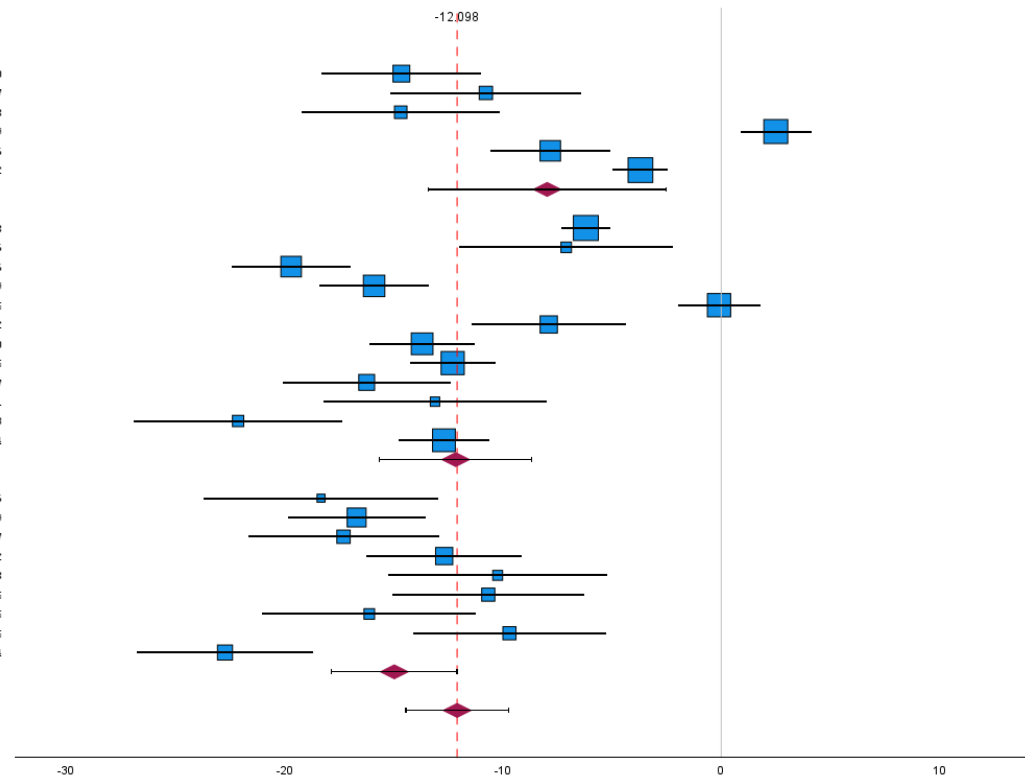
TFG casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	-14.65	1.86	-18.30	-11.00	0.00	0.03	3.70
	Nguyen et al 2023	-10.78	2.23	-15.15	-6.41	0.00	0.02	3.57
	Nguyen et al 2023	-14.68	2.31	-19.21	-10.15	0.00	0.02	3.53
	Iwama et al 2021	2.50	0.83	0.87	4.13	0.00	0.03	3.99
	Iwama et al 2021	-7.83	1.41	-10.59	-5.07	0.00	0.03	3.85
	Wang et al 2024	-3.70	0.64	-4.96	-2.44	0.00	0.03	4.02
	Subgrupo geral	-7.97	2.78	-13.41	-2.53	0.00		
DRC 3a e 3b	Mehta et al 2023	-6.20	0.57	-7.31	-5.09	0.00	0.03	4.03
	Iwama et al 2021	-7.10	2.50	-12.01	-2.19	0.00	0.02	3.45
	Gan et al 2021a	-19.70	1.40	-22.44	-16.96	0.00	0.03	3.85
	Kadappu et al 2016	-15.90	1.27	-18.39	-13.41	0.00	0.03	3.89
	Iwama et al 2021	-0.10	0.96	-1.99	1.79	0.92	0.03	3.96
	Unger et al 2016	-7.90	1.81	-11.45	-4.35	0.00	0.03	3.72
	Gan et al 2021b	-13.70	1.23	-16.12	-11.28	0.00	0.03	3.90
	Gan et al 2021a	-12.30	0.99	-14.24	-10.36	0.00	0.03	3.96
	Li et al 2024	-16.24	1.96	-20.09	-12.39	0.00	0.03	3.67
	Li et al 2024	-13.11	2.61	-18.23	-7.99	0.00	0.02	3.41
	Nguyen et al 2023	-22.13	2.43	-26.90	-17.36	0.00	0.02	3.48
	Gan et al 2021c	-12.70	1.06	-14.78	-10.62	0.00	0.03	3.94
	Subgrupo geral	-12.16	1.78	-15.65	-8.67	0.00		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	-18.33	2.74	-23.71	-12.95	0.00	0.02	3.35
	Nguyen et al 2023	-16.70	1.61	-19.86	-13.54	0.00	0.03	3.79
	Gan et al 2021b	-17.30	2.23	-21.67	-12.93	0.00	0.02	3.57
	Kakliouzi et al 2021	-12.69	1.82	-16.25	-9.13	0.00	0.03	3.72
	Li et al 2019	-10.24	2.57	-15.27	-5.21	0.00	0.02	3.43
	Li et al 2019	-10.67	2.25	-15.08	-6.26	0.00	0.02	3.56
	Li et al 2019	-16.12	2.50	-21.02	-11.22	0.00	0.02	3.46
	Calleja et al 2016	-9.70	2.25	-14.11	-5.29	0.00	0.02	3.56
	Papadoulos et al 2017	-22.73	2.05	-26.75	-18.71	0.00	0.03	3.64
	Subgrupo geral	-14.97	1.47	-17.85	-12.10	0.00		
Geral		-12.10	1.20	-14.45	-9.75	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios
 Heterogeneidade: Tau-quadrado = 35.41, H-quadrado = 20.74, I-quadrado = 0.95
 Homogeneidade: Q = 657.82, df = 26, valor p = 0.00
 Teste de tamanho do efeito geral: z = -10.08, valor p = 0.00
 Teste da homogeneidade entre subgrupos: Q = 5.31, df = 2, valor p = 0.07

