

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

LUCIANA PATRICK AMATO

**Análise morfológica dos vasos linfáticos e marcadores inflamatórios:
estudo comparativo entre pacientes com circulação de Fontan e controles saudáveis**

São Paulo
2024

LUCIANA PATRICK AMATO

**Análise morfológica dos vasos linfáticos e marcadores inflamatórios:
estudo comparativo entre pacientes com circulação de Fontan e controles saudáveis**

Versão Original

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cirurgia Torácica e Cardiovascular

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene
Coorientador: Profa. Dra. Vera Demarchi Aiello

São Paulo
2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Amato, Luciana Patrick

Análise morfológica dos vasos linfáticos e marcadores
inflamatórios : estudo comparativo entre pacientes com
circulação de Fontan e controles saudáveis / Luciana Patrick
Amato; Marcelo Biscegli Jatene, orientador. -- São Paulo, 2024.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cirurgia Torácica e
Cardiovascular. Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo, 2024.

1.Procedimento de Fontan 2.Cirurgia cardíaca
3.Cardiopatias congênitas 4.Sistema linfático 5.Marcadores
inflamatórios 6.Anatomia patológica 7.Biópsia de pele
8.Vasos linfáticos I.Jatene, Marcelo Biscegli, orient. II.Título

USP/FM/DBD-532/24

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

DEDICATÓRIA

“Dedico esta tese à arte de ressignificar, que me ensinou que cada desafio é uma oportunidade de crescimento e cada dor, uma lição valiosa. Em minha jornada, aprendi que ressignificar é olhar para as experiências passadas não apenas como marcos de luta, mas como degraus que me conduziram a conquistas. É transformar dificuldades em motivação e incertezas em impulso para seguir em frente. Que a resiliência e a capacidade de reinvenção que encontrei em cada momento nos inspire a todos a olhar para o futuro com esperança e determinação, sempre prontos para reescrever nossas histórias”.

“Dedico este trabalho aos meus queridos pais e às minhas filhas, que estiveram sempre ao meu lado, iluminando o caminho e tornando possíveis a construção e a realização dos meus sonhos.”

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me guiar em todas as situações, especialmente durante as decisões difíceis, e por me proporcionar as inspirações que foram fundamentais na condução desta pesquisa.

Rendo minhas mais sinceras homenagens aos pacientes e seus familiares deste projeto, pois foram eles que inspiraram e motivaram meus maiores esforços. Aprendi imensamente com cada um deles. A felicidade refletida em seus rostos, assim como suas histórias únicas e conquistas contínuas, revela a resiliência e a capacidade de adaptação que possuem, ressaltando a importância de viver a vida com leveza e serenidade. Cada um desempenhou um papel significativo, tanto na minha trajetória como doutoranda quanto em minha vida pessoal, deixando uma marca profunda em meu percurso.

Aos voluntários que aceitaram participar da pesquisa como controle saudável, que se dispuseram a fazer parte da pesquisa com sua boa vontade e comprometimento. Sua disposição e colaboração foram essenciais para o sucesso deste trabalho.

Expresso minha profunda gratidão ao Prof. Dr. Marcelo Biscegli Jatene, que, ao me acolher como aluna, demonstrou uma confiança inabalável em minhas capacidades. Sou especialmente grata por aceitar o desafio de explorarmos juntos um tema pouco frequente e por sua paciência em cada fase da pesquisa, sempre reforçando em mim a segurança necessária para seguir em frente e alcançar novos aprendizados ao longo deste processo.

Minha sincera gratidão à Dra. Vera Aiello, que, além de coorientar este trabalho, abraçou com entusiasmo essa linha de pesquisa. Sou profundamente grata pela colaboração generosa, pelos ensinamentos valiosos e pela parceria constante que tornaram esse percurso mais enriquecedor e inspirador.

Aos pesquisadores da Dinamarca que deram o pontapé inicial nos estudos sobre a função linfática dos pacientes submetidos à cirurgia de Fontan. A contribuição de vocês foi fundamental para o avanço deste campo de conhecimento.

Aos amigos e colegas de trabalho, Dr. Luiz Fernando Canêo e Dra. Aida Luiza Ribeiro Turquetto, expresso minha gratidão pelos anos de amizade que construímos, pelos valiosos ensinamentos que trocamos e pelas inúmeras oportunidades de crescimento que compartilhamos. À querida Aida, meu braço direito e esquerdo, dedico minha mais profunda gratidão. Sua incansável dedicação à estatística foi fundamental para este projeto, mas foi sua amizade, seu apoio e sua paciência em me ensinar o caminho que realmente marcaram essa jornada. Sou verdadeiramente grata por tê-la ao meu lado, guiando-me com tanta generosidade e competência.

À Dra. Maria Angélica Binotto, que tem se aperfeiçoado no tratamento de pacientes submetidos à cirurgia de Fontan e foi fundamental na seleção cuidadosa dos casos.

Aos médicos da unidade de Cirurgia Pediátrica: Prof. Dra. Carla Tanamati, Dr. Leonardo Augusto Miana, Dr. Juliano Gomes Penha e Dra. Maria Raquel Brigoni Massoti, que sempre esclareceram dúvidas e ofereceram apoio sempre que necessário, compartilhando generosamente seu conhecimento.

Às secretárias: Marisa, Pamela e Paola, que sempre estiveram presentes nos momentos de desafio e celebração, oferecendo apoio e eficiência em cada tarefa.

Meu agradecimento ao Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina do Estado de São Paulo pela dedicação e disponibilidade na realização das biópsias de pele, especialmente nas pessoas do Dr. Fausto, Dra. Giovanna, Dra. Núbia e Dra. Carla.

Ao Departamento de Patologia do InCor (HC-FMUSP) pela colaboração, agradecemos imensamente a contribuição da Julia Maria La Chioma Silvestre na preparação das amostras de biópsia, essenciais para os resultados apresentados.

Aos colegas de doutorado: Marcela, Melissa, Valdano e Daniela, expresso minha gratidão pela oportunidade de compartilhar este percurso desafiador. Agradeço por cada momento de troca, apoio e aprendizado que vivenciamos juntos, que tornaram essa jornada mais enriquecedora e significativa.

Ao colega João Bruno Dias Silveira, pela amizade e pelo carinho de sempre. Entramos no doutorado juntos e, ao longo dessa jornada, compartilhamos não apenas os desafios, mas também as conquistas.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família, especialmente aos meus pais, Otacilio e Arlete, e às minhas filhas, Maria Laura, Maria Júlia e Maria Clara, por me permitirem transformar este sonho em realidade, pelo amor e suporte incondicional de sempre. Nossos desafios sempre foram significativos, mas nunca desistimos; lutamos juntos até o fim. Isso foi especialmente verdadeiro durante uma fase muito difícil da minha vida, em que aprendemos juntos sobre o valor da VIDA. Desistir, jamais! Foi assim também quando me mudei para São Paulo em busca de um novo mundo que eu descobri na Cardiopatia Congênita. Enfrentei muitos desafios nesse período, e eles sempre estiveram ao meu lado, apoiando-me em toda essa jornada. Aos meus irmãos, Paula e Otacilio e meus sobrinhos pela força que me deram que certamente foram importantes em cada passo deste caminho.

Ao Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela infraestrutura, suporte acadêmico e científico que foram fundamentais para o desenvolvimento desta pesquisa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro essencial ao projeto, que possibilitou a realização desta pesquisa e contribuiu significativamente para o avanço do conhecimento na área.

EPÍGRAFE

“Todos os nossos sonhos podem se tornar realidade, se tivermos a coragem de persegui-los.”

Walt Disney

"A verdadeira grandeza consiste em ser grande nas pequenas coisas."

Charlie Chaplin

"A medicina não é apenas uma ciência; é uma história de vida, e a vida, um conto inevitável de nossa mortalidade."

Paul Kalanithi

NORMALIZAÇÃO ADOPTADA

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

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

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

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

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabelas

Tabela 1 - Características basais dos GF e CS	28
Tabela 2 - Características clínicas e cirúrgicas dos pacientes estudados	29
Tabela 3 - Comparação dos marcadores inflamatórios entre Grupo Fontan e Controle Saudável.....	30

Figuras

Figura 1 - Ilustração das técnicas cirúrgicas (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68:181-89,2016)...	4
Figura 2 - Diferença do ducto torácico entre o indivíduo normal e o paciente de Fontan. Kelly, B., Mohanakumar, S. & Hjortdal, V.E. Diagnosis and Management of Lymphatic Disorders in Congenital Heart Disease. Curr Cardiol Rep 22, 164 (2020). https://doi.org/10.1007/s12246-020-02000-0	7
Figura 3 - Próprio autor. Organograma para seleção da amostra de pacientes submetidos à cirurgia de Fontan com viabilidade para participar do estudo.....	16
Figura 4 - Próprio autor. Realização da Biópsia de Pele no departamento de Dermatologia do HCFMUSP	21
Figura 5 - Próprio autor. Fragmento de pele após serem submetidos a reação de imuno-histoquímica	22
Figura 6 - Próprio autor. Imagem dos vasos linfáticos durante a microscopia óptica.....	22
Figura 7 - Ilustração da Metodologia para avaliar a função linfática periférica em humanos com imagens NIRF.....	24
Figura 8 - Próprio autor. A imagem ilustra as diferenças morfológicas, incluindo perímetro, raio e diâmetro dos vasos linfáticos, entre controle e fontan	38

Gráficos

Gráfico 1 - Representação gráfica das interleucinas 6 e 10 no GF e CS	31
Gráfico 2 - Mediana da IL 6 e IL10 nos pacientes seguindo o tempo de seguimento	31
Gráfico 3 - Mediana da IL6 e IL10 nos pacientes GF com complicações e sem complicações	32
Gráfico 4 - Representação das interleucinas 6 e 10 no GF sedentário e ativo	33
Gráfico 5 - Representação gráfica da porcentagem de gorgura entre o GF e CS.....	34
Gráfico 6 - Representação gráfica da medida do perímetro entre o GFe CS	34
Gráfico 7 - Representação gráfica da medida do diâmetro maior entre o GFe CS	35
Gráfico 8 - Representação gráfica da medida do raio dos vasos linfáticos entre o GFe CS	35
Gráfico 9 - Representação gráfica da medida do diâmetro maior entre os pacientes do GF com complicações..	36
Gráfico 10 - Representação gráfica da frequência de contração dos vasos linfáticos no GF com e sem complicações	36
Gráfico 11 - Representação gráfica da frequência da pressão de bomba na posição ereta no GF com e sem complicações.....	37
Gráfico 12 - Representação gráfica da frequência da pressão de bomba na posição supina no GF com e	

sem complicações.....	37
Gráfico 13 - Representação gráfica da diferença do questionário SF- 36 entre o GF e CS	39
Gráfico 14 - Correlação entre IL6 e o número de vasos por campo.....	40
Gráfico 15 - Correlação entre a IL6 e a frequência de contração dos vasos linfáticos em posição supina.....	40
Gráfico 16 - Correlação entre a IL6 e a frequência de contração dos vasos linfáticos em posição ereta.....	41
Gráfico 17 - Correlação entre a porcentagem de gordura e a pressão de bomba na posição ereta.....	42
Gráfico 18 - Correlação entre o número de vasos por campo e a frequência de contrações dos vasos linfáticos na posição ereta	42
Gráfico 19 - Correlação entre a medida do raio e a pressão de bomba na posição supina.....	43
Gráfico 20 - Correlação entre a medida do raio e a pressão de bomba na posição ereta	44

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	OBJETIVOS.....	11
2.1	PRIMÁRIO.....	11
2.2	SECUNDÁRIO	11
3	HIPÓTESE	13
4	METODOLOGIA	15
4.1	A população de estudo	15
4.1.1	CrITÉRIOS de inclusão:.....	17
4.1.2	CrITÉRIOS de exclusão:	17
4.2	Dinâmica do Estudo	17
4.3	Descrição da metodologia dos testes realizados e variáveis estudadas	18
4.3.1	Avaliação da qualidade de vida (SF-36)	18
4.3.2	Avaliação do nível de atividade física (IPAQ versão curta)	18
4.3.3	Avaliação dos marcadores inflamatórios.....	19
4.3.4	BiÓpsia cutânea (método <i>Punch</i>).....	20
A -	Microscopia Óptica	20
4.3.5	Função linfática.....	23
5	ESTATÍSTICA	26
5.1	Cálculo Amostral.....	26
5.2	Testes Estatísticos	26
6	RESULTADOS.....	28
6.1	Características da população estudada	28
6.2	Marcadores Inflamatórios	30
6.3	Morfologia dos Vasos Linfáticos.....	33
6.4	Função Linfática	39
6.5	Qualidade de Vida.....	41
6.6	Correlações	41
7	DISCUSSÃO.....	47
8	CONCLUSÃO	53
9	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	55
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
	ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF – 36.....	64
	QUESTIONÁRIO GENÉRICO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA – SF – 36..	64
	ANEXO 2 – IPAQ – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA..	68
	CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ.	70

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

Ac	anticorpo
Ag	Antígeno
AST	Aspartato Aminotransferase
ATL	Alanina Aminotransferase
BIV	Biventricular
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
Bpm	Batimento por minuto
cm²	Centímetro quadrado
CS	Controle Saudável
CO₂	Gás carbônico
D	Direito
DVEVE	Dupla via de Entrada de Ventrículo Esquerdo
DAB 3,3	diaminobenzidina
D2-40	Podoplanina
E	Esquerdo
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EPP	Enteropatia perdedora de proteínas
F	Feminino
Fapesp	Fundação de amparo à pesquisa do Estado de São Paulo
FC	Frequência cardíaca
GF	Grupo Fontan
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IL	Interleucina
IL-beta1	Interleucina - 1
IL-2	Interleucina - 2
IL-6	Interleucina - 6
IL-10	Interleucina - 10
IMC	Índice de massa corpórea

IC	Insuficiência cardíaca
InCor	Instituto do Coração
Ind	Indeterminado
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
Kg	Quilograma
Kg/m²	Quilograma por metro quadrado
L	Litro
L/min	Litro por minuto
M	Masculino
METS	Equivalente metabólico
Min	Minuto
mL	Mililitro
mL/kg/min	Mililitro por quilogramas por minuto
ml\bpm	Mililitro por batimento por minuto
n	Amostra
p	Nível descritivo de probabilidade do teste
PCR	Ponto de compensação respiratória
PetCO₂	Pressão parcial do dióxido de carbono no final da expiração
PetO₂	Pressão parcial de oxigênio no final da expiração
pg/mL	Picograma por mililitro
RQ	Razão de troca respiratória
S	Segundo
SAT	Tecido adiposo humano subcutâneo
SF-36	Short-Form Health Survey
TCPE	Teste cardiopulmonar
TNF-α	Fator de necrose tumoral
μm	Micrômetro
VAT	Tecido adiposo humano visceral
X²	Teste de Chi-quadrado
α	Alfa
β	Beta

$\%$	Porcento
$+$	com, mais
$\pm$	Mais ou menos
$<$	Inferior
$=$	Igual a
$>$	Superior
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual

RESUMO

Amato LP. Análise morfológica dos vasos linfáticos e marcadores inflamatórios: estudo comparativo entre pacientes com circulação de Fontan e controles saudáveis [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: A operação de Fontan é o tratamento padrão para pacientes com defeitos cardíacos congênitos complexos, caracterizados por um único ventrículo anatômico ou funcional. Contudo, a circulação de Fontan está associada a várias complicações de curto e longo prazo, incluindo insuficiência linfática e maior predisposição ao edema intersticial. **Objetivos:** Analisar a resposta inflamatória crônica e as alterações morfológicas dos vasos linfáticos periféricos dos membros inferiores em pacientes com circulação de Fontan, comparando-os com indivíduos saudáveis. Avaliar a qualidade de vida e o nível de atividade física desses pacientes em relação a um grupo controle saudável. **Método:** Estudo transversal, tipo caso-controle, com 43 pacientes submetidos à operação de Fontan (idade ≥ 18 anos), formando o grupo Fontan (GF), e 29 controles saudáveis (CS). Coletas de sangue por punção venosa periférica foram realizadas para análise de marcadores inflamatórios. A análise histopatológica dos vasos linfáticos foi feita por biópsia de pele (punch) e microscopia óptica. O nível de atividade física foi avaliado pelo questionário IPAQ (Versão Curta), e a qualidade de vida pelo SF-36. A função linfática foi analisada por imagens de fluorescência por infravermelho. **Resultados:** Não houve diferença demográfica entre GF e CS. Níveis elevados de IL-6 foram encontrados nos pacientes sedentários em comparação aos ativos ($p=0,001$) e nos pacientes com tempo de seguimento ≥ 18 anos ($p=0,033$). Entre os pacientes com e sem complicações, aqueles com complicações apresentaram níveis mais altos de IL-6 ($p=0,006$). A análise morfológica dos vasos linfáticos revelou diferenças entre GF e CS: maior percentual de gordura ($p=0,020$), perímetro ($p=0,015$), diâmetro maior ($p=0,038$) e raio ($p=0,002$) no grupo controle. Na função linfática, o GF com complicações apresentou alterações na frequência de contração dos vasos linfáticos em posição ereta ($p=0,014$) e na pressão de bombeamento em posições ereta ($p=0,017$) e supina ($p=0,015$). A qualidade de vida foi significativamente menor no GF nos domínios Capacidade Funcional ($p=0,001$), Limitação por Aspectos Físicos ($p=0,036$) e Estado Geral de Saúde ($p=0,022$). **Conclusões:** Embora o número de vasos linfáticos não tenha diferido entre GF e CS, o GF apresentou alterações morfológicas significativas, como menor perímetro, raio e diâmetro maior. Níveis elevados de IL-6 no GF indicam um estado crônico de desregulação inflamatória sistêmica e sedentarismo. Essas alterações estão associadas a

limitações funcionais e físicas que afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes com circulação de Fontan, destacando vulnerabilidades específicas dessa população.

