

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EDUARDO RONCONI DONDOSSOLA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A GORDURA EPICÁRDICA E ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE.**

CRICIÚMA, JUNHO DE 2019

EDUARDO RONCONI DONDOSSOLA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE A GORDURA EPICÁRDICA E ACIDENTE
VASCULAR CEREBRAL: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-
ANÁLISE.**

Dissertação de Mestrado apresentado ao
Programa de Pós Graduação em Ciências da
Saúde – PPGCS.

Orientador (a): Profa. Dra. Maria Inês da Rosa

CRICIÚMA, JUNHO DE 2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

D679 Dondossola, Eduardo Ronconi.

Associação entre a gordura epicárdica e acidente vascular cerebral : revisão sistemática e meta-análise / Eduardo Ronconi Dondossola. - 2019. 66 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2019.

Orientação: Maria Inês da Rosa.

1. Acidente vascular cerebral. 2. Gordura epicárdica. 3. Pesquisa médica. I. Título.

CDD 23. ed. 616.81

INFORMAÇÕES

Esta dissertação foi elaborada seguindo a Resolução 07/2015 do PPGCS e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Epidemiologia do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

**À Joaquim, que tenha a opção e a escolha
da própria formação.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a toda e qualquer força e forma divina por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus propósitos e não desanimar com as dificuldades.

Aos meus pais Rosi e Milton, pelo amor, amparo e incentivo a construção do conhecimento que me fizeram alcançar este objetivo.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria Inês da Rosa, por acreditar em mim durante os nossos últimos 6 anos juntos, por fortalecer cada vez mais a importância da pesquisa, não apenas orientando este trabalho e tantos outros, mas por todo conhecimento guiado por sábias experiências. Obrigado por “*não ter me dado o peixe e sim ensinado a pescá-lo (ROSA, M.I)*”.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS) desta Universidade, pelo interesse e esforços em prol da pesquisa e do crescimento acadêmico da Instituição, em especial a Alexandra Zugno, Eduardo Rico, Josiane Budni e Ricardo Andrez, profissionais no qual tenho como exemplos de professores. Estendo este agradecimento também a Profa. Dra. Lisiane Tuon, pela disponibilidade em avaliar o meu trabalho.

A todos àqueles que estiveram comigo durante este trabalho, em especial, Ana Cláudia Rodrigues Candido, Antonio José Grande, Camila Candeu, Carla Sasso Simon, Daniela Bavaresco, Franciani Rodrigues da Rocha, Jéssica Ronconi Dondossola, Joaquim Dondossola Ribeiro, Laura Colonetti, Mirian Fagundes, Maria Cecilia Manenti Alexandre, Maria Laura Rodrigues Uggioni, Mateus Cruz, Pedro Kammer, Tamy Colonetti, Rudyelli Marques e Sarah Ferraz, cada um, de seu modo, contribuiu e tornou possível a realização deste trabalho.

Estendo meus agradecimentos aos professores mais memoráveis da minha graduação, Flavia Rigo, Kristian Madeira e Manoela Tressoldi, pelos ensinamentos e pela amizade consolidada.