Gráfico de floresta

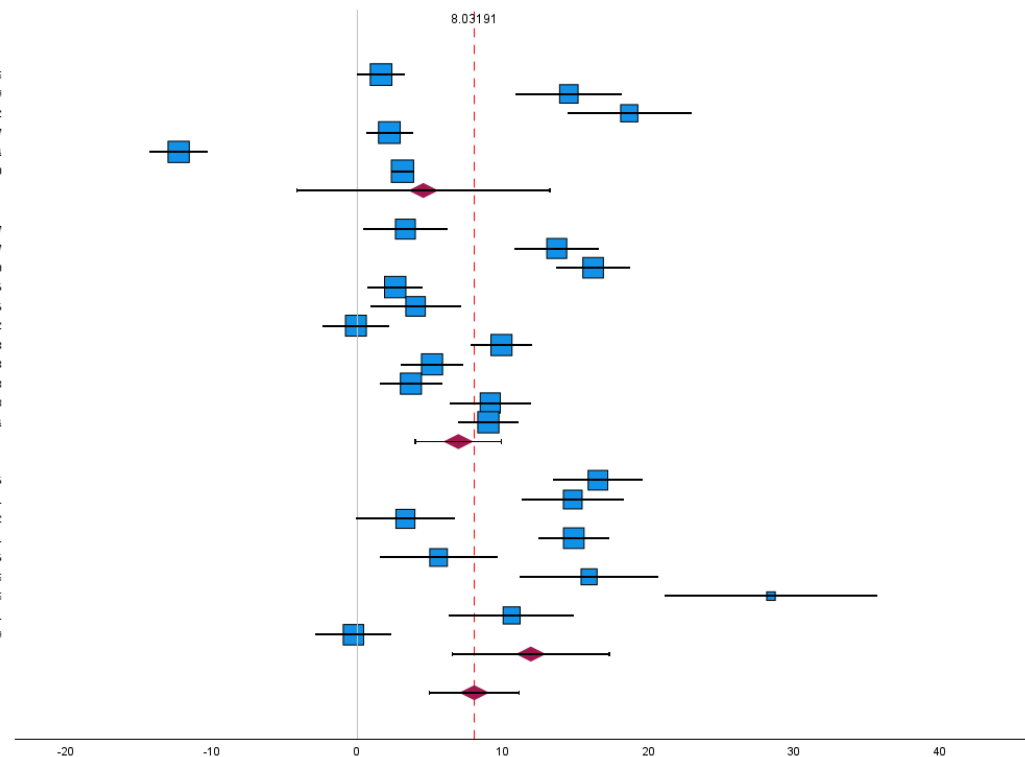


SAEr casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	1.63	0.85	-0.04	3.30	0.06	0.02	3.96
	Nguyen et al 2023	14.53	1.87	10.87	18.19	0.00	0.02	3.79
	Nguyen et al 2023	18.68	2.17	14.42	22.94	0.00	0.02	3.72
	Iwama et al 2021	2.20	0.82	0.60	3.80	0.01	0.02	3.97
	Iwama et al 2021	-12.28	1.03	-14.30	-10.26	0.00	0.02	3.94
	Wang et al 2024	3.10	0.41	2.31	3.89	0.00	0.02	4.00
	Subgrupo geral	4.53	4.43	-4.16	13.23	0.31		
DRC 3a e 3b	Iwama et al 2021	3.30	1.49	0.38	6.22	0.03	0.02	3.87
	Gan et al 2021a	13.70	1.47	10.81	16.59	0.00	0.02	3.87
	Kadappu et al 2016	16.20	1.29	13.67	18.73	0.00	0.02	3.90
	Iwama et al 2021	2.60	0.97	0.69	4.51	0.01	0.02	3.95
	Unger et al 2016	4.00	1.59	0.88	7.12	0.01	0.02	3.85
	Gan et al 2021b	-0.10	1.17	-2.38	2.18	0.93	0.02	3.92
	Gan et al 2021a	9.90	1.08	7.78	12.02	0.00	0.02	3.93
	Li et al 2024	5.13	1.08	3.01	7.25	0.00	0.02	3.93
	Li et al 2024	3.68	1.10	1.53	5.83	0.00	0.02	3.93
	Nguyen et al 2023	9.13	1.43	6.33	11.93	0.00	0.02	3.88
	Gan et al 2021c	9.00	1.06	6.93	11.07	0.00	0.02	3.94
	Subgrupo geral	6.94	1.51	3.97	9.91	0.00		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	16.53	1.58	13.44	19.62	0.00	0.02	3.85
	Nguyen et al 2023	14.80	1.80	11.27	18.33	0.00	0.02	3.81
	Gan et al 2021b	3.30	1.74	-0.11	6.71	0.06	0.02	3.82
	Kakriouzi et al 2021	14.87	1.26	12.41	17.33	0.00	0.02	3.91
	Li et al 2019	5.58	2.07	1.52	9.64	0.01	0.02	3.75
	Li et al 2019	15.92	2.42	11.18	20.66	0.00	0.01	3.66
	Li et al 2019	28.42	3.75	21.08	35.76	0.00	0.01	3.26
	Calleja et al 2016	10.60	2.20	6.29	14.91	0.00	0.02	3.71
	Papadoulos et al 2017	-0.27	1.33	-2.88	2.34	0.84	0.02	3.89
	Subgrupo geral	11.92	2.75	6.53	17.31	0.00		
Geral		8.03	1.56	4.97	11.09	0.00		