Palavras chaves: Procedimento de Fontan; Cirurgia cardíaca; Cardiopatias congênitas; Sistema linfático; Marcadores inflamatórios; Anatomia patológica; Biópsia de pele; Vasos linfáticos.

ABSTRACT

Amato LP. Morphological analysis of lymphatic vessels and inflammatory markers: comparative study between patients with Fontan circulation and healthy controls.

Introduction: The Fontan procedure is the standard treatment for patients with complex congenital heart defects characterized by a single anatomical or functional ventricle. However, Fontan circulation is associated with various short- and long-term complications, including lymphatic insufficiency and a heightened predisposition to interstitial edema. **Objectives:** To analyze chronic inflammatory responses and morphological alterations of peripheral lymphatic vessels in the lower limbs of patients with Fontan circulation, compared to healthy individuals. Additionally, to evaluate quality of life and physical activity levels in these patients in comparison to a healthy control group. **Methods:** This cross-sectional, case-control study included 43 patients who had undergone the Fontan procedure (aged ≥ 18 years), forming the Fontan group (FG), and 29 healthy controls (HC). Peripheral venous blood was collected for inflammatory marker analysis. Histopathological assessment of lymphatic vessels was conducted using skin biopsy (punch method) and optical microscopy. Physical activity level was evaluated with the IPAQ (Short Version) questionnaire, and quality of life with the SF-36. Lymphatic function was assessed using infrared fluorescence imaging. **Results:** No demographic differences were observed between FG and HC. Elevated IL-6 levels were found among sedentary patients compared to active ones ($p=0.001$) and in patients with follow-up time ≥ 18 years ($p=0.033$). Among patients with and without complications, those with complications showed higher IL-6 levels. Morphological analysis of lymphatic vessels revealed significant differences between FG and HC, including higher fat percentage ($p=0.020$), perimeter ($p=0.015$), greater diameter ($p=0.038$), and radius ($p=0.002$) in the control group. In terms of lymphatic function, FG with complications demonstrated altered contraction frequency in the upright position ($p=0.014$) and reduced pump pressure in both the upright ($p=0.017$) and supine positions ($p=0.015$). Quality of life scores were significantly lower in FG across the domains of Functional Capacity ($p=0.001$), Physical Role Limitations ($p=0.036$), and General Health ($p=0.022$). **Conclusions:** Although the number of lymphatic vessels did not differ between FG and HC, FG exhibited significant morphological alterations, including reduced perimeter, radius, and major diameter. Elevated IL-6 levels in FG suggest a chronic state of systemic inflammatory dysregulation. These findings are associated with functional and physical limitations that negatively impact the quality of life of Fontan patients, highlighting

specific vulnerabilities in this population.

Key words: Fontan procedure; Cardiac surgery; Congenital heart disease; Lymphatic system; Inflammatory markers; Pathological anatomy; Skin biopsy; Lymphatic vessels.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A operação de Fontan é o procedimento de escolha para pacientes nascidos com defeitos cardíacos congênitos complexos com um único ventrículo anatômico ou funcional, ou então chamado coração uni-ventricular. A cirurgia para correção desses defeitos foi introduzida na década de 70 por Fontan de Baudet [1]. Nesta cirurgia a circulação sistêmica e pulmonar estão conectadas em série excluindo o ventrículo subpulmonar da circulação. O fundamento inicial teve como base que o átrio direito funcionaria como bomba para impulsionar o fluxo de sangue proveniente de retorno venoso sistêmico para os pulmões, desempenhando desta maneira, o papel do ventrículo subpulmonar [2, 3].

Ao longo dos anos, o procedimento proposto inicialmente por Fontan e Baudet foi modificado e otimizado com importantes contribuições feitas por DeLeval [4] e posteriormente por Marcelletti [5] o intuito foi minimizar as complicações decorrentes da dilatação atrial, recorrentes arritmias e fenômenos embólicos.

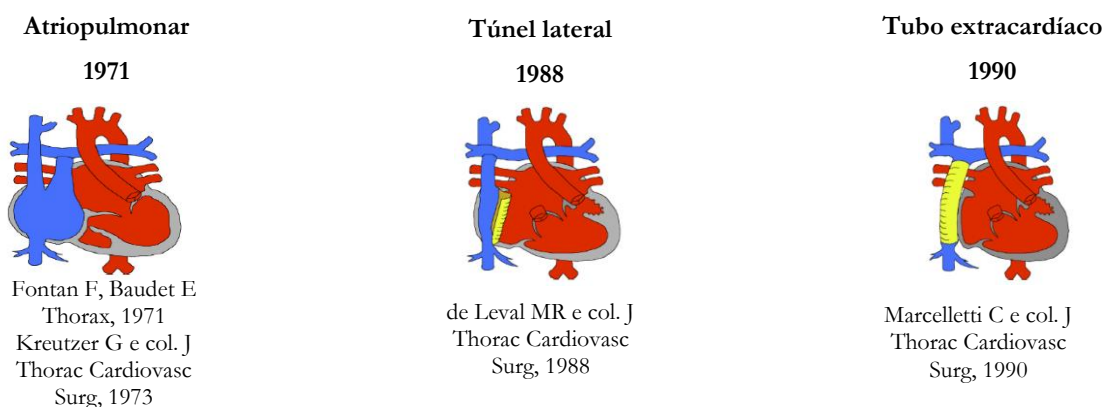


Figura 1 - Ilustração das técnicas cirúrgicas (adaptado por Ohuchi H. Journal of Cardiology, 68:181-89,2016)

O procedimento revolucionou o tratamento do coração uni-ventricular e permitiu que crianças com pequena chance de sobrevivência nos primeiros anos de vida, chegassem à adolescência [6-9].

Infelizmente existem inúmeras complicações de curto e longo prazo associadas à circulação de Fontan, sendo que uma das mais importantes é a enteropatia perdedora de

proteínas (EPP). A EPP é caracterizada pela perda de proteínas no lúmen do trato intestinal. A prevalência é de 13,4%, pode se desenvolver a qualquer momento no período de evolução pós-operatória e está associada com alto risco de morbimortalidade. A fisiopatologia da EPP é complexa e pouco conhecida [12].

Aparentemente existe uma combinação do aumento da pressão venosa central com a alteração da resistência vascular mesentérica, inflamação e insuficiência linfática. Como estes fatores interagem e se diferenciam entre processos primários e secundários, muitas vezes é difícil definir o diagnóstico. A falha linfática é mais provável de acontecer a longo prazo, porém pode ocorrer mais precocemente, sendo considerada uma fase subclínica. Nos casos mais avançados, o estado funcional torna-se bastante prejudicado. O tratamento da EPP é considerado ainda um grande desafio [10-15].

Compreender melhor o funcionamento do sistema linfático, buscando identificar meios para melhorar a insuficiência linfática pode ser a melhor esperança para evitar o tratamento das desastrosas complicações da cirurgia de Fontan [14].

A razão para o desenvolvimento da falha linfática tem sido pouco elucidada, não somente na EPP como em outros edemas. O linfedema associado ao câncer de mama tem sido mais estudado. Estudos sugerem existir uma predisposição genética para o edema linfático, e tem sido demonstrado de maneira bastante consistente que pacientes com câncer de mama tem uma menor capacidade funcional do sistema linfático comparado com controles saudáveis [16-21].

As malformações cardíacas congênitas comumente são associadas a síndromes genéticas e alterações linfáticas. Acredita-se que os pacientes de Fontan têm um sistema linfático com baixa capacidade funcional e maior predisposição para desenvolver o edema intersticial [22- 23].

Mohammed e colaboradores [24-25] encontraram alterações na estrutura e na função

dos vasos linfáticos, incluindo uma menor pressão de bombeamento e uma maior frequência de contração dos vasos linfáticos, fatores estes, que levam à formação do edema periférico em pacientes após correção cirúrgica de Fontan, quando comparados com os seus pares saudáveis.

Na busca de incrementar o entendimento quanto a anatomia e a funcionalidade dos vasos que compõe esse sistema, um recente estudo envolvendo jovens saudáveis, observou o comportamento dos vasos linfáticos periféricos do braço quando submetidos a fatores externos, como o calor e o exercício físico. Foi encontrado uma alteração na velocidade e na frequência de contração dos vasos linfáticos após a intervenção do exercício e da hipertermia, corroborando com achados prévios. [26]

Em uma revisão sistemática, Kelly e colaboradores [62] demonstraram que pacientes com doença cardíaca congênita apresentam hemodinâmica alterada que afeta significativamente a estrutura e função do sistema linfático, aumentando o risco de complicações linfáticas. Essas complicações incluem derrames linfáticos (pleurais, pericárdicos e quilotórax), enteropatia perdedora de proteínas (EPP), bronquite plástica (BP) e edema periférico. O estudo destaca a importância de técnicas de imagem avançadas, como linfangiografia, linfocintigrafia e ressonância magnética (RM), para o diagnóstico preciso dessas condições.

Na figura 2, demonstramos que no indivíduo normal o fluxo linfático é unidirecional do capilar para a veia subclávia e impulsionado por contrações do sistema linfático. Na circulação de Fontan, o ventrículo subpulmonar é desviado, aumentando a pressão venosa central e ducto torácico pós-carga. O ducto torácico está dilatado e tortuoso com múltiplos colaterais.

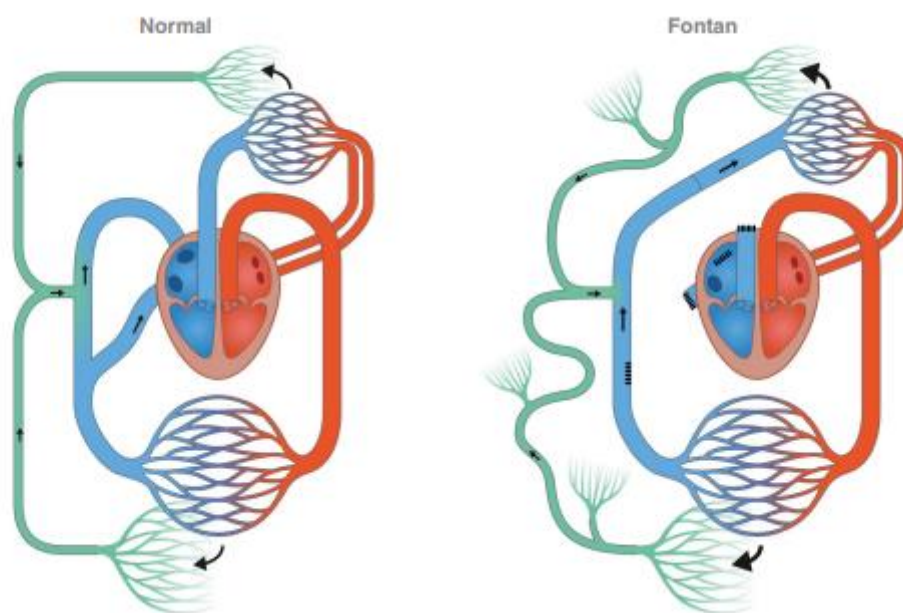


Figura 2 - Diferença do ducto torácico entre o indivíduo normal e o paciente de Fontan. Kelly, B., Mohanakumar, S. & Hjortdal, V.E. Diagnosis and Management of Lymphatic Disorders in Congenital Heart Disease. Curr Cardiol Rep 22, 164 (2020). <https://doi.org/10.10>

A Universidade de Aarhus na Dinamarca está entre os poucos centros ao redor do mundo que vem estudando o sistema linfático através da técnica de fluorescência por infravermelho (*Near Infrared Fluorescence Imaging*), a qual é capaz de mensurar parâmetros dinâmicos da circulação linfática. Eles foram os primeiros a estudar as características *in vitro* do sistema linfático e a utilização desta técnica em humanos [19, 27, 28]. Esse grupo de pesquisadores investigou a circulação linfática na região do tórax, membros superiores e inferiores de pacientes com circulação de Fontan, comparando com um grupo controle saudável e concluíram que existe diferença no funcionamento deste sistema entre os grupos. Esses achados foram os primeiros passos para o entendimento do papel do sistema linfático em pacientes com circulação de Fontan [29-32].

A falência da circulação de Fontan é progressiva e com uma resposta fisiopatológica, sinais e sintomas semelhantes ao da insuficiência cardíaca devido a doença cardíaca adquirida. Entretanto é importante ressaltar que a doença cardíaca adquirida secundária à hipertensão ou aterosclerose resulta em disfunção ventricular e a falência do Fontan, pode ser por disfunção da

bomba ventricular ou falência circulatória, causada pela ausência de fluxo pulsátil nos pulmões, redução do retorno venoso e aumento da pressão venosa central. Com isso, mudanças adaptativas são impostas a diversos órgãos e sistemas antes se se decretar a falência da circulação de Fontan [35]. Braunwald e col. descreve a associação de um estado pró-inflamatório, refletido pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias com a progressão da insuficiência cardíaca, ou seja, piora da função ventricular esquerda [36].

Com relação a população de Fontan, um estudo realizado por Sara e col. demonstrou que vários biomarcadores estão associados com inflamação, angiogênese, função renal, trombose, ativação neuro-hormonal e metabolismo de glicose e ácidos graxos. Pacientes com circulação de Fontan sofrem de um estado de desregulação sistêmica crônica, causado por alterações em vários biomarcadores. E ressaltam que o aumento de citocinas inflamatórias pode sinalizar progressão clínica da insuficiência cardíaca [37].

É importante lembrar que, o processo inflamatório crônico, alteração na permeabilidade vascular e disfunção linfática favorece a formação do linfedema. Muitos pacientes podem apresentar sinais subclínicos de falência circulatória. Por isso, identificar precocemente esses fatores, pode contribuir para o diagnóstico precoce da falência desta circulação e suas consequências.

A falta de atividade física pode exacerbar o estado inflamatório em pacientes de Fontan. O exercício regular tem efeitos anti-inflamatórios e pode melhorar a função endotelial, reduzir a resistência à insulina e diminuir os níveis de marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) [37].

Para pacientes submetidos à cirurgia de Fontan, o manejo adequado do sedentarismo é crucial para reduzir a inflamação crônica e melhorar a saúde geral. A promoção de um estilo de vida ativo, com exercícios adaptados às capacidades individuais dos pacientes, pode ajudar a mitigar os riscos associados à inflamação crônica e melhorar a qualidade de vida.