*“Resistência pacífica, mas não passiva contra
as injustiças.”
Mahatma Gandhi.*

RESUMO

A Gordura Epicárdica (GE) é um tecido adiposo localizado entre o pericárdio e o miocárdio. Esta correlacionada com disfunção endotelial, resistência à insulina, diabetes, hipertensão, síndrome metabólica, aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular e estudos recentes apontam a possível associação com o risco de acidente vascular cerebral (AVC), que está integrado à categoria das doenças cerebrovasculares que acomete o indivíduo devido à alteração de sangue ao cérebro. No entanto, não há uma revisão sistemática ou meta-análises para avaliar a evidência desta relação. O objetivo deste estudo foi explorar a associação de gordura epicárdica com o AVC em diferentes grupos etários em ambos os sexos. Buscou-se estudos relacionados ao tema indexados nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Embase, Web of Science, Biblioteca Cochrane e Google Scholar, através das palavras-chave: “*epicardial fat*”, “*epicardial adipose tissue*”, “*ischemic stroke*”, “*brain ischaemia*” e “*stroke*”. Foram incluídos estudos que (1) examinaram a associação entre gordura epicárdica e AVC, (2) estudos observacionais: (estudos de coorte, caso-controle e transversais), (3) adultos com 18 anos ou mais, (4) estudos publicados em qualquer idioma. A seleção de estudo, extração de dados, avaliação da qualidade dos estudos e síntese estatística foram realizados de forma independente por dois revisores ou pela ajuda de um terceiro revisor em caso de divergências. Através da pesquisa nas bases de dados, utilizando-se a respectiva estratégia de busca, encontrou-se um total de 2.197 estudos. Após ler títulos e resumos, 2.052 estudos foram considerados irrelevantes, pois não preencheram os critérios de inclusão. Para leitura do texto completo, foram analisados 145 estudos. A partir destes, 139 estudos foram excluídos por não cumprirem os critérios, restando 6 estudos que cumpriram os critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão. A análise de qualidade realizada nos estudos deu-se através dos *checklists Downs & Black Checklist e pelo Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. O resultado da meta-análise apresentou um OR= 4.65 (IC 95% 2.20 – 9.85). Os dados apresentados aqui demonstram que quem possui a gordura epicárdica aumentada possui mais chances de ser acometido pelo AVC. A ligação mecanicista entre o aumento de gordura epicárdica e incidência de AVC ainda não é tão clara, sendo sugerido novas pesquisas neste seguimento.

Palavras-chave: Acidente vascular cerebral, gordura epicárdica, revisão sistemática, meta-análise.

ABSTRACT

Epicardial adipose tissue (EAT) is an adipose tissue located between the pericardium and the myocardium. It is correlated with endothelial dysfunction, insulin resistance, diabetes, hypertension, metabolic syndrome, increased cardiovascular morbidity and mortality and recent studies showed a possible association with the risk of stroke, which is integrated into the category of cerebrovascular diseases that affects the individual due to the change of blood to the brain. However, there is no systematic review or meta-analysis to assess the evidence for this relationship. The aim of this study was to explore the association of EAT with stroke in different age groups in both genders. Studies related to the subject indexed in the following electronic databases was searched: Medline, Embase, Web of Science, The Cochrane Library and Google Scholar, through the keywords: “*epicardial fat*”, “*epicardial adipose tissue*”, “*ischemic stroke*”, “*brain ischaemia*” and “*stroke*”. Were included studies that (1) examined the association between EAT and stroke, (2) observational studies: (cohort, case-control and cross-sectional studies), (3) adults aged 18 years old or more (4) studies published in any language. The study selection, data extraction, quality evaluation of the studies and statistical synthesis were performed independently by two reviewers or by the assistance of a third reviewer in case of disagreement. Through the search in the databases, using the respective search strategy, a total of 2,197 studies were found. After reading titles and abstracts, 2,052 studies were considered irrelevant, as they did not meet the inclusion criteria. For reading the full text, we analyzed 145 studies. From these, 139 studies were excluded because they did not meet the criteria, remaining 6 studies that met the inclusion criteria and were included in this review. The quality analysis carried out in the studies was *cheklists Downs & Black Checklist* and *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*. The result of the meta-analysis presented a OR= 4.65 (IC 95% 2.20 – 9.85). The data presented here demonstrate that those who have increased epicardial fat are more likely to be affected by stroke. The mechanistic link between increased EAT and stroke incidence is not yet clear, and further research is suggested in this follow-up.