Gráfico de floresta



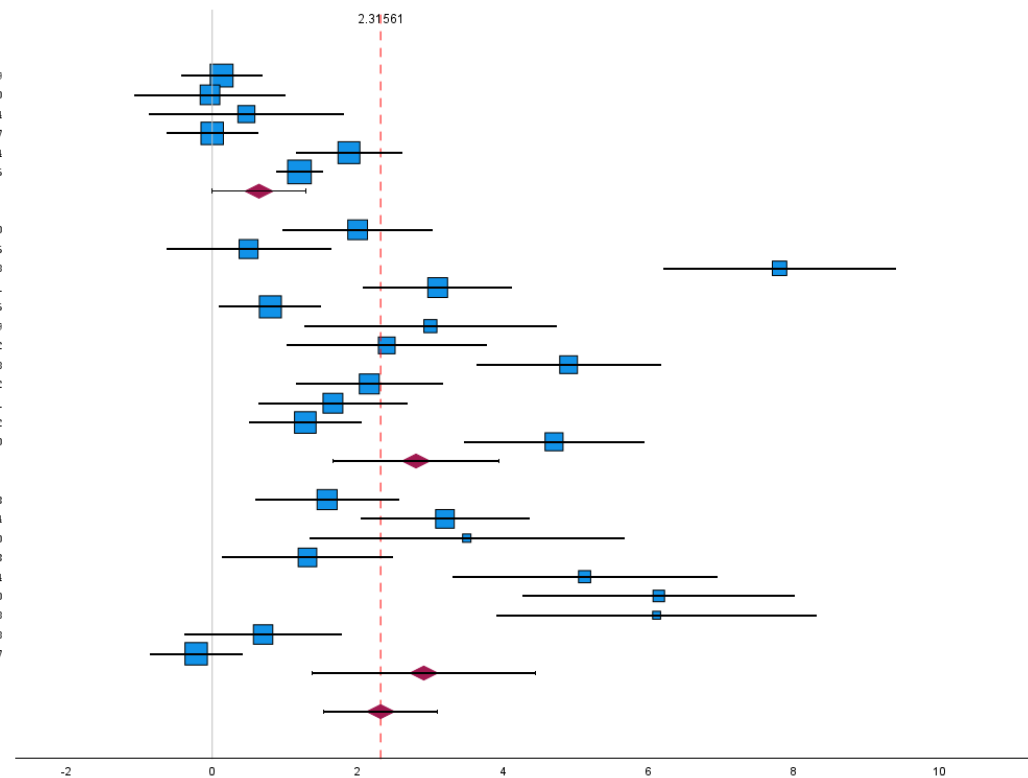
Modelo: modelo de efeitos aleatórios
 Heterogeneidade: Tau-quadrado = 60.83, H-quadrado = 46.24, I-quadrado = 0.98
 Homogeneidade: Q = 804.75, df = 25, valor p = 0.00
 Teste de tamanho do efeito geral: z = 5.14, valor p = 0.00
 Teste da homogeneidade entre subgrupos: Q = 3.10, df = 2, valor p = 0.21

vAEi casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

Gráfico de floresta

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	0.13	0.28	-0.43	0.69	0.65	0.25	3.99
	Nguyen et al 2023	-0.03	0.53	-1.07	1.01	0.96	0.24	3.80
	Nguyen et al 2023	0.47	0.68	-0.87	1.81	0.49	0.23	3.64
	Iwama et al 2021	0.00	0.32	-0.63	0.63	1.00	0.25	3.97
	Iwama et al 2021	1.88	0.37	1.15	2.61	0.00	0.25	3.94
	Wang et al 2024	1.20	0.17	0.87	1.53	0.00	0.25	4.05
	Subgrupo geral	0.64	0.33	-0.00	1.29	0.05		
DRC 3a e 3b	Mehta et al 2023	2.00	0.53	0.96	3.04	0.00	0.24	3.80
	Iwama et al 2021	0.50	0.58	-0.63	1.63	0.39	0.24	3.75
	Gan et al 2021a	7.80	0.82	6.20	9.40	0.00	0.22	3.48
	Kadappu et al 2016	3.10	0.52	2.07	4.13	0.00	0.24	3.81
	Iwama et al 2021	0.80	0.36	0.10	1.50	0.03	0.25	3.95
	Unger et al 2016	3.00	0.89	1.26	4.74	0.00	0.21	3.39
	Gan et al 2021b	2.40	0.70	1.03	3.77	0.00	0.23	3.62
	Gan et al 2021a	4.90	0.65	3.63	6.17	0.00	0.23	3.68
	Li et al 2024	2.16	0.51	1.15	3.17	0.00	0.24	3.82
	Li et al 2024	1.66	0.52	0.64	2.68	0.00	0.24	3.81
	Nguyen et al 2023	1.28	0.40	0.50	2.06	0.00	0.25	3.92
	Gan et al 2021c	4.70	0.63	3.46	5.94	0.00	0.23	3.70
	Subgrupo geral	2.80	0.58	1.66	3.94	0.00		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	1.58	0.50	0.59	2.57	0.00	0.24	3.83
	Nguyen et al 2023	3.20	0.59	2.04	4.36	0.00	0.24	3.74
	Gan et al 2021b	3.50	1.11	1.33	5.67	0.00	0.20	3.10
	Kakriouzi et al 2021	1.31	0.60	0.14	2.48	0.03	0.23	3.73
	Li et al 2019	5.12	0.93	3.30	6.94	0.00	0.21	3.34
	Li et al 2019	6.14	0.96	4.26	8.02	0.00	0.21	3.30
	Li et al 2019	6.11	1.12	3.91	8.31	0.00	0.19	3.08
	Calleja et al 2016	0.70	0.55	-0.38	1.78	0.20	0.24	3.78
	Papadoulos et al 2017	-0.22	0.33	-0.86	0.42	0.50	0.25	3.97
	Subgrupo geral	2.91	0.79	1.37	4.45	0.00		
Geral		2.32	0.40	1.53	3.10	0.00		