Do ponto de vista morfológico, não existem estudos em seres humanos de avaliação das características histológicas dos vasos linfáticos periféricos e sua associação a uma condição inflamatória crônica. Por isso, esse estudo visa estudar os aspectos morfológicos dos vasos linfáticos na população de Fontan e biomarcadores para melhor entendimento da falência circulatória nesses pacientes.

A compreensão aprofundada do sistema linfático e sua influência nas complicações associadas a diferentes condições médicas é um tema de crescente interesse na literatura científica. No contexto, os autores destacam a importância de pesquisas adicionais para elucidar melhor a função do sistema linfático e seu papel no desenvolvimento dessas complicações. Além disso, enfatiza a necessidade de futuras investigações utilizando técnicas de imagem mais avançadas, como a linfangiografia por contraste dinâmico em ressonância magnética, com o objetivo de avaliar de forma mais precisa a função e a morfologia dos vasos linfáticos em pacientes submetidos à cirurgia de Fontan [26].

Durante os últimos anos, o grupo de pesquisadores do InCor-HCFMUSP (unidade clínica e cirúrgica) tem estudado a circulação de Fontan sob diversos aspectos e temos acumulado alguma experiência com esse tipo de paciente. Foram publicados artigos sobre nossa experiência de 30 anos com a cirurgia de Fontan [9] e aspectos do sistema cardiovascular, pulmonar e músculo esquelético [57].

Esse estudo trará diferentes informações, as quais poderão elucidar ainda mais os principais pontos a serem considerados no seguimento tardio dessa população.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 PRIMÁRIO

Analisar a resposta inflamatória crônica e as alterações morfológicas dos vasos linfáticos periféricos de membros inferiores de pacientes com circulação de Fontan comparados a indivíduos saudáveis.

2.2 SECUNDÁRIO

Analisar a qualidade de vida e o nível de atividade física em pacientes com circulação de Fontan comparando com um grupo de indivíduos saudáveis.

Identificar o estado funcional dos vasos linfáticos com imagens obtidas pela técnica de fluorescência por infravermelho (Near Infrared Fluorescence Imaging) em pacientes após a cirurgia de Fontan e correlacionar com a morfologia dos vasos linfáticos e marcadores inflamatórios.

3 HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

Existe uma correlação entre o processo inflamatório crônico, as alterações morfológicas e o estado funcional dos vasos linfáticos periféricos em pacientes com circulação de Fontan, independentemente da presença de sinais clínicos de falência circulatória. Além disso, o nível de atividade física pode influenciar esses fatores, afetando a inflamação crônica e a saúde vascular.

4 METODOLOGIA

4.1 A população de estudo

O estudo foi composto por um grupo de pacientes submetidos a cirurgia de Fontan (GF) e um grupo controle saudável (CS) pareados em gênero e idade.

Os pacientes submetidos a cirurgia de Fontan foram recrutados do ambulatório de Cardiopatias Congênitas do InCor-HCFMUSP e o grupo controle será composto por funcionários da mesma instituição e/ou indivíduos da comunidade, sem histórico de qualquer doença pregressa e não fazendo uso de qualquer tipo de medicamento.

Entre o período de 1984 e 2012, 377 pacientes foram submetidos a cirurgia de Fontan no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor-HCFMUSP). Foi realizada uma análise desse banco de dados e considerando os critérios de inclusão e exclusão e 71 pacientes foram elegíveis para participar do estudo.

O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do InCor-HCFMUSP sob o número SDC 4671-18-022 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq) sob o número CAAE: 88009218.6.0000.0068. Todos os voluntários assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) suportou financeiramente o estudo (Processo N° 2018/03606-0).

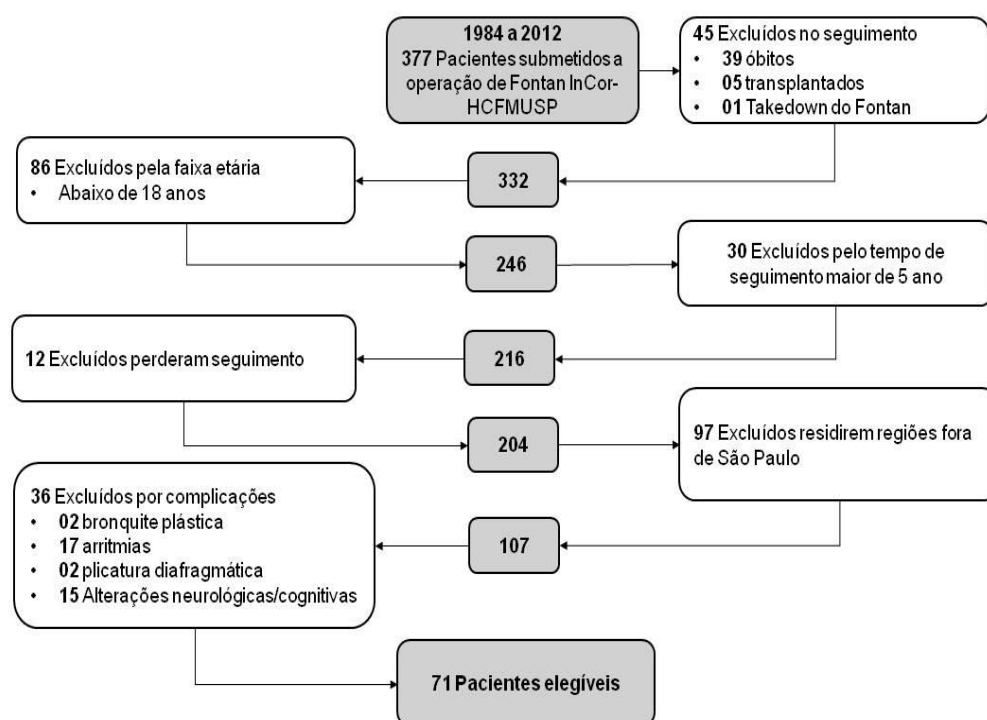


Figura 3 - Próprio autor. Organograma para seleção da amostra de pacientes submetidos à cirurgia de Fontan com viabilidade para participar do estudo

Foram incluídos 43 pacientes com circulação de Fontan e 29 indivíduos saudáveis como controles para a análise. Em ambos os grupos, foram avaliados os seguintes aspectos:

- ✓ Marcadores inflamatórios: Indicadores bioquímicos no sangue que refletem a presença de inflamação crônica.
- ✓ Nível de atividade física: Quantidade e intensidade de exercícios realizados regularmente.
- ✓ Qualidade de vida: Avaliação do bem-estar geral e funcionalidade dos indivíduos.

Além dessas avaliações, realizou-se uma biópsia de pele em um subgrupo de participantes, especificamente em 18 pacientes com circulação de Fontan e em 9 controles saudáveis. A biópsia de pele, procedimento em que se remove uma pequena amostra para análise, permitiu um estudo detalhado das alterações morfológicas dos vasos linfáticos periféricos. Desse grupo, 9 pacientes (50%) também passaram por avaliação dos vasos linfáticos periféricos por meio da técnica de fluorescência por infravermelho.

4.1.1 Critérios de inclusão:

- Sujeitos de ambos os gêneros, com índice de massa corpórea $< 30 \text{ kg/m}^2$, com idade maior ou igual a 18 anos e com mais de 05 anos de pós-operatório da cirurgia de Fontan.
- Concordância em participar do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Liberação para realização do protocolo pelo cardiologista responsável.

4.1.2 Critérios de exclusão:

- Alterações musculoesqueléticas, que reduzem a capacidade de deambulação.
- Sequelas neurológicas.
- Portadores de síndromes genéticas, associadas à distúrbios cognitivos ou psiquiátricos.
- Pacientes residentes em regiões distantes de São Paulo, que impossibilite as visitas frequentes à instituição e/ou não seja possível realizar contato, devido a desatualização cadastral.

4.2 Dinâmica do Estudo

Estudo transversal, tipo caso controle com pacientes portadores de cardiopatia congênita com ventrículo único anatômico ou funcional, submetidos à cirurgia de Fontan e um grupo de indivíduos saudáveis pareados em gênero e idade.

Os pacientes do GF foram avaliados previamente a inclusão no estudo pela cardiologista responsável pelo ambulatório de Fontan. Uma análise criteriosa do prontuário médico foi realizada, considerando a última consulta, exames laboratoriais e de imagem dentro de 01 ano da data de avaliação. Todos os sujeitos foram submetidos aos testes e exames conforme metodologia abaixo descrita.

4.3 Descrição da metodologia dos testes realizados e variáveis estudadas

4.3.1 Avaliação da qualidade de vida (SF-36)

A qualidade de vida foi avaliada através do questionário SF-36 (*Medical Outcomes Study – Item Short-Form Health Survey*). É um questionário multidimensional constituído por 36 itens, dentro de oito escalas ou componentes: capacidade funcional (10 itens), aspectos físicos (4 itens), dor (2 itens), estado geral de saúde (5 itens), vitalidade (4 itens), aspectos sociais (2 itens), aspectos emocionais (3 itens), saúde mental (5 itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições de saúde atual e de um ano atrás. Foram avaliados tanto os aspectos negativos de saúde (doença ou enfermidade), como os aspectos positivos (bem-estar). Os dados foram analisados a partir da transformação das respostas em escores (escala de 0 a 100) de cada componente, resultando em um estado geral de saúde melhor ou pior. O questionário foi validado para a língua portuguesa e pode ser aplicado em pessoas a partir dos 12 anos de idade [55].

4.3.2 Avaliação do nível de atividade física (IPAQ versão curta)

Para avaliar o nível de atividade física, foi aplicado o questionário internacional de atividade física (IPAQ), versão curta. Este questionário é composto por sete questões abertas. Os sujeitos foram interrogados quanto ao tempo e a frequência com que realizaram atividades físicas durante a última semana, analisando o nível de atividade física com base em 3 tipos de

atividades; leve, moderada e vigorosa. No final, os sujeitos foram classificados em 4 categorias: “Sedentário”, “Insuficiente-ativo”, “Ativo” e “Muito ativo”. A medida do volume de atividade física realizado semanalmente foi computada pelo peso.

4.3.3 Avaliação dos marcadores inflamatórios

Foram analisados os seguintes biomarcadores: TNF-alpha (TNF- α), Interleucina-1 (IL-1beta), Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-10 (IL-10) no laboratório de análise clínica do InCor-HCFMUSP, seguindo as normas preconizadas pelo mesmo. As amostras foram coletadas por punção venosa, centrifugadas e armazenadas em freezer a -80°C para posterior análise pelo método ELISA.

Os níveis séricos de interleucinas e TNF- α foram determinados pela técnica de ELISA, com a utilização de kits comerciais da R&D Systems (Minneapolis, MN, EUA) e da MBL-Medical & Biological Laboratories (Nagoya, Japão), respectivamente, de acordo com as instruções do fabricante. Nessa técnica, um anticorpo monoclonal específico é adsorvido à placa. Após adição da amostra de soro na qual se encontra o mediador a ser dosado, procede-se à incubação, ocasião em que as moléculas de antígenos se fixarão aos anticorpos adsorvidos à placa. Por meio de lavagem, todo o material não-fixado é eliminado. A seguir, adiciona-se novo anticorpo, com especificidade para um determinante antigênico ligado à placa, obtendo-se o complexo Ac-Ag-Ac-enzima (técnica do sanduíche). Nova lavagem foi feita para remoção dos anticorpos não-ligados. A seguir, acrescenta-se substrato que tem a propriedade de, quando em contato com a enzima, assumir coloração diferente, proporcional à quantidade de mediador presente na amostra (antígeno). A leitura foi feita em leitora de placas (BioRad, Tóquio, Japão) a 450 nm e comparada a uma curva padrão obtida com concentrações conhecidas dos mediadores recombinantes. [61]

Os limites de detecção dos ensaios foram: IL-1 beta 0,3pg/ml; IL-2 = 9,1 pg/ml; IL-10 = 1,0

pg/mL; IL-6 = 0,92 pg/mL; TNF alfa = 5,0 pg/mL.

4.3.4 Biópsia cutânea (método *Punch*)

A análise histopatológica das células específicas dos vasos linfáticos utilizou um pequeno fragmento de pele (derme e hipoderme) retirado por biópsia com *Punch*.

Punch é um cilindro de superfície cortante que, ao ser girado rotatoriamente, se aprofunda na pele e permite a remoção de um cone que pode alcançar até a gordura subcutânea. O número do *punch* utilizado foi o de 6mm. A ferida resultante foi pequena e foi suturada com um fio de sutura 5.0. Anestésico local foi injetado após assepsia, causando uma ardência por um período não superior a 30 segundos, sem risco ao paciente. Os procedimentos foram realizados no ambulatório de cirurgia dermatológica da Disciplina de Dermatologia. Os fragmentos foram preparados e posteriormente analisados por meio de microscopia óptica convencional no laboratório de Anatomia Patológica do Incor.

A - Microscopia Óptica

Processamento Histológico Convencional

Após fixação do fragmento de biópsia de pele em solução de formalina a 10% tamponada, o mesmo foi seccionado pelo maior eixo e submetido a processamento histológico convencional, com confecção de blocos em parafina. Os blocos de parafina foram então seccionados a 3 micrômetros de espessura, sendo os cortes colocados em lâminas sinalizadas.

Os cortes foram corados com hematoxilina-eosina e submetidos a reação de imuno-histoquímica para detecção de células endoteliais de vasos linfáticos com o anticorpo primário anti-podoplanina (clone D2-40, DAKO) e anticorpos secundários específicos para marcação das células positivas com diaminobenzidina (DAB).

A avaliação dos cortes submetidos à reação de imuno-histoquímica foi feita em

Microscópio Zeiss acoplado a um sistema de análise de imagens (Axiovision) sob aumentos da objetiva de 2,5X ou de 40X.

As amostras imunocoradas foram fotografadas sendo obtido o maior número de fotos para cada amostra de pele, em campos sequenciais e com a seguinte configuração do aparelho:

- Lente: Objetiva 40 vezes
- Entrada de Luz: Nível 06
- Filtro: 6 on
- Exposição: Superior 10,4 e inferior 100%

As imagens foram analisadas utilizando o programa ImageJ obedecendo à seguinte sequência: Feita análise tipo “piloto” para o cálculo da fração de área dos vasos linfáticos na derme e hipoderme, através de sistema de pontos incidentes. Nas duas amostras avaliadas, a fração de área variou entre 0 e 5%, sendo em média 3,2%. Calculamos então o número total de pontos necessários para essa avaliação, com um erro máximo aceitável de 5%. Todavia, por conta do tamanho da amostra ficou inviável realizar a avaliação, visto que o número de campos necessários excedia muito o número de campos disponíveis. Para esse piloto foram utilizadas grades de 238 e 667 pontos (programa ImageJ).