Keywords: stroke, epicardial adipose tissue, sistematic review, meta-analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Localização do Tecido Adiposo Epicárdico (TAE).....	14
Figura 2: Acidente Vascular Isquêmico e Hemorrágico	18
Figura 3: Fluxograma de seleção dos estudos	30
Figura 4: Gráfico Floresta dos estudos da Meta-análise.	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.	32
Tabela 2: Qualidade dos estudos incluídos avaliados com o checklist Downs & Black (Estudos com delineamento Caso-controle).	34
Tabela 3: Qualidade dos estudos incluídos avaliados com o checklist Downs & Black (Estudos com delineamento de Coorte).	34
Tabela 4: Qualidade dos estudos incluídos avaliados pelo JBI Critical Appraisal Checklist (Estudos com delineamento Transversal).	35
Tabela 5: Qualidade dos estudos incluídos avaliados pelo JBI Critical Appraisal Checklist (Estudos com delineamento Transversal).	35
Tabela 6: Avaliação da evidência GRADE.	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC.....	Acidente Vascular Cerebral
AVCh.....	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCi.....	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
DATASUS.....	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EC.....	Ecocardiografia
ERD.....	Eduardo Ronconi Dondossola
GE.....	Gordura Epicárdica
GRADE.....	Avaliação da Qualidade da Evidência e para a Graduação da força da Recomendação (do inglês, <i>Grades Of Recommendation, Assessment, Development, And Evaluation</i>)
MEDLINE.....	Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (do inglês, <i>medical literature analysis and retrieval system online</i>)
MIR.....	Maria Inês da Rosa
NIHSS.....	Instituto Nacional da Escala de Saúde e Acidente Vascular Cerebral (do inglês: <i>National Institute Of Health And Stroke Scale</i>)
OMS.....	Organização Mundial Da Saúde
PPGCS.....	Programa De Pós-Graduação Em Ciências Da Saúde
PRISMA.....	Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises (do inglês, <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PROSPERO.....	Registro Internacional Prospectivo de Revisões Sistemáticas em Andamento (do inglês, <i>International Prospective Register Of Ongoing Systematic Reviews</i>)
RevMan.....	Review Manager
RM.....	Ressonância Magnética
TAE.....	Tecido Adiposo Epicárdico
TC.....	Tomografia Computadorizada
VD.....	Ventrículo direito

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 GORDURA EPICÁRDICA.....	14
1.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL.....	17
1.3 JUSTIFICATIVA	22
2 OBJETIVOS	23
2.1 OBJETIVO GERAL	23
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
3 MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1 DELINEAMENTO	24
3.2. LOCAL DO ESTUDO.....	24
3.3 REGISTRO NO PROSPERO.....	24
3.4 PICO	24
3.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA	25
3.5.1 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed):.....	25
3.5.2 Estratégia de busca no EMBASE.....	26
3.5.3 Estratégia de busca na Cochrane Library e LILACS	26
3.6 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
3.6.1 Critérios de inclusão dos estudos	27
3.6.2 Critérios de Exclusão dos Estudos	27
3.7 DESFECHO.....	27
3.8 EXTRAÇÃO DE DADOS.....	27
3.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	28
3.10 ANÁLISE DOS DADOS.....	28
4 RESULTADOS	30
5 DISCUSSÃO	41
6 CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS	50
ANEXOS	62
ANEXO A – REGISTRO NO PROSPERO	63
ANEXO B - DOWNS & BLACK CHECKLIST	64
ANEXO C - CHECKLIST - ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES	66

1 INTRODUÇÃO

1.1 GORDURA EPICÁRDICA

Denomina-se Gordura Epicárdica o tecido adiposo localizado entre a parede externa do miocárdio e a camada visceral do pericárdio (Altun et al., (2011), como mostra a figura 1, onde na figura a temos sua localização anatômica e na figura b temos maiores detalhes sobre a sua disposição. Ela é distribuída de forma variável, sendo suprida pelas artérias coronárias e encontrada principalmente nos sulcos atrioventricular, interventricular e em menor quantidade na parede livre dos átrios e ao redor dos apêndices atriais e dos ventrículos. É mais proeminente no lado direito do coração, principalmente sobre a parede lateral do ventrículo direito (Ho e Shimada, 1978; Wang et al., 2003; Jeong et al., 2007; Rabkin, 2007; Iacobellis e Willens, 2009; Verhagen e Visseren, 2010; Bertaso et al., 2013).