Modelo: modelo de efeitos aleatórios
 Heterogeneidade: Tau-quadrado = 3.90, I-quadrado = 0.95
 Homogeneidade: Q = 291.01, df = 26, valor p = 0.00
 Teste de tamanho do efeito geral: z = 5.81, valor p = 0.00
 Teste da homogeneidade entre subgrupos: Q = 14.74, df = 2, valor p = 0.00

Rácio E/e' casos vs. controlos

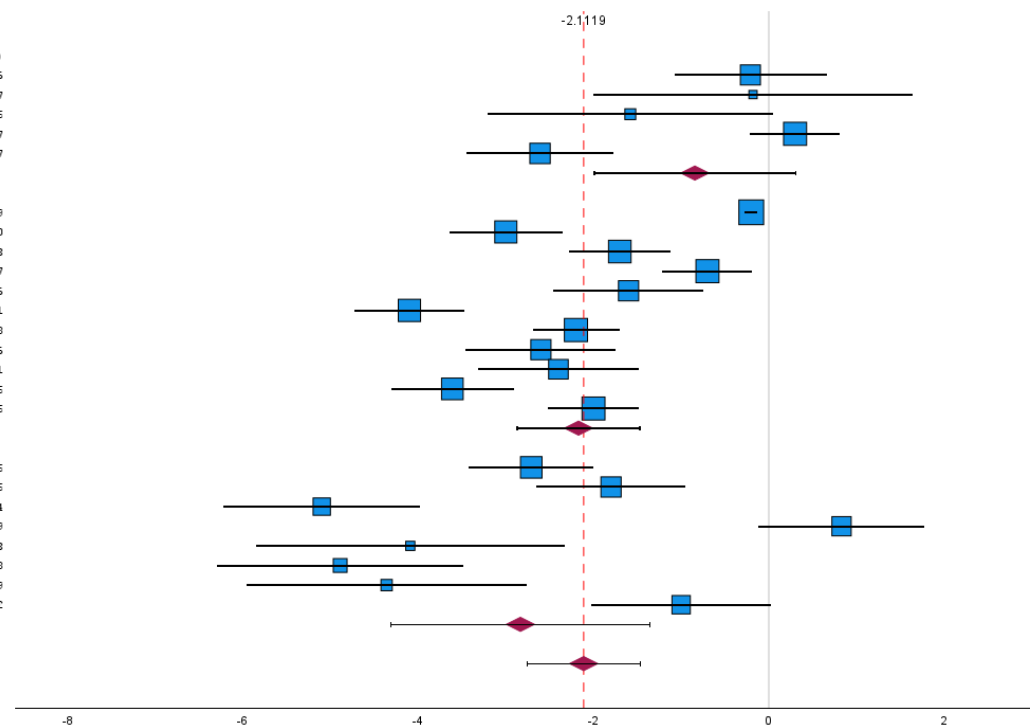
■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito

| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	-0.21	0.44	-1.08	0.66	0.64	0.39	4.25
	Nguyen et al 2023	-0.18	0.93	-2.01	1.65	0.85	0.31	3.37
	Nguyen et al 2023	-1.58	0.83	-3.21	0.05	0.06	0.33	3.56
	Iwama et al 2021	0.30	0.26	-0.21	0.81	0.25	0.41	4.47
	Iwama et al 2021	-2.61	0.43	-3.45	-1.77	0.00	0.39	4.27
	Subgrupo geral	-0.04	0.59	-1.99	0.30	0.15		
DRC 3a e 3b	Mehta et al 2023	-0.20	0.04	-0.27	-0.13	0.00	0.42	4.59
	Gan et al 2021a	-3.00	0.33	-3.64	-2.36	0.00	0.40	4.40
	Kadappu et al 2016	-1.70	0.30	-2.28	-1.12	0.00	0.41	4.43
	Iwama et al 2021	-0.70	0.26	-1.21	-0.19	0.01	0.41	4.47
	Unger et al 2016	-1.60	0.44	-2.46	-0.74	0.00	0.39	4.25
	Gan et al 2021b	-4.10	0.32	-4.72	-3.48	0.00	0.40	4.41
	Gan et al 2021a	-2.20	0.25	-2.69	-1.71	0.00	0.41	4.48
	Li et al 2024	-2.60	0.44	-3.46	-1.74	0.00	0.39	4.25
	Li et al 2024	-2.40	0.47	-3.32	-1.48	0.00	0.39	4.21
	Nguyen et al 2023	-3.61	0.36	-4.31	-2.91	0.00	0.40	4.36
	Gan et al 2021c	-2.00	0.27	-2.52	-1.48	0.00	0.41	4.46
	Subgrupo geral	-2.17	0.36	-2.87	-1.47	0.00		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	-2.71	0.36	-3.42	-2.00	0.00	0.40	4.36
	Nguyen et al 2023	-1.80	0.43	-2.65	-0.95	0.00	0.39	4.26
	Gan et al 2021b	-5.10	0.57	-6.22	-3.98	0.00	0.37	4.04
	Kakionuzi et al 2021	0.83	0.48	-0.12	1.78	0.09	0.38	4.19
	Li et al 2019	-4.09	0.90	-5.85	-2.33	0.00	0.31	3.43
	Li et al 2019	-4.89	0.72	-6.30	-3.48	0.00	0.35	3.78
	Li et al 2019	-4.36	0.81	-5.96	-2.76	0.00	0.33	3.59
	Calleja et al 2016	-1.00	0.53	-2.03	0.03	0.06	0.38	4.12
	Subgrupo geral	-2.83	0.75	-4.31	-1.36	0.00		
Geral		-2.11	0.33	-2.76	-1.46	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios
 Heterogeneidade: Tau-quadrado = 2.38, H-quadrado = 29.97, I-quadrado = 0.97
 Homogeneidade: Q = 701.21, df = 23, valor p = 0.00
 Teste de tamanho do efeito geral: z = -6.39, valor p = 0.00
 Teste da homogeneidade entre subgrupos: Q = 5.33, df = 2, valor p = 0.07