Figura 4 - Próprio autor. Realização da Biópsia de Pele no departamento de Dermatologia do HCFMUSP

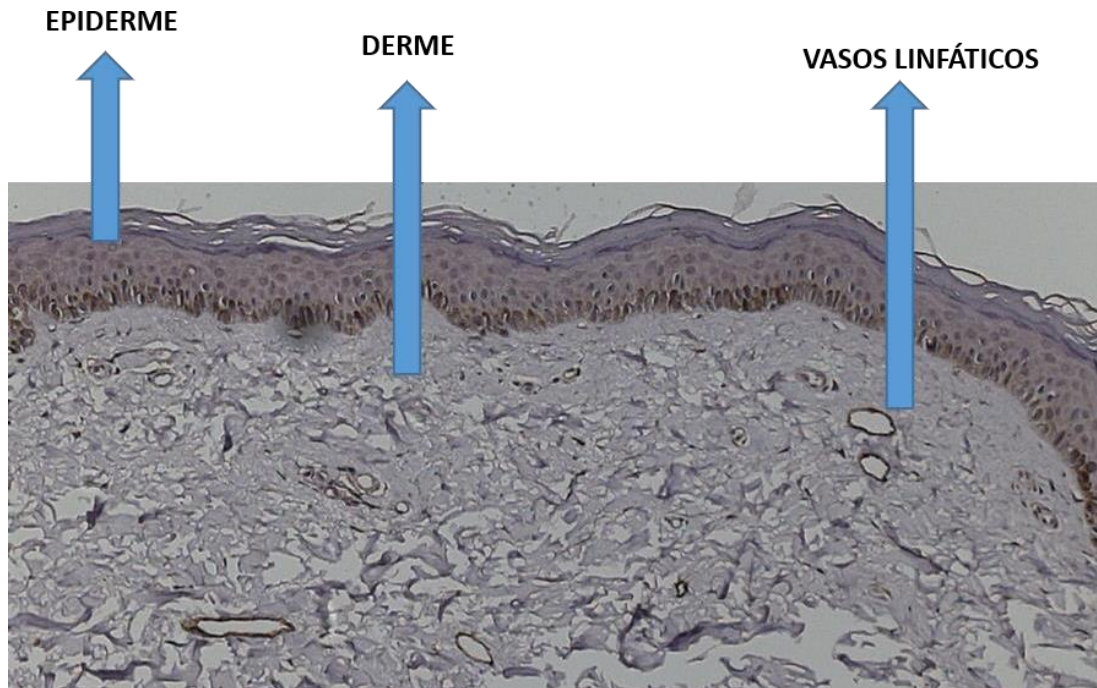


Figura 5 - Próprio autor. Fragmento de pele após serem submetidos a reação de imuno-histoquímica

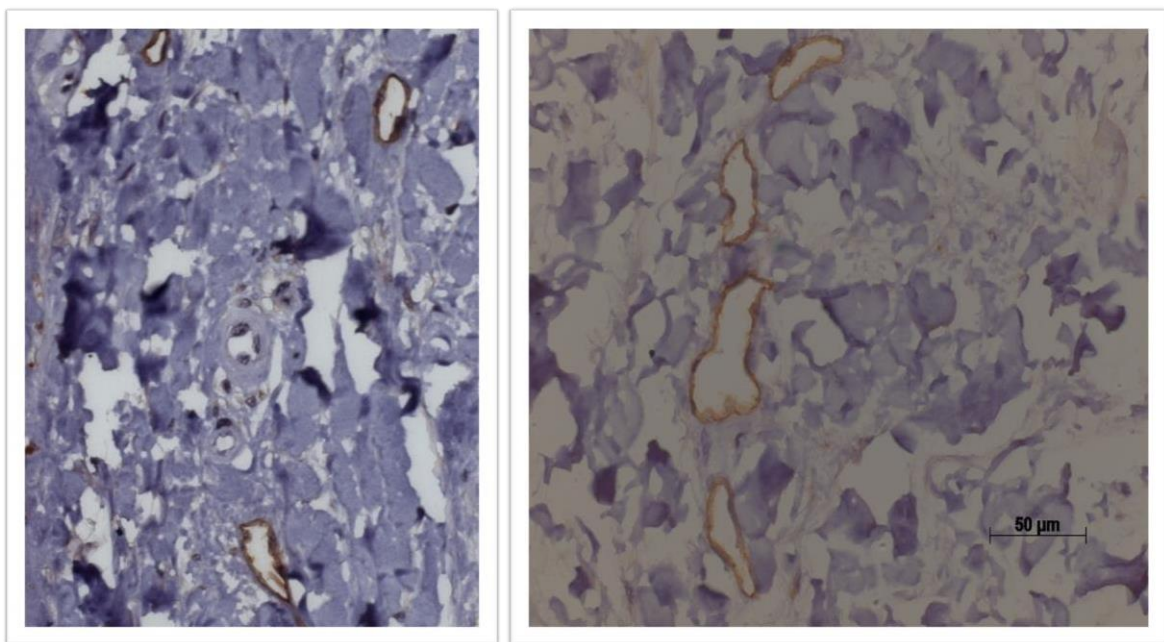


Figura 6 - Próprio autor. Imagem dos vasos linfáticos durante a microscopia óptica

Variáveis analisadas:

- Área total
- Porcentagem de Gordura
- Perímetro
- Diâmetro maior e menor
- Número de vasos por campo
- Raio

4.3.5 Função linfática

O sistema linfático foi avaliado por imagens obtidas pela técnica de fluorescência por infravermelho, conforme descrito e validado em estudo com humanos por Groenlund e col. [63]. O corante fluorescente, a indocianina verde (ICV), foi injetado na derme em três pontos de cada pé: distalmente no primeiro e no quarto espaços intermetatarsianos e atrás do maléolo medial. O corante foi rapidamente absorvido, permanecendo nos vasos linfáticos. A ICV foi ativada com uma fonte de luz, e o sinal resultante foi captado por uma câmera sensível ao infravermelho e transmitido para um monitor de computador. A ICV foi dissolvida em solução salina isotônica, e foi injetado 0,1 mL, equivalente a uma dose de 0,3 microgramas por local de injeção. A fonte de luz utilizada para a ativação da ICV foi um laser personalizado de 785 nm e 450 mW (Power Technology, Arkansas), com um filtro de passagem de banda de 780 a 28 nm. A imagem da ICV foi coletada por uma câmera específica (C9100-13 Hamamatsu, Japão), equipada com uma lente Navitar (25 mm f0.95) e filtros de passagem de banda de 835 a 15 nm na frente e atrás da lente. A taxa de captura de imagem foi entre 2 e 3,33 segundos. Um manguito de pressão foi posicionado na perna do membro onde foi injetado o contraste, inflado até 70 mmHg para oclusão do fluxo linfático. Em seguida, essa pressão foi gradativamente reduzida em 5 mmHg a cada 5 minutos. O nível pressórico mais alto que o corante conseguiu ultrapassar no cuff insuflado foi considerado a pressão de bombeamento. Foram analisados a pressão de bombeamento, o tempo de reenchimento, a frequência e a velocidade de contração. Essa

avaliação foi realizada com os sujeitos em posição supina. A primeira sequência de imagem foi iniciada aproximadamente 20 minutos após a injeção do contraste, e um total de sete sequências separadas foi adquirido. A ICV é o corante de escolha para exames de imagem desde a década de 1950, apresentando poucos efeitos colaterais. Dois estudos prévios com um total de 5 mil procedimentos revelaram incidência de reações moderadas em 0,05% e 0,07%. As doses usadas nesses estudos foram até mil vezes maiores que a usada no estudo proposto. No estudo atual, foi utilizada uma dose de até 240 mg. A ICV associa-se à albumina e tem uma meia-vida biológica de 2 a 4 minutos no sangue. A ICV foi amplamente utilizada em diversos estudos com pacientes com linfedema. [64-66]

Utilizamos a fluorescência no infravermelho próximo (NIRF) para avaliar a função linfática periférica em humanos, explorando o impacto de um fator externo constante: a gravidade. Neste estudo, imagens NIRF foram utilizadas para investigar as alterações na função dos vasos linfáticos sob influência gravitacional, avaliada por meio da mudança de posição corporal de supino para em pé. Foram extraídos os seguintes parâmetros funcionais linfáticos: frequência de propulsão do fluido linfático (contrações/min), velocidade (cm/s) e pressão (mmHg). [67]



Figura 7 - Ilustração da Metodologia para avaliar a função linfática periférica em humanos com imagens NIRF Holm-Weber, T., Kristensen, R. E., Mohanakumar, S., & Hjortdal, V. E. (2022). Gravity and lymphodynamics. *Physiological Reports*, 10, e15289

5 ESTATÍSTICA

5.1 Cálculo Amostral

Segundo Saraf e colaboradores em comparação com controles pareados por idade, gênero e raça, os pacientes de Fontan apresentaram níveis significativamente elevados de marcadores inflamatórios, sendo assim, o cálculo amostral foi realizado com base na diferença encontrada nos biomarcadores inflamatórios com poder estatístico de 95% e significância estatística com $p > 0,05$, 40 pacientes serão necessários no estudo proposto.

5.2 Testes Estatísticos

Teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi realizado para avaliar a distribuição das variáveis numéricas estudadas em cada grupo.

Para testar a diferença entre o GF e CS foi utilizado o Teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas e para avaliar a diferença entre variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Qui-quadrado. Para testar a associação entre as variáveis foi utilizado a correlação de Spearman conforme a distribuição das variáveis.

Os valores foram expressos em mediana e intervalo interquartilico para as variáveis com distribuição assimétrica e em número e porcentagem para as variáveis categóricas.

Foi aceito como diferença estatística significativa quando $p \leq 0,05$. Utilizado o programa estatístico IBM-SPSS v 23.0.

6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Características da população estudada

As características basais dos pacientes e indivíduos saudáveis incluídos no estudo estão apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença entre os grupos em relação a gênero, idade, índice de massa corpórea (IMC) e nem quanto ao nível de atividade física quando aplicado o questionário IPAQ.

Tabela 1 - Características basais dos GF e CS

Variáveis	Fontan N=43	Controle Saudável N = 29	p
Idade na avaliação (anos)	29 (25-35)	27 (25-36)	0,995 *
Gênero (M : F)	18 : 25	14 : 15	0,591 #
Índice massa corpórea (Kg/m ²)	22,7 (20,4-26,7)	23,9 (22,7-27,6)	0,077 *
Nível de atividade física (METS/semana/minuto)	558 (106 -746)	899 (365 - 1795)	0,086*
Ativo: Sedentário	16: 27	13:16	0,518#

Legenda: M: masculino; F: feminino; METS Equivalente Metabólico da Tarefa

* Teste de Mann-Whitney, # Teste de Qui-quadrado

Na Tabela 2 estão apresentadas as características clínicas e cirúrgicas do GF. A mediana de idade na cirurgia de Fontan foi de 11 anos e o tempo de seguimento destes pacientes foi de 18 anos. Nota-se que a maior parte dos pacientes são portadores de atresia tricúspide. A técnica cirúrgica preferencialmente utilizada foi a com tubo extracardiaco, sendo que em 51% dos pacientes foi realizada a fenestração. Por meio do ecocardiograma foram extraídos os valores de fração de ejeção do ventrículo sistêmico, bem como a presença e os graus de insuficiência das valvas atrioventriculares. Os níveis plasmáticos de BNP foram analisados a partir de amostra simples de sangue periférico.

Tabela 2 - Características clínicas e cirúrgicas dos pacientes estudados

Variáveis	Fontan N=43
Idade na cirurgia de Fontan (anos)	11 (7-15)
Tempo de seguimento após Fontan (anos)	18 (15-23)
Saturação de Oxigênio (%)	93 (91-95)
Diagnóstico, n (%)	
DVEVE	8 (19%)
Atresia Mitral	3 (7%)
Síndrome de Heterotaxia	1 (2%)
Atresia Tricúspide	21 (49%)
Outros	10 (23%)
Dominância Ventricular (E : D : Biv : Ind)	32 : 6 : 2 : 3
Técnica cirúrgica (Túnel lateral: Tubo extracardiaco)	8 : 35
Fenestrado, n (%)	22 (51%)
Fração Ejeção Ventrículo Sistêmico (%)	56 (52-62)
BNP (pg/mL)	20 (12-46)
Insuficiência Valva Atrioventricular (Disc:Mod:Imp)	20 : 7 : 2

E:esquerdo; D: direito; Biv: Biventricular; Ind: Indeterminado; Disc: discreto; Mod: moderado; Imp: importante; BNP: Peptídio Natriurético

6.2 Marcadores Inflamatórios

Quando comparamos os marcadores inflamatórios entre o GF e CS encontramos diferença significativa nos valores de IL 6 (pró-inflamatória) ($p=0,020$) entre os grupos conforme demonstrado na Tabela 3 e Gráfico 1, os demais marcadores inflamatórios não apresentaram diferenças.

Tabela 3 - Comparação dos marcadores inflamatórios entre Grupo Fontan e Controle Saudável

Variáveis	Número de análises detectadas GF	Fontan N=43	Número de análises detectadas CS	Controle Saudável N=29	p
TNFα	12	4,25 (1,02-12,12)	10	2,04 (0,85-2,98)	0,106*
IL- β1	1	15,97	0	-	-
IL - 2	18	2,50 (2,50-4,45)	14	2,50 (2,10-2,63)	0,084*
IL - 6	30	0,50 (0,29-1,00)	20	0,27 (0,09-0,40)	0,020*
IL - 10	22	0,56 (0,26-1,64)	21	0,47 (0,26-0,81)	0,402*

Legenda: TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; * Teste de Mann-Whitney

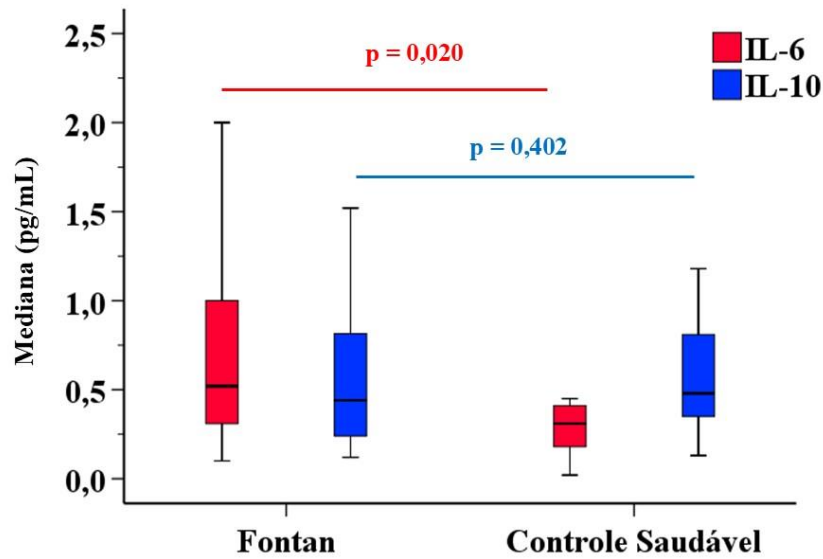


Gráfico 1 - Representação gráfica das interleucinas 6 e 10 no GF e CS

Ao compararmos os marcadores inflamatórios no GF em relação ao tempo de seguimento pós-operatório, os pacientes com tempo ≥ 18 anos apresentaram valores significativamente mais altos de IL-6 comparados aos pacientes com tempo < 18 anos conforme visto no Gráfico 2.

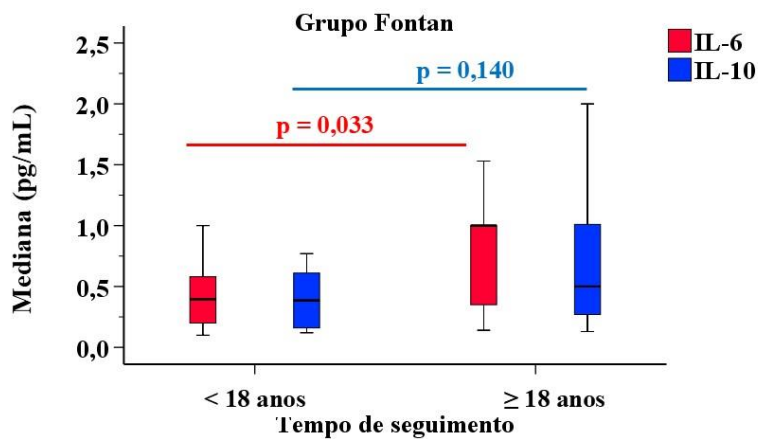


Gráfico 2 - Mediana da IL 6 e IL10 nos pacientes seguindo o tempo de seguimento

A mediana de IL-6 é significativamente maior em pacientes com complicações (como enteropatia perdedora de proteínas, disfunção ventricular, arritmia, edema periférico e obesidade), indicando uma resposta inflamatória mais intensa em comparação aos sem complicações. Em contraste, os níveis de IL-10 permanecem estáveis entre os grupos, sem diferença estatisticamente significativa, sugerindo uma estabilidade da resposta anti-inflamatória. Esses dados reforçam a relação entre inflamação e complicações em pacientes com Circulação de Fontan, conforme mostrado no Gráfico 3.