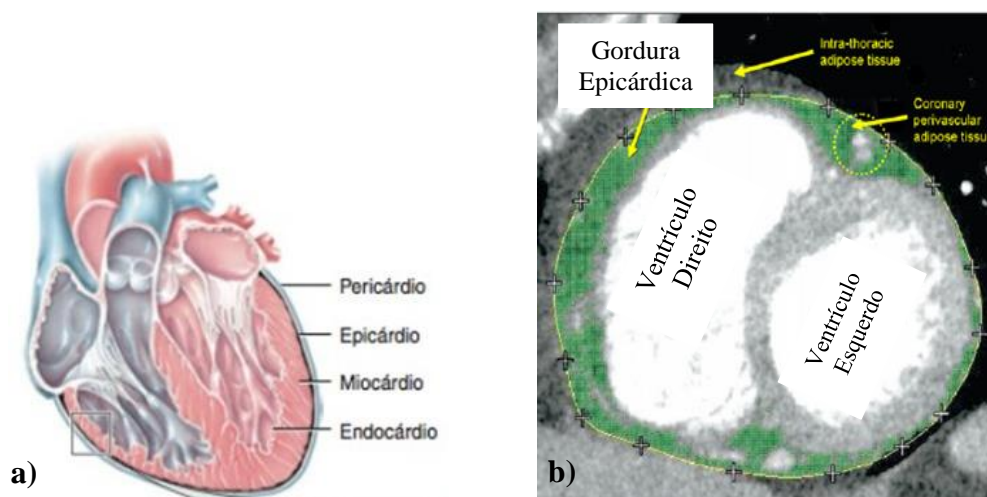


Figura 1 – a) Localização do Tecido Adiposo Epicárdico (TAE). Fonte: Julio Sepúlveda Saavedra: Texto Atlas de Histologia. Biologia Celular e tecidual. **b) Localização do Tecido Adiposo Epicárdico (TAE) através de Tomografia Computadorizada.** Fonte: S N. Verhagen; Atherosclerosis, 2011.

Dentre os diversos papéis fisiológicos da gordura epicárdica, estão a regulação e distribuição do fluxo sanguíneo por meio da sinalização vascular regional de fora para dentro, podendo atuar também como um tecido imunológico, protegendo o miocárdio e as artérias coronárias de substâncias inflamatórias e patogênicas. Outras funções atribuídas à gordura epicárdica incluem mecanismos de proteção mecânica das artérias coronárias contra torções e tensões provocadas pela contração cardíaca, prover espaço para a expansão da parede arterial nas fases iniciais das placas ateroscleróticas e

ser fonte local de ácidos graxos para o músculo cardíaco em momentos de alta demanda, por meio da microcirculação coronariana (Marchington e Pond, 1990; Keegan et al., 2004; Yudkin et al., 2005; Sacks et al., 2009; Sacks et al., 2011).

A gordura epicárdica aumenta nos estados de balanço energético positivo, quando os ácidos graxos livres no sangue são convertidos em triglicerídeos e acumulados inicialmente em adipócitos e depois em células não adiposas (Gastaldelli e Basta 2010). No estudo de Malavazos et al., (2010) foi demonstrada por ressonância magnética e espectroscopia uma correlação ($r = 0,79$; $p < 0,01$) entre o volume da gordura epicárdica e a concentração de triglicerídeos no miocárdio. Distúrbios do metabolismo da glicose-insulina e inflamação crônica de baixo grau, com produção de citocinas pró - e anti-inflamatórias pelos adipócitos, estão relacionados à síndrome metabólica e são também fenômenos identificados na gordura epicárdica (Schmidt e Duncan., 2003; Baker et al., 2006; Cheng et al., 2008; Britton e Fox., 2011).

As adipocinas são as citocinas produzidas predominantemente pelo tecido adiposo, com papel na regulação de outras citocinas, no metabolismo da glicose-insulina e dos lipídios. Já a leptina e resistina estão associadas com maior risco cardiovascular e têm maior concentração na gordura epicárdica (Baker et al., 2006; Jung et al., 2006; Wang et al., 2009). A adiponectina é uma citocina anti-inflamatória que aumenta a sensibilidade à insulina, diminuindo os ácidos graxos livres circulantes e o conteúdo de triglicerídeo intracelular no fígado e no músculo. Os níveis de adiponectina são menores em indivíduos obesos ou com risco cardiovascular aumentado e estão inversamente relacionados com depósitos de gordura visceral abdominal, epicárdica e intratorácica (Duncan et al., 2004; Iacobellis et al., 2005; Baker et al., 2006; Teixeira-Fernandez et al., 2008; Jain et al., 2009).

O estudo de Iacobellis et al., (2008) indica que determinantes para um aumento da gordura epicárdica em grande parte vem do resultado de uma dieta desequilibrada, onde pode citar-se a obesidade visto no seu estudo observacional em que analisou 246 indivíduos (120 mulheres e 126 homens, com uma média de idade de 46 anos (30-65)) e através de uma ecocardiografia (EC) identificaram um aumento na gordura epicárdica (6,6mm) em pessoas obesas ($IMC = 32\text{kg/m}^2$) quando comparados com indivíduos com peso normal (4,0mm) – $p < 0,01$. Entretanto, estudos como o de Akil et al., (2014) e Chu et al., (2016) não encontraram relação significativa entre obesidade e aumento da gordura epicárdica.