Gráfico de floresta



Onda e' casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
I Estimativa do intervalo de confiança geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	-3.00	2.34	-7.59	1.59	0.20	0.01	8.55
	Nguyen et al 2023	3.59	3.26	-2.81	9.99	0.27	0.01	8.06
	Nguyen et al 2023	-1.16	3.05	-7.15	4.83	0.70	0.01	8.18
	Iwama et al 2021	-4.37	2.39	-9.05	0.31	0.07	0.01	8.53
	Subgrupo geral	-1.82	1.53	-4.83	1.18	0.23		
DRC 3a e 3b	Li et al 2024	-7.33	2.03	-11.31	-3.35	0.00	0.01	8.69
	Li et al 2024	-3.63	3.80	-11.07	3.81	0.34	0.01	7.73
	Nguyen et al 2023	-16.37	2.33	-20.94	-11.80	0.00	0.01	8.55
	Subgrupo geral	-9.44	3.74	-16.77	-2.12	0.01		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	-5.37	8.13	-21.30	10.56	0.51	0.01	4.99
	Nguyen et al 2023	4.25	2.52	-0.69	9.19	0.09	0.01	8.46
	Li et al 2019	-2.13	5.26	-12.44	8.18	0.69	0.01	6.77
	Li et al 2019	1.88	4.97	-7.87	11.63	0.71	0.01	6.97
	Li et al 2019	28.85	5.29	18.47	39.23	0.00	0.01	6.75
	Calleja et al 2016	-1.00	3.71	-8.27	6.27	0.79	0.01	7.79
	Subgrupo geral	4.63	4.90	-4.97	14.23	0.34		
Geral		-0.80	2.69	-6.08	4.47	0.77		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

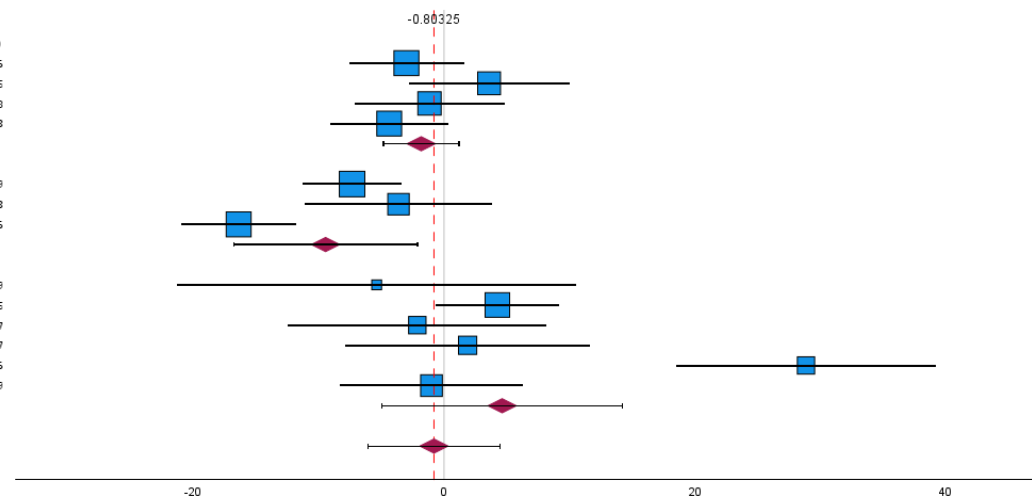
Heterogeneidade: Tau-quadrado = 79.33, H-quadrado = 9.33, I-quadrado = 0.89

Homogeneidade: Q = 87.95, df = 12, valor p = 0.00

Teste de tamanho do efeito geral: z = -0.30, valor p = 0.77

Teste da homogeneidade entre subgrupos: Q = 5.75, df = 2, valor p = 0.06

Gráfico de floresta



Onda E casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	56.18	8.22	40.07	72.29	0.00	0.01	7.02
	Nguyen et al 2023	65.50	10.19	45.52	85.48	0.00	0.01	5.65
	Nguyen et al 2023	64.50	10.18	44.56	84.44	0.00	0.01	5.66
	Subgrupo geral	61.17	5.42	50.55	71.78	0.00		
DRC 3a e 3b	Gan et al 2021a	60.00	8.12	44.08	75.92	0.00	0.01	7.09
	Kadappu et al 2016	61.00	8.05	45.23	76.77	0.00	0.01	7.15
	Gan et al 2021a	80.00	7.91	64.51	95.49	0.00	0.01	7.26
	Li et al 2024	54.75	8.18	38.71	70.79	0.00	0.01	7.05
	Li et al 2024	57.73	8.27	41.53	73.93	0.00	0.01	6.98
	Nguyen et al 2023	77.50	8.29	61.26	93.74	0.00	0.01	6.97
	Subgrupo geral	65.22	4.42	56.57	73.88	0.00		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	79.75	8.31	63.46	96.04	0.00	0.01	6.95
	Nguyen et al 2023	83.00	7.37	68.55	97.45	0.00	0.01	7.69
	Li et al 2019	56.13	10.20	36.13	76.13	0.00	0.01	5.64
	Li et al 2019	70.61	10.19	50.64	90.58	0.00	0.01	5.65
	Li et al 2019	86.39	10.19	66.41	106.37	0.00	0.01	5.65
	Calleja et al 2016	47.00	7.50	32.29	61.71	0.00	0.01	7.59
	Subgrupo geral	70.37	6.68	57.28	83.45	0.00		
Geral		66.54	3.25	60.18	72.90	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios