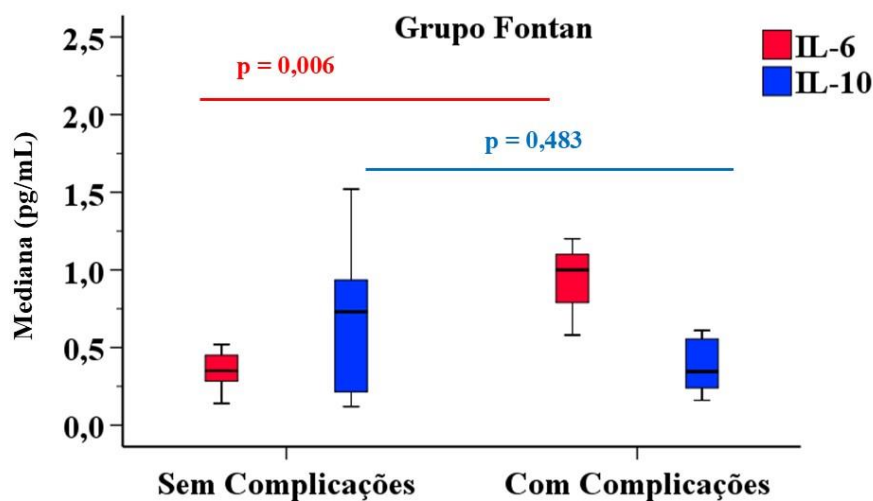


Gráfico 3 - Mediana da IL6 e IL10 nos pacientes GF com complicações e sem complicações

No GF, ao comparar os níveis das citocinas IL-6 (pró-inflamatória) e IL-10 (anti-inflamatória) entre os grupos sedentário e ativo, classificados pelo questionário IPAQ, observou-se que os pacientes sedentários apresentaram uma mediana de IL-6 mais elevada, sugerindo um estado pró-inflamatório mais intenso. Em contraste, os pacientes ativos exibiram níveis significativamente maiores de IL-10, indicando uma possível resposta anti-inflamatória estimulada pela atividade física, conforme demonstrado no Gráfico 4.

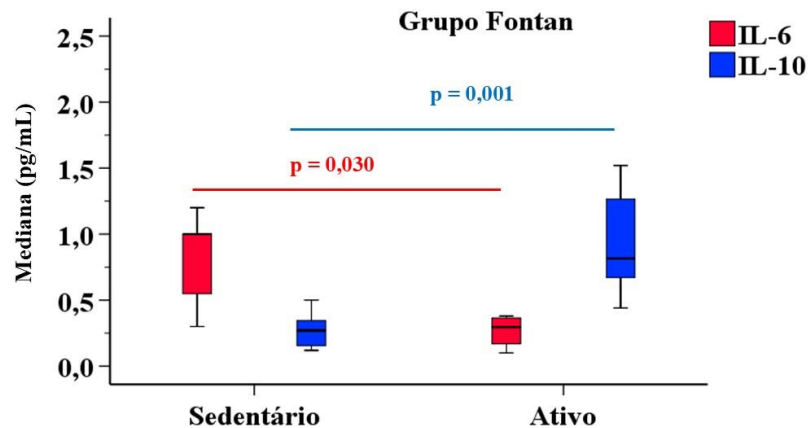


Gráfico 4 - Representação das interleucinas 6 e 10 no GF sedentário e ativo

Resumo: Nos pacientes do GF, níveis de IL-6 foram significativamente maiores que nos controles saudáveis, e ainda maiores em pacientes com seguimento pós-operatório ≥ 18 anos. No GF com complicações apresentaram medianas de IL-6 significativamente mais elevadas enquanto os níveis de IL-10 permaneceram estáveis independentemente da presença de complicações. Finalmente, pacientes GF sedentários mostraram tendência a níveis medianos mais altos de IL-6, enquanto os ativos apresentaram medianas de IL-10 significativamente mais altas, sugerindo que a atividade física pode modular uma resposta inflamatória.

6.3 Morfologia dos Vasos Linfáticos

A análise morfológica dos vasos linfáticos, incluindo área total, porcentagem de gordura, perímetro, diâmetro maior e menor, raio e número de vasos linfáticos estão representados a seguir.

O Gráfico 5 mostra que a porcentagem de gordura corporal é significativamente maior nos pacientes do grupo Fontan em relação ao grupo controle de indivíduos saudáveis. A mediana da porcentagem de gordura é substancialmente superior no GF.

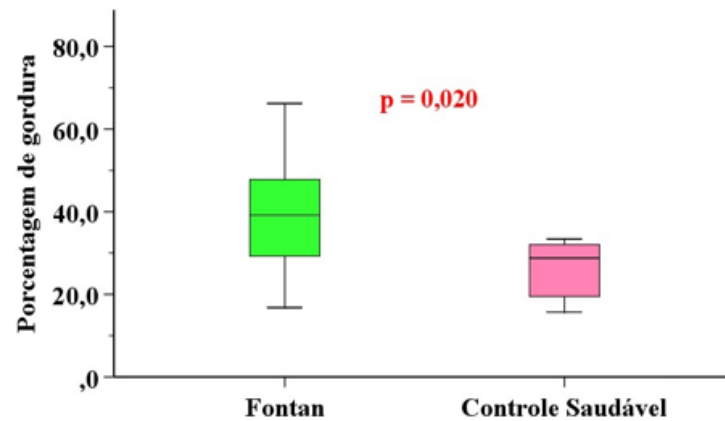


Gráfico 5 - Representação grafica da porcentagem de gorgura entre o GF e CS

Ao calcularmos o índice de número de vasos linfáticos por fração de área da derme Grafico 6, constatamos que os pacientes do GF apresentam uma concentração significativamente maior de vasos linfáticos na derme ($p=0,008$). No entanto, esses vasos são de tamanho reduzido em comparação aos observados nos pacientes do grupo controle (CS).

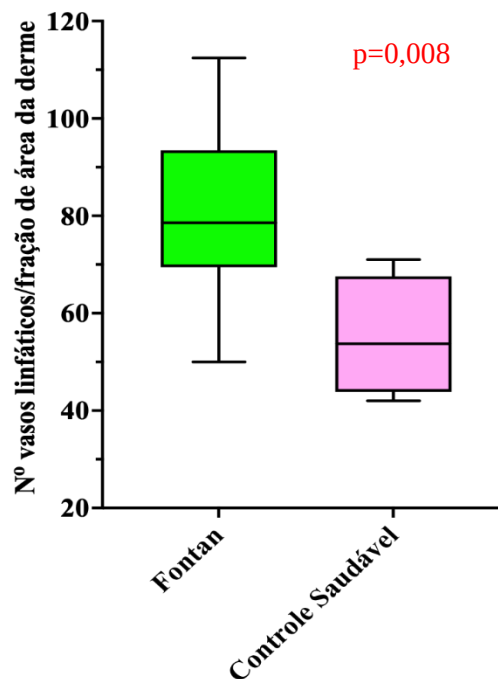


Gráfico 6 - Representação gráfica do Índice de número de vasos linfáticos por fração de área da derme.

O perímetro (μm) dos vasos linfáticos foi menor nos pacientes GF em comparação com o grupo controle saudável, conforme Gráfico 7.

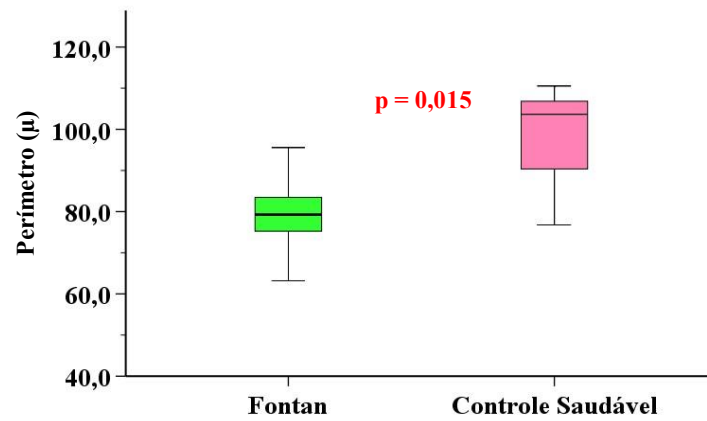


Gráfico 7 - Representação gráfica da medida do perímetro entre o GFe CS

Os Gráficos 8 e 9 mostram que o diâmetro maior (μm) e o raio (μm) dos vasos linfáticos foram significativamente menores em pacientes GF quando comparados a CS.

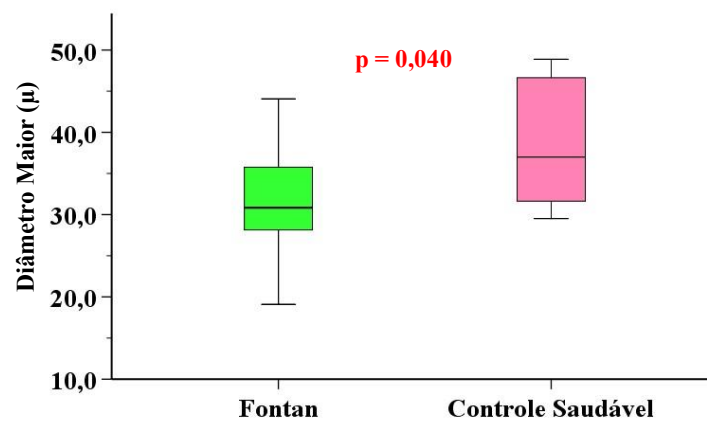


Gráfico 8 - Representação gráfica da medida do diâmetro maior entre o GFe CS

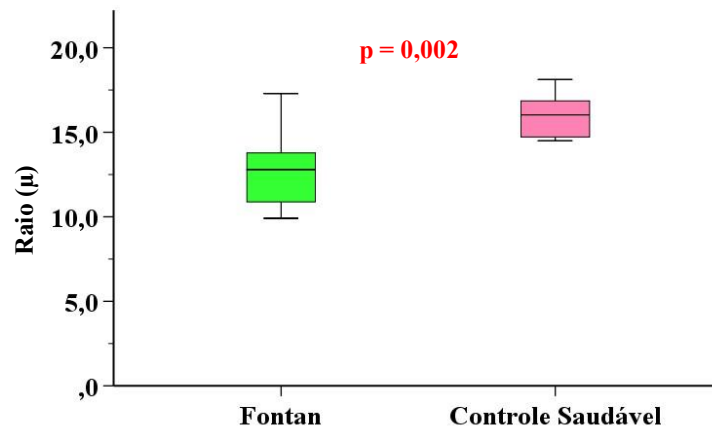


Gráfico 9 - Representação gráfica da medida do raio dos vasos linfáticos entre o GFe CS

A análise da morfologia dos vasos linfáticos em pacientes GF revelou que aqueles sem complicações apresentaram diâmetro maior (μm) significativamente maior em comparação com os pacientes com complicações, demonstrado no Gráfico 10.

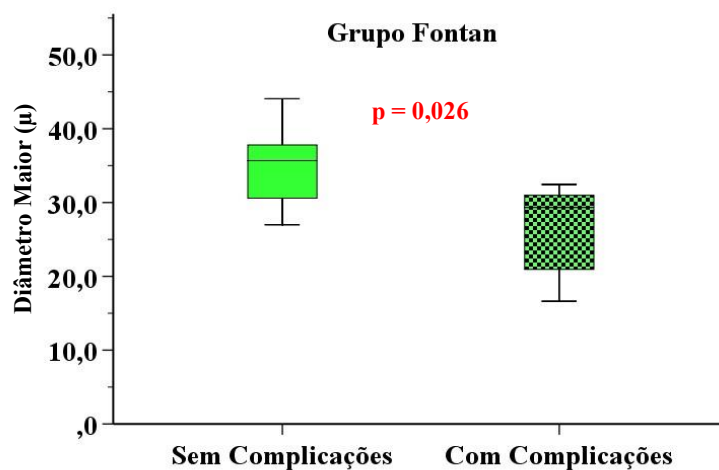


Gráfico 10 - Representação gráfica da medida do diâmetro maior entre os pacientes do GF com complicações

Ao analisarmos os grupos CS e GF, com e sem complicações, observamos diferenças significativas entre o CS e o GF com complicações nas variáveis raio e diâmetro maior. Dessa forma, os pacientes do grupo GF sem complicações apresentam valores semelhantes aos do grupo CS, como demonstrado nos Gráficos 11 e 12.

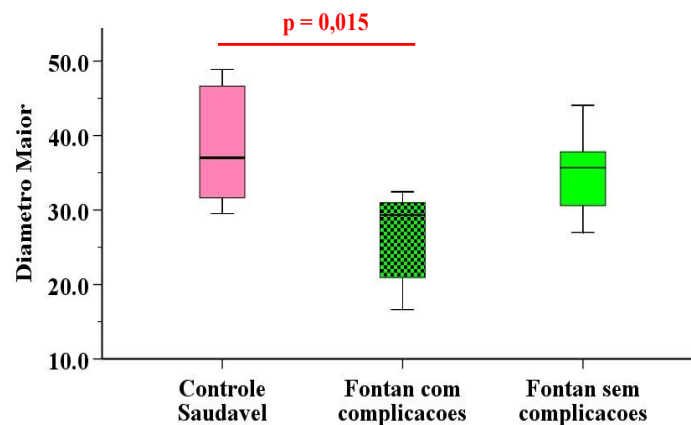


Gráfico 11 - Representação Grafica da medida de diametro maior entre os grupos CS e GF, com e sem complicações.

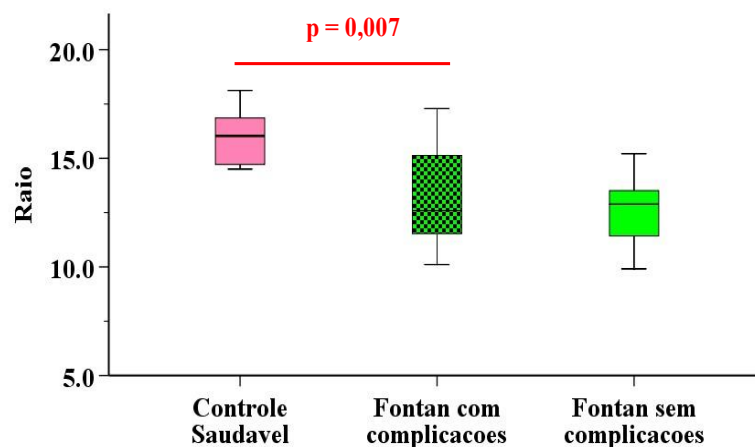


Gráfico 12 - Representação Grafica da medida do raio entre os grupos CS e GF, com e sem complicações.

Resumo: A análise morfológica dos vasos linfáticos revelou alterações significativas nos pacientes do GF, incluindo maior porcentagem de gordura corporal, perímetro reduzido, diâmetro maior e raio menor dos vasos linfáticos. Pacientes com complicações apresentaram alterações mais pronunciadas no diâmetro maior. O índice de vasos linfáticos por fração de área dérmica foi significativamente maior no grupo Fontan, com concentração dos vasos em áreas menores da derme, sugerindo disfunção linfática. Não foram observadas diferenças significativas na área total da amostra, no número total de vasos ou no diâmetro menor.