Outro fator a levar em consideração é a idade, onde no estudo retrospectivo de Abbara et al., (2006), composto por 59 indivíduos (41 homens e 18 mulheres com uma média de idade de 58 anos), utilizando a tomografia computadorizada (TC) foi encontrado um aumento de 22% da gordura epicárdica em pacientes idosos (idade superior ou igual a 65 anos). O estudo de Chu et al., (2016) também demonstraram esta relação positiva, onde com uma população de idosos com média de idade de 70 anos e uma amostra de 190 indivíduos o volume da gordura epicárdica no grupo “*casos*” foi de 8,1mm quando comparado ao grupo *controle* (4.4mm). Outros estudos também demonstraram esta relação positiva, como o de Silaghi et al., (2008); Fox et al., (2009); Alexopoulos et al., (2010) e Karadag et al., (2011). Entre as demais cogitações de um aumento de gordura epicárdica pode-se citar a etnia, gênero, baixo nível socioeconômico e cultural, estresse e sedentarismo (Gorter et al., 2008; Rosito et al., 2008; Alexopoulos et al., 2010; Gastaldelli e Basta 2010; Ferris e Crowther, 2011).

Há várias maneiras de mensuração da gordura epicárdica, como por exemplo a Ecocardiografia (EC), a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM). A ecocardiografia permite a adequada avaliação do espaço pericárdico na maior parte das situações de tomada de decisões clínicas, sendo consequentemente o exame mais utilizado para a avaliação da gordura epicárdica. A avaliação da gordura epicárdica é realizada através da medida de sua espessura na parede livre do ventrículo direito (VD), em pelo menos dois pontos, sendo recomendado a medida na janela paraesternal longitudinal e na janela transversal basal (Iacobellis et al., 2003). A RM é considerada o padrão-ouro para avaliação de gordura corporal total (Ross et al., 1993; Machann et al., 2005), tornando-se viável para detecção e quantificação da gordura epicárdica (Iacobellis et al., 2003). Entretanto não estão descritos valores de referência para gordura epicárdica por RM em amostras representativas da população (Malavazos et al. 2010). A sequência de avaliação da gordura epicárdica por RM deve incluir avaliação estrutural e funcional ventricular, através de imagens de eixo longo e curto, além de sequências ponderadas para caracterização da gordura epicárdica e mensuração da sua espessura (Kramer et al., 2008, Doesch et al., 2010). A TC pode ser realizada de forma acurada com tomógrafos de 16 ou mais detectores, tanto em exames para avaliação de escore de cálcio coronariano como em exames de angiotomografia coronariana (Abbara et al., 2006). Ela tem sido utilizada de forma mais intensiva do que a RM para a mensuração da gordura epicárdica por produzir imagens tridimensionais de alta resolução e ao mesmo tempo avaliar a presença de placas ateroscleróticas em

apenas um exame. Ainda permite diferenciar a gordura epicárdica da pericárdica, além de fornecer medidas acuradas de espessura, volume e área total (Ding et al., 2009; Mahabadi et al., 2009)

Estudos apontam que a gordura epicárdica está associada à disfunção endotelial, resistência insulínica, desenvolvimento de aterosclerose, síndrome metabólica, diabetes, hipertensão, dislipidemia, fibrilação atrial, aumento do risco de doença cardiovascular e acidente vascular cerebral, tendo este último recebido uma atenção especial para o decorrer deste trabalho (Ho e Shimada, 1978; Sacks e Fain, 2007; Basurto et al., 2018; Oliveira, Avezum, Roever, 2015; Ouwens et al., 2010; Schäffler e Schölmerich, 2010; Iacobellis e Bianco, 2011; Rabkin, 2014; Roever et al., 2015; Roever, Biondi-Zoccai, Chagas, 2016; Roever et al., 2016; Hsuan-Ming Tsao et al., 2016; Cho et al., 2018;). Já, estudos como os de Taguchi et al., 2001 e Djaberi et al., (2008) apontam também uma relação da gordura epicárdica com a calcificação coronária.