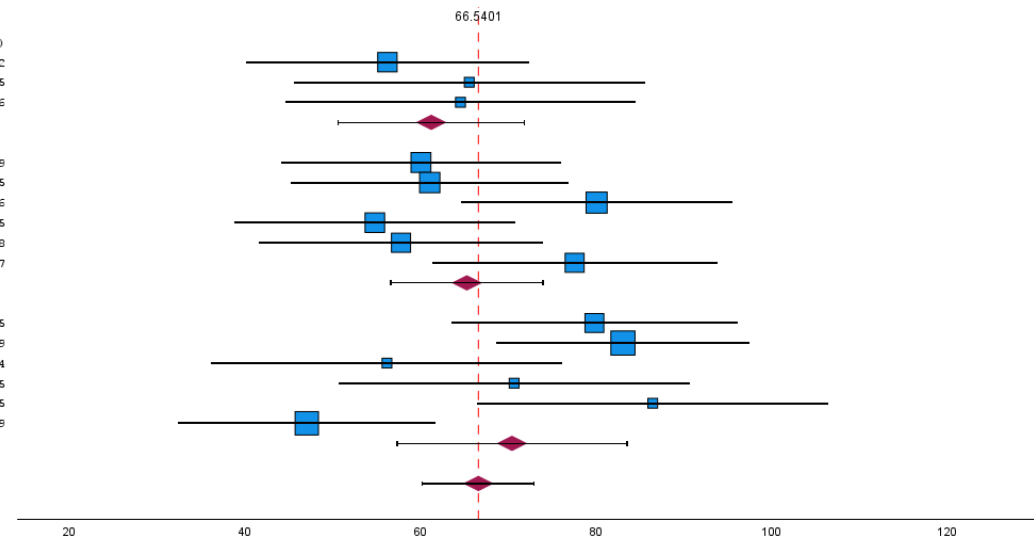
Heterogeneidade: Tau-quadrado = 82.56, H-quadrado = 2.12, I-quadrado = 0.53

Homogeneidade: Q = 29.90, df = 14, valor p = 0.01

Teste de tamanho do efeito geral: z = 20.50, valor p = 0.00

Teste da homogeneidade entre subgrupos: Q = 1.15, df = 2, valor p = 0.56

Gráfico de floresta



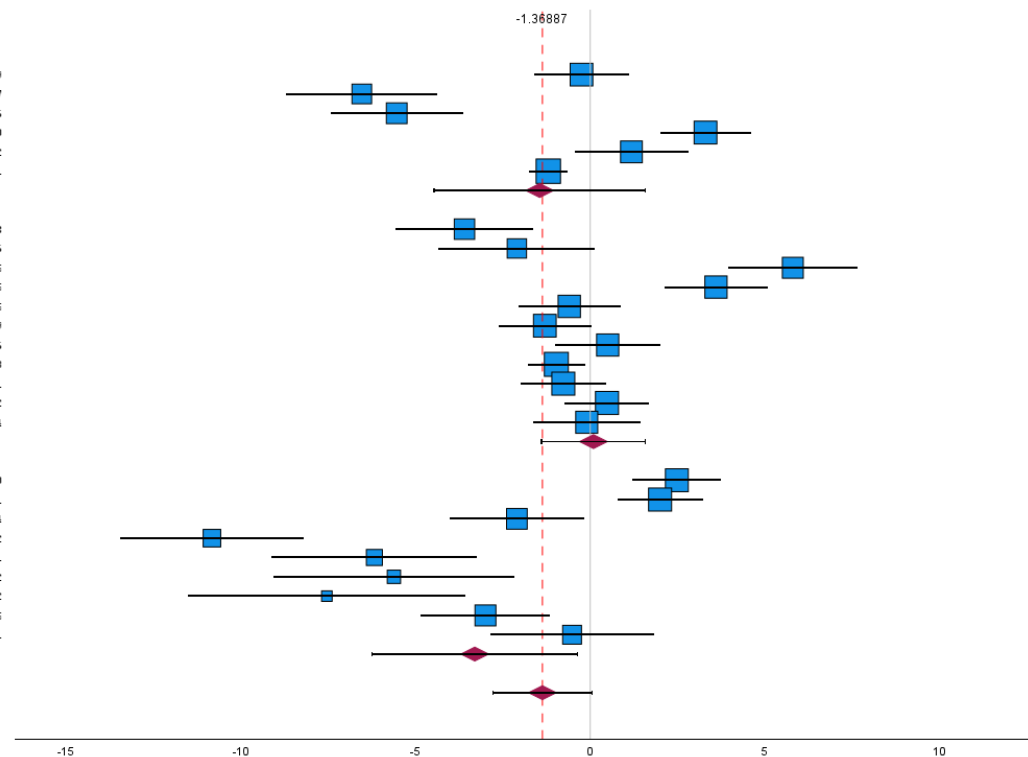
Onda A casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	-0.25	0.69	-1.60	1.10	0.72	0.08	3.99
	Nguyen et al 2023	-6.54	1.11	-8.71	-4.37	0.00	0.07	3.77
	Nguyen et al 2023	-5.54	0.97	-7.44	-3.64	0.00	0.07	3.85
	Iwama et al 2021	3.30	0.67	2.00	4.60	0.00	0.08	4.00
	Iwama et al 2021	1.18	0.83	-0.44	2.80	0.15	0.08	3.92
	Wang et al 2024	-1.20	0.28	-1.76	-0.64	0.00	0.08	4.11
	Subgrupo geral	-1.45	1.54	-4.47	1.58	0.35		
DRC 3a e 3b	Iwama et al 2021	-3.60	1.01	-5.57	-1.63	0.00	0.07	3.83
	Gan et al 2021a	-2.10	1.14	-4.34	0.14	0.07	0.07	3.75
	Kadappu et al 2016	5.80	0.95	3.95	7.65	0.00	0.07	3.86
	Iwama et al 2021	3.60	0.76	2.12	5.08	0.00	0.08	3.96
	Unger et al 2016	-0.60	0.75	-2.06	0.86	0.42	0.08	3.96
	Gan et al 2021b	-1.30	0.68	-2.63	0.03	0.06	0.08	3.99
	Gan et al 2021a	0.50	0.77	-1.01	2.01	0.52	0.08	3.95
	Li et al 2024	-0.97	0.42	-1.79	-0.15	0.02	0.08	4.08
	Li et al 2024	-0.77	0.63	-2.00	0.46	0.22	0.08	4.01
	Nguyen et al 2023	0.48	0.62	-0.73	1.69	0.44	0.08	4.02
	Gan et al 2021c	-0.10	0.79	-1.64	1.44	0.90	0.08	3.94
	Subgrupo geral	0.05	0.76	-1.40	1.58	0.90		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	2.48	0.65	1.21	3.75	0.00	0.08	4.00
	Nguyen et al 2023	2.00	0.62	0.78	3.22	0.00	0.08	4.01
	Gan et al 2021b	-2.10	0.98	-4.02	-0.18	0.03	0.07	3.84
	Kakriouzi et al 2021	-10.83	1.34	-13.46	-8.20	0.00	0.07	3.62
	Li et al 2019	-6.18	1.50	-9.12	-3.24	0.00	0.07	3.51
	Li et al 2019	-5.62	1.76	-9.08	-2.16	0.00	0.06	3.32
	Li et al 2019	-7.54	2.03	-11.52	-3.56	0.00	0.06	3.12
	Calleja et al 2016	-3.00	0.95	-4.85	-1.15	0.00	0.07	3.86
	Papadoulos et al 2017	-0.52	1.20	-2.87	1.83	0.66	0.07	3.71
	Subgrupo geral	-3.31	1.50	-6.24	-0.37	0.03		
Geral		-1.37	0.72	-2.78	0.04	0.06		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios
 Heterogeneidade: Tau-quadrado = 12.56, H-quadrado = 24.88, I-quadrado = 0.96
 Homogeneidade: Q = 333.33, df = 25, valor p = 0.00
 Teste de tamanho do efeito geral: z = -1.90, valor p = 0.06
 Teste de homogeneidade entre subgrupos: Q = 4.34, df = 2, valor p = 0.11