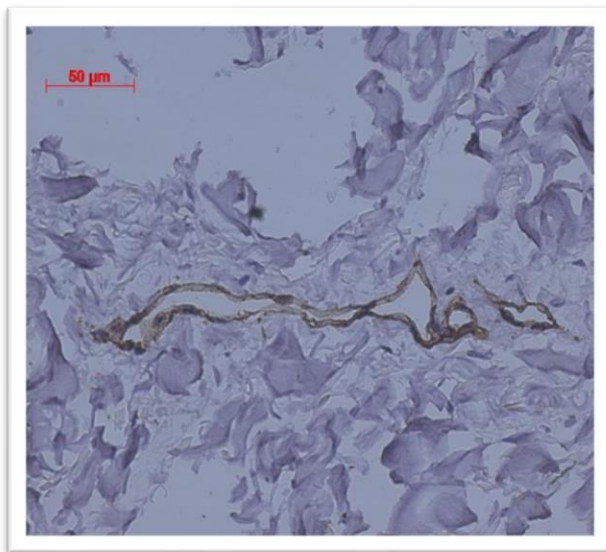
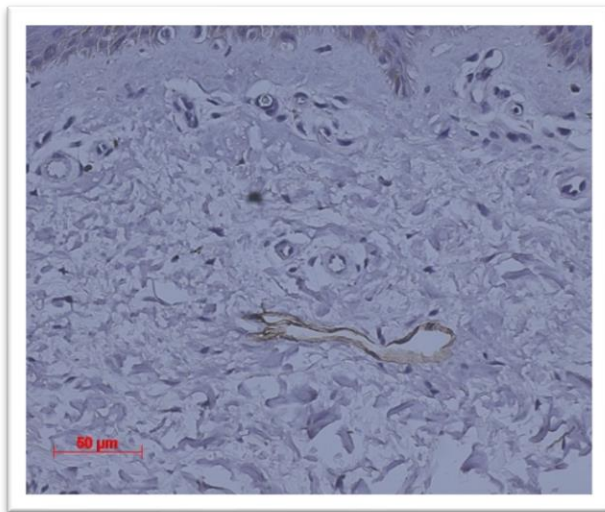


Figura 8 - Próprio autor. A imagem ilustra as diferenças morfológicas, incluindo perímetro, raio e diâmetro dos vasos linfáticos, entre Fontan e Controle Saudável

6.4 Função Linfática

Utilizando a técnica de fluorescência por infravermelho, observou-se que pacientes GF com complicações apresentaram frequência de contração dos vasos linfáticos periféricos significativamente menor na posição ereta em comparação com pacientes sem complicações, observado no Gráfico 13.

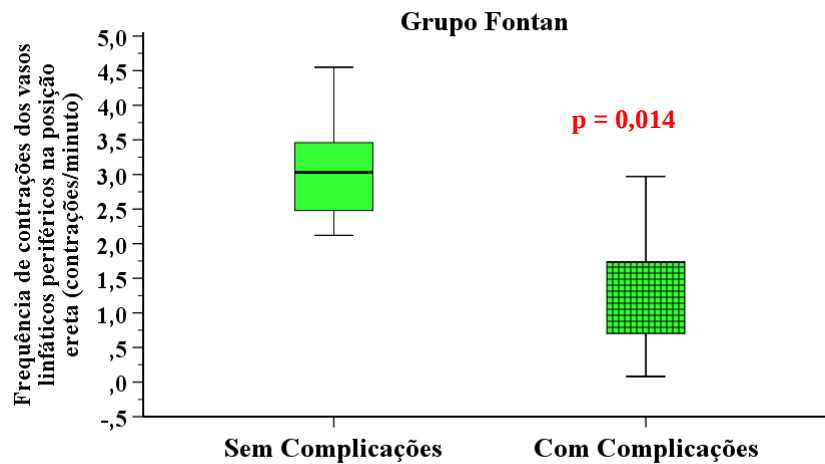


Gráfico 13 - Representação gráfica da frequência de contração dos vasos linfáticos no GF com e sem complicações

Pacientes com complicações tanto na posição supina quanto na ereta necessitaram de maior esvaziamento do manguito de pressão para que houvesse a passagem do contraste através do mesmo. Ou seja, pacientes com complicações apresentaram pressão de bomba do sistema linfático significativamente menor comparados àqueles sem complicações, como demonstrado nos Gráficos 14 e 15.

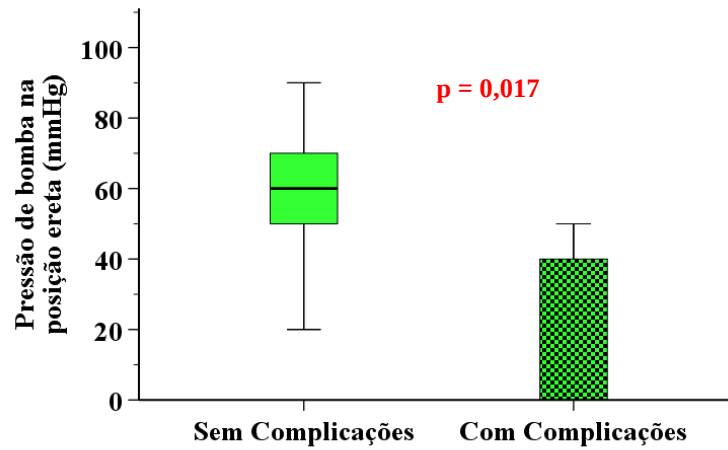


Gráfico 14 - Representação gráfica da frequência da pressão de bomba na posição ereta no GF com e sem complicações

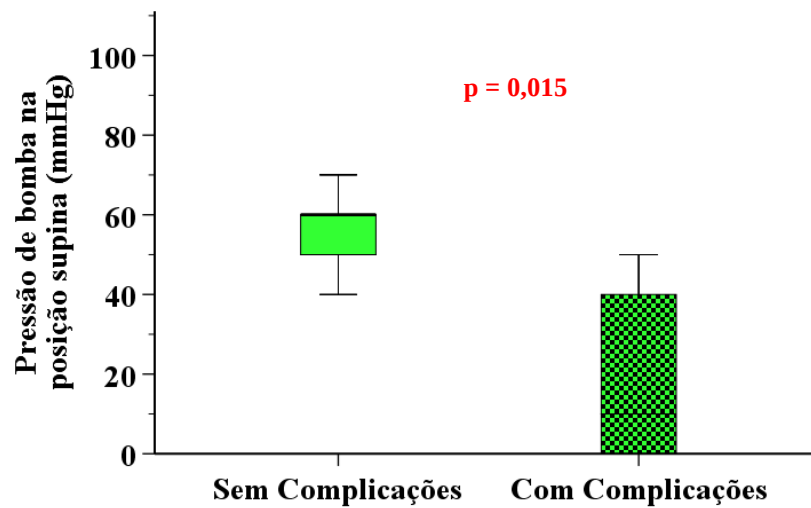


Gráfico 15 - Representação gráfica da frequência da pressão de bomba na posição supina no GF com e sem complicações

Resumo: A técnica de fluorescência por infravermelho mostrou menor frequência de contração dos vasos linfáticos periféricos na posição ereta em pacientes GF com complicações. Esses pacientes também apresentaram pressão de bomba linfática significativamente diferente em comparação com pacientes sem complicações, tanto na posição supina quanto na ereta.

6.5 Qualidade de Vida

Quanto à qualidade de vida avaliada por meio do questionário SF-36 versão curta, encontramos diferença significativa entre o GF e CS somente no domínio Capacidade Funcional, Limitação por Aspectos Físicos e Estado Geral da Saúde. Nos demais domínios a percepção dos pacientes foi semelhante à dos indivíduos saudáveis, visto no Gráfico 16.

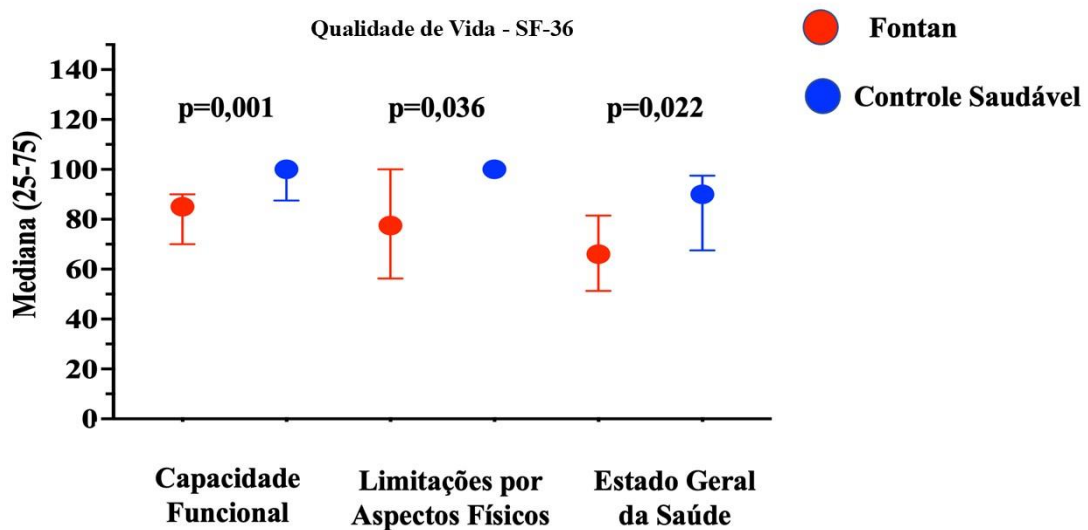


Gráfico 16 - Representação gráfica da diferença do questionário SF- 36 entre o GF e CS

6.6 Correlações

Este estudo, também investigou as correlações entre morfologia dos vasos linfáticos, marcadores inflamatórios, função linfática e qualidade de vida, buscando identificar padrões e associações que possam contribuir para uma melhor compreensão da doença e suas complicações.

Os pacientes do GF, apresentaram que quanto maior o número de vasos linfáticos, menores são os níveis da IL-6 no sangue. Isso sugere que um sistema linfático mais ativo (com mais vasos) pode estar associado a uma menor inflamação (IL-6 é um marcador inflamatório). visto no Gráfico 17.

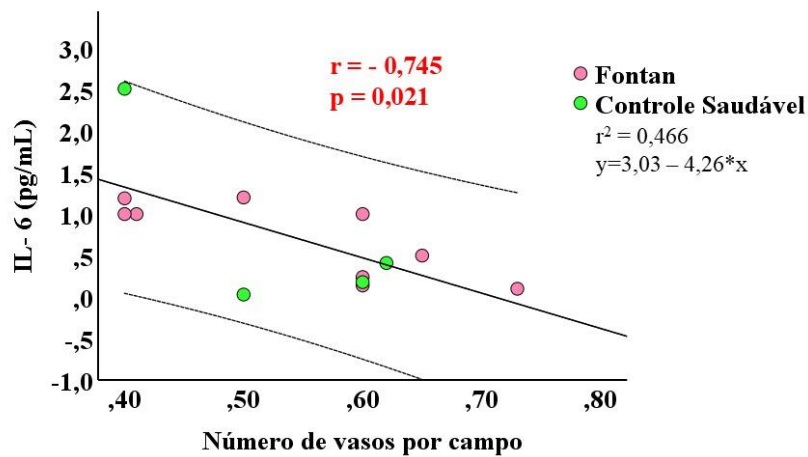


Gráfico 17 - Correlação entre IL6 e o número de vasos por campo

No Gráfico 18, pode ser visualizado que quanto maior a frequência de contração dos vasos linfáticos na posição supina, menores os níveis de IL6. Quanto menor o processo inflamatório, maior será a frequência de contração dos vasos linfáticos periféricos em posição supina.

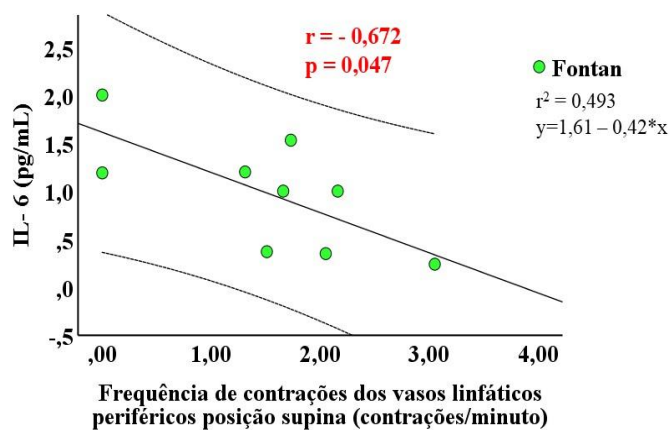


Gráfico 18 - Correlação entre a IL6 e a frequência de contração dos vasos linfáticos em posição supina

No Gráfico 19, há a correlação entre a frequência de contrações dos vasos linfáticos periféricos em posição ereta e os níveis de IL-6 em pacientes GF. Isso indica que, conforme a frequência de contrações linfáticas aumenta, os níveis de IL-6 tendem a diminuir, sugerindo uma maior atividade linfática e que esta pode estar associada a uma redução na inflamação sistêmica. Esse achado pode refletir o papel do sistema linfático no controle da resposta inflamatória desta população.

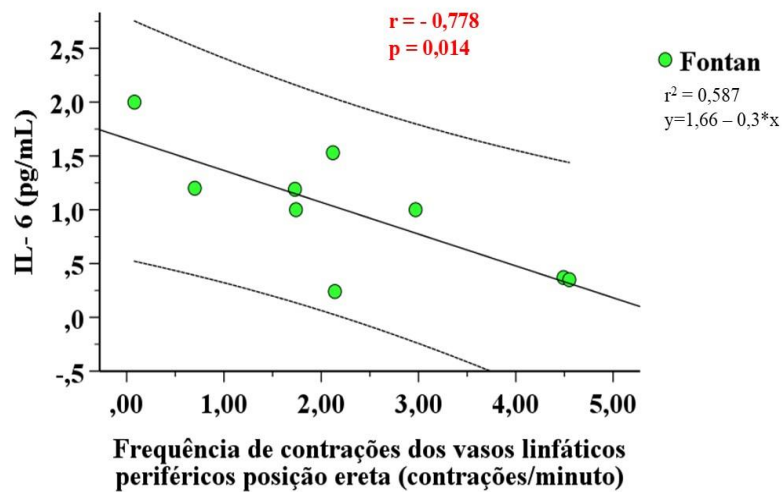


Gráfico 19 - Correlação entre a IL6 e a frequência de contração dos vasos linfáticos em posição ereta

A correlação entre a pressão de bomba linfática em posição ereta e a porcentagem de gordura corporal em pacientes com Fontan (GF) sugere que uma pressão de bombeamento mais alta está associada a menores percentuais de gordura. Esse achado indica uma possível eficiência da função linfática, refletida pela pressão de bombeamento, o que é importante para a saúde metabólica desses pacientes. Menores percentuais de gordura podem contribuir para uma pressão de bomba mais eficiente, conforme demonstrado no Gráfico 20.

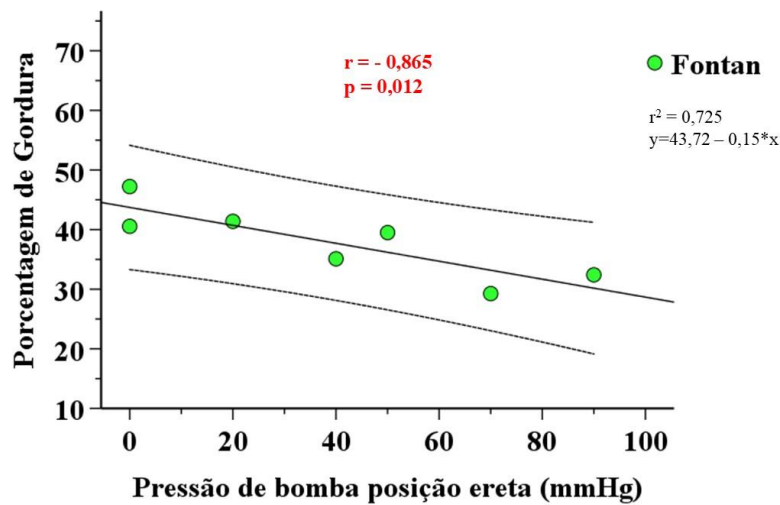


Gráfico 20 - Correlação entre a porcentagem de gordura e a pressão de bomba na posição ereta

O Gráfico 21 indica uma correlação positiva significativa entre a frequência de contrações dos vasos linfáticos periféricos em posição ereta pelo número de vasos por campo, onde observamos que uma maior frequência de contrações está associada a um aumento no número de vasos.