1.2 ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) está integrado à categoria das doenças cerebrovasculares que acomete o indivíduo devido à alteração de sangue ao cérebro. É caracterizado pelo início agudo de um déficit neurológico, sendo compreendido pelo rápido acontecimento de sinais clínicos decorrentes de distúrbios focais ou globais da função cerebral, resultando em sintomas com duração igual ou superior a 24 horas.

Classificam-se os AVCs como isquêmico (AVCi) ou hemorrágico (AVCh), com um grande número de casos de morte ou adoecimento, com frequentes sequelas de incapacidades físicas e/ou mentais (Perlini, 2005; Nunes et al., 2005; Ministério da Saúde, 2013)

O AVC isquêmico (figura 2a) ocorre pela obstrução ou redução brusca do fluxo sanguíneo em uma artéria cerebral causando falta de circulação no seu território vascular. Sendo o mais comum, ele é o responsável por 85% dos casos de AVC no mundo, sendo também o de mais alta prevalência na América Latina. Já o AVC hemorrágico (figura 2b), é causado pela ruptura espontânea (não traumática) de um vaso, com extravasamento de sangue para o interior do cérebro (hemorragia intracerebral), para o sistema ventricular (hemorragia intraventricular) e/ou espaço

subaracnóideo (hemorragia subaracnóidea) (Avezum et al., 2015; Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, 2018).

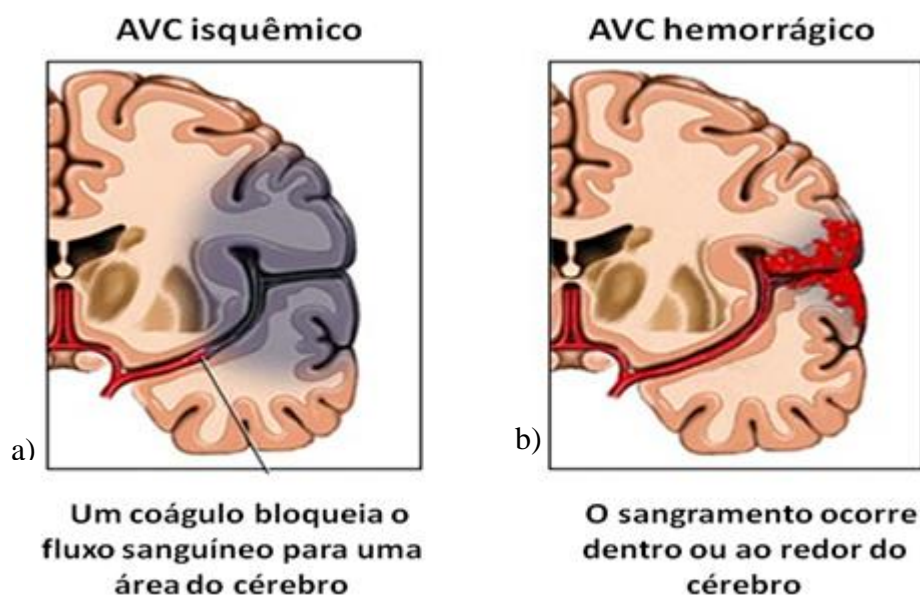


Figura 2: Esquema de um Acidente Vascular Cerebral Isquêmico e Hemorrágico. Fonte: Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares, 2018.

O AVC é uma das principais causas de incapacidade no nosso meio, com importantes repercussões na funcionalidade dos pacientes, sendo os mais comuns a diminuição da força muscular para levantar um dos braços, ausência ou diminuição da movimentação de um lado do rosto (sorriso torto), hemiplegia (paralisia de metade sagital do corpo), alteração na fala de forma repentina, dificuldade para enxergar, confusão mental e dor de cabeça intensa sem causa conhecida (Ministério da Saúde, 2013).