Gráfico de floresta



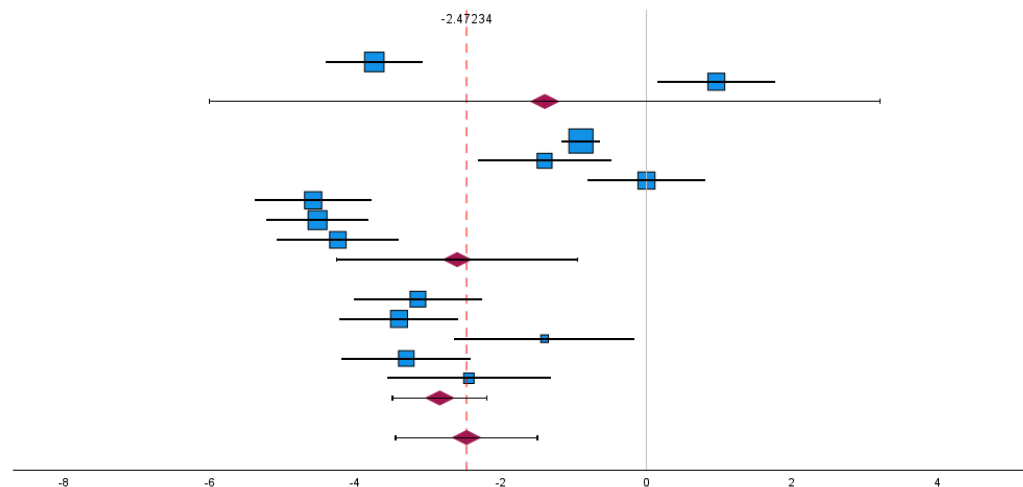
Fej. do VE casos vs. controlos

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
— Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	-3.74	0.34	-4.41	-3.07	0.00	0.32	7.87
	Iwama et al 2021	0.96	0.42	0.15	1.77	0.02	0.31	7.73
	Subgrupo geral	-1.40	2.35	-6.00	3.21	0.55		
DRC 3a e 3b	Mehta et al 2023	-0.90	0.14	-1.17	-0.63	0.00	0.33	8.12
	Unger et al 2016	-1.40	0.47	-2.32	-0.48	0.00	0.31	7.62
	Gan et al 2021b	0.00	0.41	-0.81	0.81	1.00	0.31	7.74
	Li et al 2024	-4.58	0.41	-5.38	-3.78	0.00	0.31	7.74
	Li et al 2024	-4.52	0.36	-5.23	-3.81	0.00	0.32	7.84
	Nguyen et al 2023	-4.24	0.43	-5.08	-3.40	0.00	0.31	7.71
	Subgrupo geral	-2.60	0.84	-4.26	-0.95	0.00		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	-3.14	0.45	-4.02	-2.26	0.00	0.31	7.66
	Nguyen et al 2023	-3.40	0.42	-4.22	-2.58	0.00	0.31	7.73
	Gan et al 2021b	-1.40	0.63	-2.64	-0.16	0.03	0.29	7.22
	Calleja et al 2016	-3.30	0.45	-4.19	-2.41	0.00	0.31	7.65
	Papadoulos et al 2017	-2.44	0.57	-3.56	-1.32	0.00	0.30	7.37
	Subgrupo geral	-2.84	0.33	-3.49	-2.19	0.00		
Geral		-2.47	0.50	-3.45	-1.50	0.00		

Modelo: modelo de efeitos aleatórios
 Heterogeneidade: Tau-quadrado = 3.03, H-quadrado = 24.12, I-quadrado = 0.96
 Homogeneidade: Q = 310.41, df = 12, valor p = 0.00
 Teste de tamanho do efeito geral: z = -4.97, valor p = 0.00
 Teste da homogeneidade entre subgrupos: Q = 0.42, df = 2, valor p = 0.81