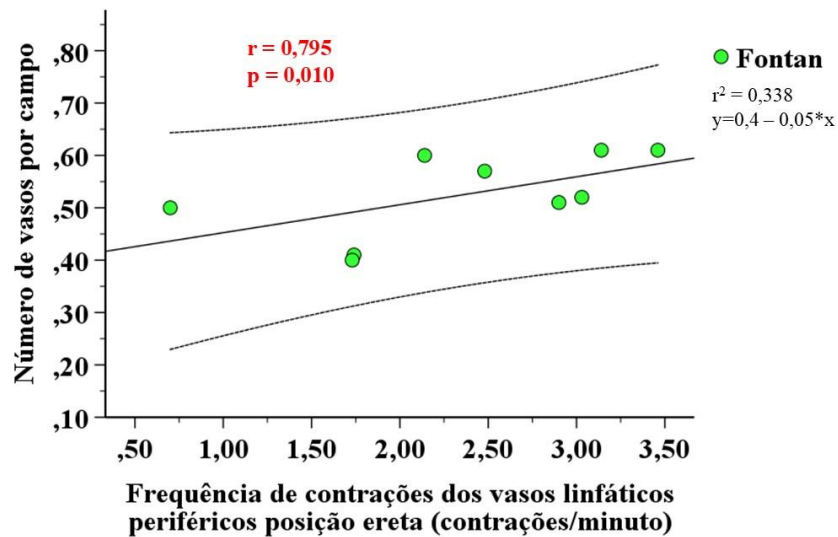


Gráfico 21 - Correlação entre o número de vasos por campo e a frequência de contrações dos vasos linfáticos na posição ereta

Resumo: Foi observada uma relação importante entre o sistema linfático, a inflamação, a saúde metabólica e a estrutura dos vasos sanguíneos. Quanto maior o número de vasos linfáticos, menores foram os níveis de IL-6, o que sugere que pacientes mais inflamados apresentam menor número de vasos linfáticos. Além disso, contrações mais frequentes dos vasos linfáticos também se associaram a níveis mais baixos de IL-6, indicando uma função anti-inflamatória. Uma boa eficiência na pressão de bombeamento linfático mostrou relação com menor acúmulo de gordura corporal. Esses achados ajudam a entender melhor as complicações inflamatórias e metabólicas em pacientes com cardiopatia congênita univentricular.

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Pacientes submetidos à cirurgia de Fontan, realizada como tratamento paliativo para cardiopatias congênitas complexas, como o coração univentricular, enfrentam complicações a longo prazo, este estudo investigou a morfologia dos vasos linfáticos, os biomarcadores inflamatórios (IL-6 e IL-10), a função linfática e a qualidade de vida em pacientes com circulação de Fontan. Comparados a controles saudáveis, observamos comprometimento do sistema linfático e alterações significativas nos níveis de IL-6 e IL-10 e uma baixa qualidade de vida em alguns domínios do SF36 como iremos discutir a seguir.

Schumacher e Goldberg (2016) discute o uso de biomarcadores para monitorar e prever complicações em pacientes com a Circulação de Fontan. O estudo aborda os desafios fisiológicos dessa condição, em que pacientes apresentam circulação venosa única, levando a riscos de insuficiência cardíaca, disfunção hepática, problemas renais e aumento de inflamação. Biomarcadores são explorados como ferramentas que podem oferecer insights sobre o status e o prognóstico desses pacientes. Citocinas como (IL-6, TNF- α), que indicam níveis de inflamação e podem estar associados à deterioração dos sistemas cardiovascular e linfático. [74]

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória fundamental na resposta imune, frequentemente encontrada em níveis elevados em pacientes com a circulação Fontan. A própria fisiologia do procedimento, que cria um fluxo venoso passivo para os pulmões sem o auxílio de um ventrículo funcional para impulsionar o sangue, favorece a estase venosa e a baixa perfusão, criando um ambiente propício para a inflamação vascular crônica. Estudos como o de Madhok et al. (2006) demonstram que níveis elevados de IL-6 estão fortemente correlacionados à deterioração da função cardíaca e complicações vasculares. [68]

O sedentarismo é um fator adicional que agrava o quadro inflamatório nesses pacientes. Muitos indivíduos com circulação Fontan apresentam limitações físicas decorrentes da própria condição cardíaca, o que reduz sua capacidade de realizar atividades físicas. A inatividade

física, por sua vez, contribui para a piora da inflamação crônica. Estudos indicam que a falta de exercício aumenta os níveis de IL-6 e piora os desfechos clínicos. Goldberg et al. (2011) identificaram que pacientes de Fontan com menor capacidade aeróbica apresentavam níveis mais elevados de IL-6, sugerindo uma relação entre sedentarismo e o agravamento da resposta inflamatória. [69]

Em nosso estudo, pacientes com Circulação de Fontan (CF) apresentaram os níveis de IL-6 significativamente maiores que em controles saudáveis. Ainda os pacientes CF com complicações mostraram medianas de IL-6 elevadas ($p=0,006$), enquanto os níveis de IL-10 permaneceram estáveis ($p=0,483$). E os pacientes sedentários apresentaram tendência a níveis mais altos de IL-6 ($p=0,030$), enquanto os ativos tiveram medianas de IL-10 significativamente mais altas ($p=0,001$), sugerindo que a atividade física pode modular a resposta inflamatória e ajudar estes pacientes, pois o sedentarismo não apenas amplifica o estado inflamatório crônico, mas também está relacionado ao desenvolvimento de complicações metabólicas, como resistência à insulina e obesidade, que são comuns nesses pacientes. Por outro lado, a atividade física supervisionada pode ajudar a modular os níveis de IL-6 e aumentar a produção de IL-10, promovendo uma resposta inflamatória mais equilibrada e melhorando o prognóstico a longo prazo. Saraf e colaboradores em seu estudo que analisa o perfil de biomarcadores em pacientes estáveis com Fontan, conclui que a expressão de múltiplos biomarcadores está elevada em pacientes com circulação de Fontan, sugerindo um estado de desregulação sistêmica crônica. [37]

A relação entre disfunção linfática e inflamação sistêmica em pacientes com cardiopatias univentriculares é intrínseca. A falência do sistema linfático não apenas contribui para o acúmulo de fluido, como também exacerba a inflamação crônica.

Uma recente pesquisa de Kelly et al. (2024) investigou a morfologia e a função do sistema linfático em pacientes com insuficiência cardíaca direita devido à regurgitação

tricúspide secundária, uma condição que compartilha características patofisiológicas com a circulação Fontan. O estudo revelou que, apesar da elevação da pressão venosa e da sobrecarga hemodinâmica, a morfologia linfática central e periférica dos pacientes estudados não apresentou mudanças significativas quando comparada a controles saudáveis, sugerindo que esses pacientes estavam bem compensados em termos de tratamento clínico no momento do exame. No entanto, o estudo destacou a tendência de dilatação do ducto torácico, o que pode refletir adaptações a longo prazo ao aumento da carga linfática e hemodinâmica, e já no estudo de Mohanakumar (2019) foi demonstrado que os pacientes com circulação de Fontan apresentaram pressão de bombeamento linfático 17% menor e frequência de contração 62% maior em comparação aos controles saudáveis. Além disso, o ducto torácico foi alongado em 10% nos pacientes Fontan, em comparação aos controles saudáveis. [70,24] Todos os estudos ressaltam a importância de novas pesquisas sobre o sistema linfático desses pacientes. Em nosso estudo, a análise morfológica dos vasos linfáticos revelou que pacientes com Circulação de Fontan apresentaram maior porcentagem de gordura corporal ($p=0,020$), perímetro menor ($p<0,015$), diâmetro maior ($p<0,040$) e raio ($p<0,002$) menores em comparação aos controles saudáveis. Pacientes com complicações mostraram alterações no diâmetro. Essas alterações sugerem disfunção linfática nos pacientes com Circulação de Fontan.

Nosso estudo destaca que os pacientes do GF apresentam uma porcentagem de gordura significativamente maior que os CS ($p=0,020$), ao calcularmos o índice de número de vasos linfáticos por fração de área da derme, confirmamos que os pacientes do GF apresentaram uma concentração significativamente maior de vasos linfáticos na derme ($p=0,001$), porém estes vasos encontram-se menores que nos CS. Será que alterações metabólicas e inflamatórias estão levando a este comprometimento linfático?

Redondo (2020) investigou a presença e a distribuição de vasos linfáticos no tecido adiposo humano subcutâneo (SAT) e visceral (VAT). Utilizando técnicas de

imunohistoquímica e imagens tridimensionais, foi demonstrado que os vasos linfáticos são abundantes no VAT, com capilares e vasos de maior calibre distribuídos no parênquima e septos fibrosos. Em contraste, no SAT, os vasos linfáticos foram raros e limitados às bordas do tecido, sem formação de redes capilares contínuas no parênquima. Essas diferenças destacam particularidades funcionais e estruturais entre os dois tipos de tecido adiposo, com implicações para o metabolismo lipídico, drenagem linfática e condições associadas, como obesidade e linfedema. O estudo abre novas perspectivas para explorar a relação entre vasculatura linfática e disfunções metabólicas em humanos. [76]

Em relação à Qualidade de Vida, um estudo longitudinal de 10 anos na Dinamarca avaliou a qualidade de vida em 109 pacientes com circulação de Fontan, comparando-a com a população geral. Apesar do aumento de complicações ao longo do tempo, a qualidade de vida em geral se manteve estável. No entanto, a capacidade física foi significativamente inferior à da população geral, enquanto a saúde mental foi semelhante. A atividade física foi menor nos pacientes do que na população geral. Os achados destacam a necessidade de monitoramento contínuo da qualidade de vida em pacientes com circulação de Fontan e a busca por intervenções para melhorar sua capacidade física. [71]

Marshall em um estudo recente de 2024 avaliou a qualidade de vida de 66 adultos com a fisiologia de Fontan, mostrando que eles apresentaram QV física e social significativamente inferior à média populacional. Cerca de 61% dos participantes tiveram pontuações de risco em pelo menos uma área, sendo as funções física (56%) e social (35%) as mais afetadas. Fatores psicológicos, como estresse e trauma, explicaram até 44% das variações na QV, superando a influência de fatores clínicos e socioeconômicos. Em relação ao suporte emocional, apenas 26% dos participantes conseguiram acesso, embora 88% dos que receberam o consideraram útil. [72]

Nosso estudo mostra que qualidade de vida avaliada pelo questionário SF-36 (versão curta), observou-se diferença significativa entre o grupo Fontan (GF) e o grupo saudável (CS)

apenas nos domínios de Capacidade Funcional ($p=0,004$), Limitação por Aspectos Físicos ($p=0,036$) e Estado Geral da Saúde ($p=0,022$). Em todos os demais domínios, a percepção dos pacientes foi semelhante ao dos indivíduos saudáveis. Sendo assim, podemos observar uma qualidade de vida diminuída nesta população, principalmente no que diz respeito ao aspecto capacidade física, reforçando assim a necessidade de orientação de atividade física específica para essa população. Assim, avaliar e acompanhar a qualidade de vida desses pacientes é tão importante quanto prevenir e/ou tratar complicações clínicas.

Este estudo é pioneiro ao correlacionar achados que sugerem interações significativas entre o sistema linfático, a inflamação, a saúde metabólica e a estrutura vascular. Observou-se que o número de vasos linfáticos tem correlação negativa com os níveis de IL-6, indicando que uma maior densidade vascular pode estar associada a menor inflamação. A frequência de contrações linfáticas também se correlacionou com níveis mais baixos de IL-6, sugerindo uma função anti-inflamatória da atividade linfática. Além disso, houve correlação negativa entre a pressão de bomba linfática e a gordura corporal, o que aponta que uma função linfática mais eficiente pode estar associada a menor acúmulo de gordura. Por fim, o aumento da pressão de bomba na posição supina relacionou-se à redução do raio dos vasos linfáticos, sugerindo adaptações estruturais no sistema linfático. Esses achados aprofundam o entendimento sobre as complicações inflamatórias e metabólicas em indivíduos com cardiopatia congênita univentricular, destacando a necessidade de estudos futuros para explorar como a função linfática e o tecido adiposo contribuem para essas disfunções e como podem ser alvos de intervenções terapêuticas.

8 CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

A pesquisa ressalta a importância de estudar o sistema linfático em pacientes com Circulação de Fontan, evidenciando que, apesar do número de vasos linfáticos ser semelhante ao de indivíduos saudáveis, suas dimensões são reduzidas, e pacientes com complicações apresentam disfunção linfática, com menor pressão de bomba. Observou-se também um estado inflamatório desregulado, com altos níveis de IL-6 e baixos de IL-10, agravado pelo sedentarismo, o que aumenta o risco de complicações cardiovasculares e metabólicas.

A avaliação da qualidade de vida (SF-36) indicou que, embora geral seja semelhante ao grupo controle, há limitações importantes em capacidade funcional, aspectos físicos e saúde geral. Esses resultados destacam a necessidade de intervenções para fortalecer a função linfática e reduzir a inflamação crônica, como o incentivo à atividade física, visando melhorar a saúde e qualidade de vida desses pacientes.

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

9 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das principais limitações deste estudo foi o impacto da pandemia de COVID-19, especialmente no início do projeto. As restrições e medidas de segurança dificultaram o deslocamento dos pacientes ao InCor. Adicionalmente, dificuldades técnicas com o kit de marcadores inflamatórios levaram à perda de algumas amostras, restringindo os dados nessa área específica.

A realização da biópsia de pele, por ser um procedimento invasivo, também exigiu a liberação prévia do cardiologista clínico responsável, devido ao uso de anticoagulantes pelos pacientes. Essa necessidade reduziu o número de participantes aptos para o procedimento, restringindo a amostra disponível para análises mais detalhadas. Considerar essas limitações é essencial para a interpretação dos resultados e para o planejamento de estudos futuros, que possam superar tais desafios e aprimorar a robustez das conclusões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Fontan F, Baudet E. Surgical Repair of Tricuspid Atresia. *Thorax*. 1971;26:240-8.
- [2] Gewillig M, Brown SC. The Fontan circulation after 45 years: update in physiology. *Heart*. 2016;102:1081-6.
- [3] de Leval MR. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2:202-8.
- [4] de Leval MR, Kilner P, Gewillig M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:682-95.
- [5] Marcelletti C, Corno A, Giannico S, Marino B. Inferior Vena-Cava Pulmonary-Artery Extracardiac Conduit - A New Form of Right Heart Bypass. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1990;100:228-32.
- [6] Nakano T, Kado H, Tatewaki H, Hinokiyama K, Oda S, Ushinohama H, et al. Results of extracardiac conduit total cavopulmonary connection in 500 patients†. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015.
- [7] Atz AM, Zak V, Mahony L, Uzark K, Shrader P, Gallagher D, et al. Survival Data and Predictors of Functional Outcome an Average of 15 Years after the Fontan Procedure: The Pediatric Heart Network Fontan Cohort. *Congenital Heart Disease*. 2015;10:E30-E42.
- [8] Ono M, Kasnar-Samprec J, Hager A, Cleuziou J, Burri M, Langenbach C, et al. Clinical outcome following total cavopulmonary connection: a 20-year single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016.
- [9] Caneo LF, Turquetto ALR, Neirotti RA, Binotto MA, Miana LM, Tanamati C, et al. Lessons Learned From a Critical Analysis of the Fontan Operation Over Three Decades in a Single Institution. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*. 2017;8(3):376-84.
- [10] Turner Z, Lanford L, Webber S. Oral budesonide as a therapy for protein-losing enteropathy in patients having undergone Fontan palliation. *Congenit Heart Dis*. 2012;7:24- 30.
- [11] Zaupper LB, Nielsen BW, Herlin T. Protein-losing enteropathy after the total cavopulmonary connection: impact of intravenous immunoglobulin. *Congenit Heart Dis*. 2011;6:624-9.
- [12] Johnson JN, Driscoll DJ, O'Leary PW. Protein-losing enteropathy and the Fontan operation. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:375-84.