Além das sequelas neurológicas, como déficits motores e sensitivos, as alterações neuropsiquiátricas, de cognição e humor também têm sido reconhecidas. Essas alterações impactam na recuperação neurológica, exercem significativa influência na vida profissional e nas relações interpessoais dos pacientes, familiares e da equipe multiprofissional de cuidadores, modificando a autonomia, afetando a autoestima e a qualidade de vida do acometido (Reitz et al., 2006; Ferri et al., 2011; Pedroso et al., 2014). O AVC causa algum tipo de sequela, seja ela parcial ou total em cerca de 90% dos sobreviventes. Muitos destes sobreviventes apresentam consequências crônicas que

são, usualmente, complexas e heterogêneas, podendo resultar problemas em vários domínios da funcionalidade (Fernandes et al., 2012; Ministério da Saúde, 2013).

Os principais fatores de risco relacionados ao AVC dividem-se em três grupos: modificáveis (tabagismo, hipertensão arterial sistêmica – cerca de 54% dos casos de AVC no mundo são atribuíveis a este fator – e diabetes mellitus), não modificáveis (idade, gênero, raça) e grupo de risco potencial (sedentarismo, obesidade e alcoolismo) (OMS, 2006; Pischon et al., 2008; O'donnell et al., 2010; Collaboration ERF, 2011; Ministério da Saúde, 2013; Akil et al., 2014; Tsao et al., 2016; Cho et al., 2018).

O diagnóstico, ainda na triagem do paciente pode-se utilizar uma Escala de avaliação pré-hospitalar, que possui boa acurácia quando qualquer um dos seguintes itens é positivo: queda facial (assimetria), fraqueza nos braços e fala anormal. Em regime hospitalar, no atendimento pela equipe responsável, deve-se priorizar o uso da Escala Internacional de AVC do Instituto Nacional de Saúde (NIHSS, do inglês - *National Institute of Health and Stroke Scale*), que tem grande utilidade diagnóstica, prognóstica e na avaliação sequencial do paciente (Kothari et al., 1997; Caneda et al., 2006; National Institute of Health and Stroke, 2010). Dentro ainda do diagnóstico, faz-se o uso de exames de imagem, que permitem identificar a área do cérebro afetada e o tipo do derrame cerebral. A TC é uma das principais técnicas de diagnóstico do AVC. Uma outra opção é a RM, também amplamente utilizada na avaliação de pacientes com AVC e pode ser utilizada como alternativa a TC de crânio, desde que não aumente o tempo necessário para início do tratamento (Silva et al., 2005).

Uma importante contribuição para o tratamento desta doença foi o advento de centros que são eficazes para a gestão de todos os tipos de AVC e que proporcionam cuidados profissionais especializados, reduzindo a mortalidade e melhorando os resultados funcionais dos pacientes. Entre os possíveis tratamentos para AVC com um nível alto de evidência encontra-se o uso de trombolíticos em unidades de tratamento de AVC e hospitalização. Já o tratamento preventivo engloba o controle de vários fatores de risco vasculares como a pressão arterial, diabetes, colesterol, triglicérides, doenças cardíacas, além da necessidade de não fumar, ter uma alimentação saudável e praticar exercícios físicos (Olsen et al., 2003; Ciccone et al., 2010; Machado et al., 2011; Ministério da Saúde, 2017).

Marrone et al., (2013) declaram uma variação da prevalência dos fatores de risco para o AVC de acordo com as características de cada localidade, idade, sexo, raça

e condições socioeconômicas. A China, tem a maior carga de AVC no mundo, onde as taxas de prevalência, incidência e mortalidade padronizadas por idade são estimadas em 1.115, 247 e 115/100.000 pessoas-ano, respectivamente (Wang et al., 2017). A Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) em 2013 avaliou a prevalência de AVC no Brasil encontrando registros de 1.6% em homens e 1.4% em mulheres. Este número ainda aumentou com a idade, nos menos escolarizados e residentes da zona urbana. Estes dados mostram altas taxas de prevalências de AVC principalmente em indivíduos mais idosos, sem educação formal e moradores de centros urbanos (Bensenor et al., 2015).

Apesar nos declínios das taxas de mortalidade no Brasil, o AVC continua sendo a primeira causa de morte e incapacidade no país. Dados do estudo prospectivo nacional indicaram uma incidência anual de 108 casos por 100.000 habitantes (Ministério da Saúde, 2013). Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2018) a cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral (AVC) são os maiores causadores de mortes no mundo, responsáveis por 15,2 milhões de mortes em 2016. No Brasil, as doenças cerebrovasculares constituem a principal causa de morte na população adulta (Pedroso et al., 2014) e de acordo com dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) no ano de 2012, estas doenças foram responsáveis por aproximadamente 100.000 mortes. Já nos Estados Unidos, a American Heart Association Circulation também em 2012, apontou que a estimativa de mortes por AVC foi de uma a cada 18 óbitos (Roger et al., 2012).