Gráfico de floresta

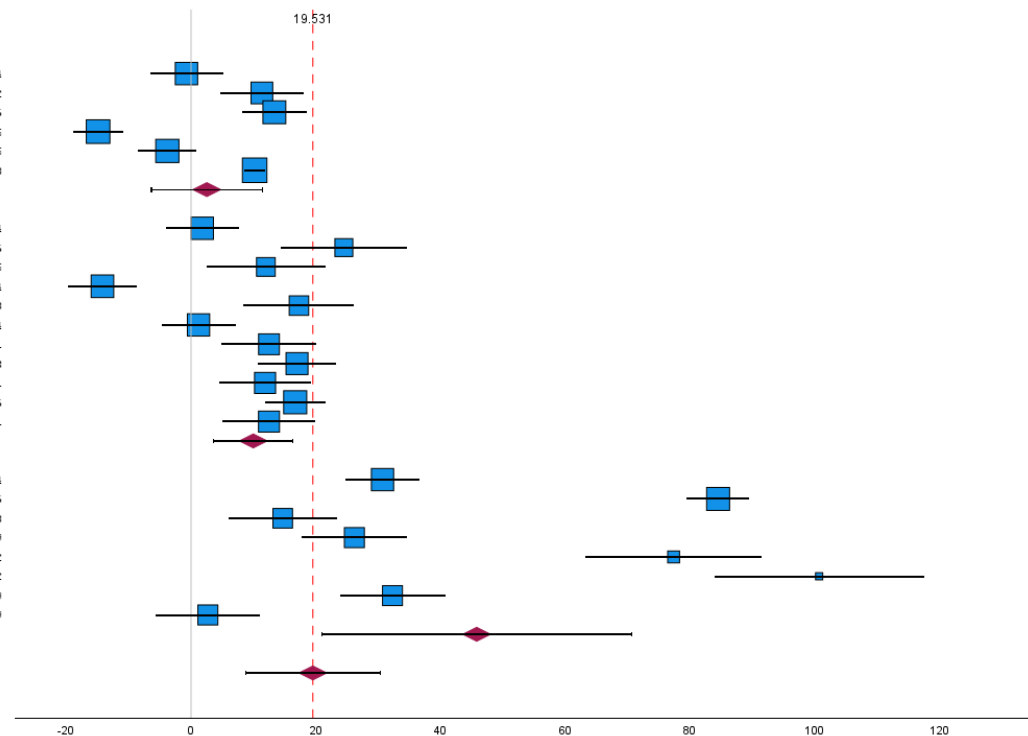


GLS do VE casos vs. controlos

Gráfico de floresta

■ Tamanho do efeito de cada estudo
◆ Estimativa de tamanho do efeito geral
— Valor sem efeito
| Intervalo de confiança do tamanho do efeito
- - Valor do tamanho do efeito geral
| Estimativa do intervalo de confiança geral

Grupos	ID	Diferença média	Erro Padrão	Inferior	Superior	valor p	Ponderação	Peso (%)
DRC 1-2	Li et al 2024	-0.73	2.98	-6.58	5.12	0.81	0.00	4.04
	Nguyen et al 2023	11.36	3.40	4.69	18.03	0.00	0.00	4.02
	Nguyen et al 2023	13.36	2.64	8.19	18.53	0.00	0.00	4.05
	Iwama et al 2021	-14.90	2.05	-18.92	-10.88	0.00	0.00	4.06
	Iwama et al 2021	-3.80	2.39	-8.48	0.88	0.11	0.00	4.06
	Wang et al 2024	10.20	0.85	8.53	11.87	0.00	0.00	4.08
	Subgrupo geral	2.53	4.53	-6.36	11.42	0.58		
DRC 3a e 3b	Iwama et al 2021	1.80	3.01	-4.09	7.69	0.55	0.00	4.04
	Gan et al 2021a	24.50	5.16	14.38	34.62	0.00	0.00	3.95
	Kadappu et al 2016	12.00	4.85	2.50	21.50	0.01	0.00	3.96
	Iwama et al 2021	-14.20	2.84	-19.76	-8.64	0.00	0.00	4.04
	Unger et al 2016	17.30	4.52	8.44	26.16	0.00	0.00	3.98
	Gan et al 2021b	1.20	3.04	-4.76	7.16	0.69	0.00	4.04
	Gan et al 2021a	12.50	3.88	4.90	20.10	0.00	0.00	4.01
	Li et al 2024	16.99	3.22	10.67	23.31	0.00	0.00	4.03
	Li et al 2024	11.87	3.75	4.52	19.22	0.00	0.00	4.01
	Nguyen et al 2023	16.70	2.49	11.83	21.57	0.00	0.00	4.05
	Gan et al 2021c	12.50	3.79	5.08	19.92	0.00	0.00	4.01
	Subgrupo geral	9.98	3.23	3.65	16.32	0.00		
DRC 4 e 5	Nguyen et al 2023	30.70	3.06	24.71	36.69	0.00	0.00	4.04
	Nguyen et al 2023	84.50	2.56	79.48	89.52	0.00	0.00	4.05
	Gan et al 2021b	14.70	4.46	5.96	23.44	0.00	0.00	3.98
	Li et al 2019	26.19	4.28	17.81	34.57	0.00	0.00	3.99
	Li et al 2019	77.37	7.22	63.22	91.52	0.00	0.00	3.82
	Li et al 2019	100.70	8.56	83.93	117.47	0.00	0.00	3.72
	Calleja et al 2016	32.30	4.31	23.85	40.75	0.00	0.00	3.99
	Papadoullos et al 2017	2.70	4.29	-5.70	11.10	0.53	0.00	3.99
	Subgrupo geral	45.80	12.66	20.98	70.61	0.00		
Geral		19.53	5.51	8.74	30.33	0.00		



Modelo: modelo de efeitos aleatórios

Heterogeneidade\ Tau-quadrado = 742.09, H-quadrado = 92.90, I-quadrado = 0.99

Homogeneidade\ Q = 1427.75, df = 24, valor p = 0.00

Teste de tamanho do efeito geral\ z = 3.55, valor p = 0.00

Teste de homogeneidade entre subgrupos\ Q = 10.57, df = 2, valor p = 0.01

imVE casos vs. controlos