- [13] Feldt RH, Driscoll DJ, Offord KP, Cha RH, Perrault J, Schaff HV, et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:672-80.
- [14] Meadows J, Gauvreau K, Jenkins K. Lymphatic obstruction and protein-losing enteropathy in patients with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2008;3:269-76.
- [15] Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation. *Congenit Heart Dis.* 2007;2:288-300.
- [16] Jensen MR, Simonsen L, Karlsmark T, Bülow J. Microvascular filtration is increased in the forearms of patients with breast cancer-related lymphedema. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114:19-27.
- [17] Modi S, Stanton AW, Svensson WE, Peters AM, Mortimer PS, Levick JR. Human lymphatic pumping measured in healthy and lymphoedematous arms by lymphatic congestion lymphoscintigraphy. *J Physiol.* 2007;583:271-85.
- [18] Rasmussen JC, Tan IC, Marshall MV, Adams KE, Kwon S, Fife CE, et al. Human Lymphatic Architecture and Dynamic Transport Imaged Using Near-infrared Fluorescence. *Transl Oncol.* 2010;3:362-72.
- [19] Adamczyk LA, Gordon K, Kholová I, Meijer-Jorna LB, Telinius N, Gallagher PJ, et al. Lymph vessels: the forgotten second circulation in health and disease. *Virchows Arch.* 2016;469:3-17.
- [20] Kayiran O, De La Cruz C, Tane K, Soran A. Lymphedema: From diagnosis to treatment. *Turk J Surg.* 2017;33:51-7.
- [21] Sevic-Muraca EM, Sharma R, Rasmussen JC, Marshall MV, Wendt JA, Pham HQ, et al. Imaging of lymph flow in breast cancer patients after microdose administration of a near-infrared fluorophore: feasibility study. *Radiology.* 2008;246:734-41.
- [22] Kreutzer C, Kreutzer G. The Lymphatic System: The Achilles Heel of the Fontan-Kreutzer Circulation. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8:613-23.
- [23] Menon S, Chennapragada M, Ugaki S, Sholler GF, Ayer J, Winlaw DS. The Lymphatic Circulation in Adaptations to the Fontan Circulation. *Pediatr Cardiol.* 2017;38:886-92.
- [24] Mohanakumar S, Telinius N, Kelly B, Lauridsen H, Boedtkjer D, Pedersen M, et al. Morphology and Function of the Lymphatic Vasculature in Patients With a Fontan Circulation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019;12:e008074.
- [25] Mohanakumar S, Telinius N, Kelly B, Hjortdal V. Reduced Lymphatic Function Predisposes to Calcium Channel Blocker Edema: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Lymphat Res Biol.* 2019.

- [26] Kelly B, Mohanakumar S, Telinius N, Alstrup M, Hjortdal V. Function of Upper Extremity Human Lymphatics Assessed by Near-Infrared Fluorescence Imaging. *Lymphat Res Biol*. 2019.
- [27] Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg*. 2007;45:1016-21.
- [28] Groenlund JH, Telinius N, Skov SN, Hjortdal V. A Validation Study of Near-Infrared Fluorescence Imaging of Lymphatic Vessels in Humans. *Lymphat Res Biol*. 2017;15:227-34.
- [29] Telinius N, Baandrup U, Rumessen J, Pilegaard H, Hjortdal V, Aalkjaer C, et al. The human thoracic duct is functionally innervated by adrenergic nerves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H206-13.
- [30] Briggs Boedtkjer D, Rumessen J, Baandrup U, Skov Mikkelsen M, Telinius N, Pilegaard H, et al. Identification of interstitial Cajal-like cells in the human thoracic duct. *Cells Tissues Organs*. 2013;197:145-58.
- [31] Telinius N, Kim S, Pilegaard H, Pahle E, Nielsen J, Hjortdal V, et al. The contribution of K(+) channels to human thoracic duct contractility. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307:H33-43.
- [32] Telinius N, Drewsen N, Pilegaard H, Kold-Petersen H, de Leval M, Aalkjaer C, et al. Human thoracic duct in vitro: diameter-tension properties, spontaneous and evoked contractile activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H811-8.
- [33] Turquetto ALR, Canêo LF, Agostinho DR, Oliveira PA, Lopes MICS, Trevizan PF, et al. Impaired Pulmonary Function is an Additional Potential Mechanism for the Reduction of Functional Capacity in Clinically Stable Fontan Patients. *Pediatr Cardiol*. 2017;38:981-90.
- [34] Caneo LF, Neirotti RA, Turquetto AL, Jatene MB. The Fontan Operation is Not the End of the Road. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106:162-5.
- [35] Kelly B, Mohanakumar S, Hjortdal VE. Diagnosis and Management of Lymphatic Disorders in Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22:164.
- [36] Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2148-59.
- [37] Saraf A, De Staercke C, Everitt I, Haouzi A, Ko YA, Jennings S, et al. Biomarker profile in stable Fontan patients. *Int J Cardiol*. 2020;305:56-62.
- [38] Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994;101:529-33.
- [39] Obana A, Miki T, Hayashi K, Takeda M, Kawamura A, Mutoh T, et al. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:749-53.

- [40] Mihara M, Hara H, Araki J, Kikuchi K, Narushima M, Yamamoto T, et al. Indocyanine green (ICG) lymphography is superior to lymphoscintigraphy for diagnostic imaging of early lymphedema of the upper limbs. *PLoS One*. 2012;7:e38182.
- [41] Gashev AA, Nagai T, Bridenbaugh EA. Indocyanine green and lymphatic imaging: current problems. *Lymphat Res Biol*. 2010;8:127-30.
- [42] Gamble J, Gartside IB, Christ F. A reassessment of mercury in silastic strain gauge plethysmography for microvascular permeability assessment in man. *J Physiol*. 1993;464:407-22.
- [43] Stewart JM. Microvascular filtration is increased in postural tachycardia syndrome. *Circulation*. 2003;107:2816-22.
- [44] Bauer A, Bruegger D, Gamble J, Christ F. Influence of different cuff inflation protocols on capillary filtration capacity in human calves -- a congestion plethysmography study. *J Physiol*. 2002;543:1025-31.
- [45] Sullivan JM, Prewitt RL, Josephs JA. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension*. 1983;5:844-51.
- [46] Skinner JS, McLellan TM. The Transition from Aerobic to Anaerobic Metabolism (vol 51, pg 234, 1980). *Research Quarterly for Exercise and Sport*. 2013;84:273-.
- [47] Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performanceT. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;129:S35-S40.
- [48] Takken T, Blank AC, Hulzebos EH, van Brussel M, Groen WG, Helders PJ. Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: (contra)indications and interpretation. *Netherlands Heart Journal*. 2009;17:385-92.
- [49] Ohuchi H, Takasugi H, Ohashi H, Yamada O, Watanabe K, Yagihara T, et al. Abnormalities of neurohormonal and cardiac autonomic nervous activities relate poorly to functional status in fontan patients. *Circulation*. 2004;110:2601-8.
- [50] Inai K, Nakanishi T, Nakazawa M. Clinical correlation and prognostic predictive value of neurohumoral factors in patients late after the Fontan operation. *Am Heart J*. 2005;150:588-94.
- [51] Anderson PAW, Sleeper LA, Mahony L, Colan SD, Atz AM, Breitbart RE, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure - A pediatric heart network multicenter study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:85-98.
- [52] Niedner MF, Foley JL, Riffenburgh RH, Bichell DP, Peterson BM, Rodarte A. B-type natriuretic peptide: perioperative patterns in congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. 2010;5:243-55.

- [53] Trojnarowska O, Gwizdala A, Katarzynski S, Katarzynska A, Oko-Sarnowska Z, Breborowicz P, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise testing and BNP levels in adult patients with single or systemic right ventricles. *Archives of Medical Science*. 2010;6:192-7.
- [54] Smith J, Goetze JP, Andersen CB, Vejlstrup N. Practical application of natriuretic peptides in paediatric cardiology. *Cardiol Young*. 2010;20:353-63.
- [55] Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Brazilian-Portuguese version of the SF-36 A reliable and valid quality of life outcome measure. *Rev Brasil Reumatol* 1999. p. 143-50.
- [56] Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr*. 2006;9:755-62.
- [57] Turquetto A, Caneo L, Agostinho D, Oliveira P, Lopes M, Trevizan P, et al. Impaired pulmonary function is an additional potential mechanism for the reduction of functional capacity in clinically stable Fontan patients. EACTS annual meeting. Amsterdam 2015.
- [58] Takken T, Blank AC, Hulzebos EH, van Brussel M, Groen WG, Helders PJ. Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: (contra)indications and interpretation. *Netherlands Heart Journal*. 2009;17(10):385-92.
- [59] Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance T. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;129(2):S35-S40
- [60] Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance T. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;129(2):S35-S40.
- [61] Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, Coelho OR. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arq Bras Cardiol*. 2008Feb;90(2):86-90. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0066-782x2008000200004. PMID:18392379.
- [62] Kelly, B., Mohanakumar, S. & Hjortdal, V.E. Diagnosis and Management of Lymphatic Disorders in Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rep* 22, 164 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01405-y>
- [63] Groenlund JH, Telinius N, Skov SN, Hjortdal V. A Validation Study of Near-Infrared Fluorescence Imaging of Lymphatic Vessels in Humans. *Lymphat Res Biol*. 2017;15:227-34.
- [64] Unno N, Inuzuka K, Suzuki M, Yamamoto N, Sagara D, Nishiyama M, et al. Preliminary experience with a novel fluorescence lymphography using indocyanine green in patients with secondary lymphedema. *J Vasc Surg*. 2007;45:1016-21.
- [65] Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994;101:529-33

- [66] Gashev AA, Nagai T, Bridenbaugh EA. Indocyanine green and lymphatic imaging: current problems. *Lymphat Res Biol*. 2010;8:127-30
- [67] Holm-Weber, T., Kristensen, R. E., Mohanakumar, S., & Hjortdal, V. E. (2022). Gravity and lymphodynamics. *Physiological Reports*, 10, e15289. <https://doi.org/10.14814/phy2.15289>
- [68] Madhok AB, Ojamaa K, Haridas V, Parnell VA, Pahwa S, Chowdhury D. Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 2006 Jul-Aug;27(4):408-13. doi: 10.1007/s00246-006-0934-y. Epub 2006 Jul 6. PMID: 16830075.
- [69] Goldberg, D. J., et al. (2011). Exercise capacity and clinical outcomes in patients with the Fontan circulation. **Journal of the American College of Cardiology**, 58(14), 1521-1528.
- [70] Kelly B, et al. Lymphatic morphology and function in chronic right heart failure due to secondary tricuspid valve regurgitation. *Int J Cardiol*. 2024;413:132399.
- [71] Ravndal M, Kelly B, Ekholm O, Andersen H, Nielsen DG, Idorn L, Hjortdal V. Quality of Life in the Danish Fontan Population is Unchanged Over the Past Decade-A Nationwide Longitudinal Study. *Pediatr Cardiol*. 2023 Dec 13. doi: 10.1007/s00246-023-03347-y. Epub ahead of print. PMID: 38091049.
- [72] Marshall KH, d'Udekem Y, Winlaw DS, Zannino D, Celermajer DS, Justo R, Iyengar A, Cordina R, Sholler GF, Woolfenden SR, Kasparian NA. Quality of Life and Well-Being in Adults With Fontan Physiology: Findings From the Australian and New Zealand Fontan Registry Quality of Life Study. *J Am Heart Assoc*. 2024 Aug 6;13(15):e033818. doi: 10.1161/JAHA.123.033818. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39011952.
- [73] Ladak LA, Hasan BS, Gullick J, Gallagher R. Health-related quality of life in congenital heart disease surgery in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2019 Apr;104(4):340-347. doi: 10.1136/archdischild-2017-313653. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29572215.
- [74] Schumacher KR, Goldberg DJ. Biomarkers and the Fontan Circulation. *J Am Heart Assoc*. 2016 Jan 11;5(1):e002926. doi: 10.1161/JAHA.115.002926. PMID: 26755551; PMCID: PMC4859403.
- [75] Gewillig M, Goldberg DJ. Failure of the fontan circulation. *Heart Fail Clin*. 2014 Jan;10(1):105-16. doi: 10.1016/j.hfc.2013.09.010. PMID: 24275298.
- [76] Redondo, P., Gubert, F., Zaverucha-do-Valle, C. *et al*. Lymphatic vessels in human adipose tissue. *Cell Tissue Res* 379, 511–520 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00441-019-03108-5>

ANEXOS

ANEXO 1 – QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA SF – 36

QUESTIONÁRIO GENÉRICO DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA – SF – 36

Data da Avaliação: ____/____/____ Pré () Pós () Projeto:_____

Nome:_____

Capacidade Funcional _____LA Físicos _____

Dor _____ Estado Geral Saúde _____

Vitalidade _____Aspectos Sociais _____

LA Emocionais _____Saúde Mental _____

INSTRUÇÕES: ESTA PESQUISA QUESTIONA SOBRE SUA SAÚDE

Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule um)

Excelente	1
Muito boa	2
Boa	3
Ruim	4
Muito ruim	5

2. Comparada há um ano, como você classificaria sua saúde em geral, agora? (circule um)

Muito melhor agora do que há um ano.....	1
Um pouco melhor agora do que há um ano.....	2
Quase a mesma de um ano atrás.....	3
Um pouco pior agora do que há um ano.....	4
Muito pior agora do que há um ano.....	5

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (circule uma em cada linha)

Atividades	Sim. Dificulta muito	Sim. Dificulta um pouco	Não. Não dificulta de modo algum
a. Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como: correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b. Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c. Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d. Subir vários lances de escada	1	2	3
e. Subir um lance de escada	1	2	3
f. Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g. Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h. Andar vários quarteirões	1	2	3
i. Andar um quarteirão	1	2	3
j. Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas quatro semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade física diária regular, como consequência de sua saúde física? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Esteve limitada no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?	1	2
d. Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (ex.: necessitou de um esforço extra?)	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade física diária regular, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso?) (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a. Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou outras atividades?	1	2
b. Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c. Não trabalhou ou não fez qualquer atividade com tanto cuidado como geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à sua família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule um)

De forma nenhuma	1
Ligeiramente	2
Moderadamente	3
Bastante.....	4
Extremamente	5

7. Quanta dor no seu corpo você teve durante as últimas 4 semanas? (circule um)

Nenhuma	1
Muito leve	2
Leve	3
Moderada.....	4
Grave	5
Muito grave	6

8. Durante as últimas 4 semanas, quanta dor interferiu em seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e dentro de casa)?

De maneira alguma	1
Um pouco	2
Moderadamente.....	3
Bastante	4
Extremamente	5

9. Estas questões sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente. Em relação às últimas 4 semanas. (circule uma em cada linha)

	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a. quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
b. quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c. quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6

d. quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f. quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g. quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h. quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i. quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.)? (circule um)

Todo tempo	1
A maior parte do tempo	2
Alguma parte do tempo	3
Uma pequena parte do tempo	4
Nenhuma parte do tempo	5

11. Quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você? (circule uma em cada linha)

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a. eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que outras pessoas	1	2	3	4	5
b. eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c. eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d. minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

ANEXO 2 – IPAQ – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____

Idade: _____ TEL: _____ - _____ / _____

Sexo: F () M () Diagnóstico: _____

As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gastou fazendo atividades física na última semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim.

Para responder às perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez.

1ª Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, para ir de um lugar para o outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por semana () Nenhum

1^b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou caminhando por dia?

Horas: _____ minutos: _____

2ª Em quantos dias da última semana você realizou atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, como pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim ou qualquer atividade que fez aumentar moderadamente sua respiração ou batimentos do coração? (por favor, não inclua caminhada)

Dias _____ por semana () Nenhum

2^b Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ minutos: _____

3ª Em quantos dias da última semana você realizou atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, como correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cuidar do jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar muito sua respiração

ou batimentos do coração?

Dias _____ por semana () Nenhum

3^b Nos dias em que você fez atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ minutos: _____

CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ.

SEDENTÁRIO ()

Não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

INSUFICIENTEMENTE ATIVO ()

Realiza atividade física por pelo menos 10 minutos por semana, porém insuficiente para ser classificado como ativo. Pode ser dividido em dois grupos:

1) Atinge pelo menos um dos critérios de recomendação.

a) Frequência: 5 dias/semana ou

b) Duração: 50 min/semana.

2) Não atingiu nenhum dos critérios da recomendação.

OBS: para realizar essa classificação somam-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividades (CAMINHADA + MODERADA + VIGOROSA).

ATIVO ()

Cumpriu as recomendações:

a) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão.

b) MODERADA ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.

c) Qualquer atividade somada: ≥ 5 dias/sem e ≥ 150 minutos/sem (CAMINHADA + MODERADA + VIGOROSA).

MUITO ATIVO ()

Cumpriu as recomendações:

a) VIGOROSA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão OU

b) VIGOROSA: ≥ 3 dias/sem e ≥ 20 minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA: ≥ 5 dias/sem e ≥ 30 minutos por sessão.