O AVC é a principal causa de morte na maioria dos países latino-americanos e o Brasil abriga a maior taxa de mortalidade por AVC das Américas, sendo o estado do Ceará um dos mais acometidos (Carvalho, 2011; Fernandes et al., 2012; Avezum et al., 2015). Nos países de baixa renda, o AVC também tem alto impacto e é responsável por 5,7 milhões de mortes, que correspondem a 87% dos óbitos por essa doença no mundo. Já nos de alta renda, configura-se como quarta causa de morte (Carvalho, 2011; Lackland et al., 2014). O risco de AVC aumenta com a idade, sobretudo após os 55 anos, sendo que sua maior incidência ocorre após os 65 anos. O aparecimento da doença em pessoas mais jovens está mais associado a alterações genéticas. Pessoas da raça negra e com histórico familiar de doenças cardiovasculares também têm mais chances de ter um derrame (Ministério da Saúde, 2013).

O AVC destaca-se como importante foco de discussão em Saúde Pública no que se refere a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), pois esta representa a primeira causa de morte e incapacidade no Brasil, gerando grande impacto econômico e

social (Bensenor et al., 2013). Além disso, apresenta alta prevalência na população brasileira, ocasionando grande dependência funcional nas pessoas acometidas (Ministério da Saúde, 2011).

1.3 JUSTIFICATIVA

O AVC é uma das principais causas de morte, sendo que sua incidência no Brasil é de 108/100.000 casos. Além disso, está relacionado intimamente há diversas consequências aos pacientes que sobrevivem e também resulta em altos custos, onerando os cofres públicos.

A gordura epicárdica tem levantado questionamentos perante o risco de estar associada ao mesmo, assim, viu-se a relevância de realizar a primeira revisão sistemática e meta-análise que buscou avaliar a associação entre a gordura epicárdica e o AVC, para que além de se ter uma nova opção de rastreamento, possa se reduzir a transcendência dessa doença.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a associação entre gordura epicárdica e acidente vascular cerebral.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Avaliar associação entre IMC e gordura epicárdica;
- Avaliar associação entre exames bioquímicos e gordura epicárdica;
- Avaliar associação entre idade e gordura epicárdica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO

O estudo caracteriza-se por uma Revisão Sistemática (RS) e Meta-análise em consonância com a recomendação do *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Liberati et al., 2009).

3.2. LOCAL DO ESTUDO

A pesquisa foi desenvolvida na Universidade do Extremo Sul Catarinense, no Laboratório de Biomedicina Translacional (Grupo de Epidemiologia) do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS).

3.3 REGISTRO NO PROSPERO

Por tratar-se de uma revisão sistemática e meta-análise não houve necessidade de encaminhar o projeto para apreciação do Comitê de Ética (CEP). Todavia, realizou-se o registro no PROSPERO (*International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*) com a finalidade de oficializar a execução deste estudo em nível mundial. O estudo foi aprovado e registrado sob o código **CRD4201809139** (Anexo A) e corresponde à primeira revisão sistemática e meta-análise realizada no mundo avaliando a associação entre a gordura epicárdica e AVC.

3.4 PICO

A prática baseada em evidências (PBE) propõe que os problemas clínicos que surgem na prática assistencial, de ensino ou pesquisa, sejam decompostos e a seguir organizados utilizando-se a estratégia PICO. O PICO representa um acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e “*Outcomes*” (desfecho). Dentro da PBE esses quatro componentes são os elementos fundamentais da questão de pesquisa e da construção da pergunta para a busca bibliográfica de evidências (Antes et al., 1999;

Sackett, 1997; Flemming, 1999; Stevens, 2001; Stone, 2002; Nobre et al., 2003; Wyatt e Guly, 2004; Bernardo et al., 2004; Akobeng, 2005)

Como está revisão utilizou estudos observacionais e não possui intervenção entre os grupos e por tratar-se de uma revisão de risco, a construção da pergunta de pesquisa deu-se através do acrônimo PECO (Richardson et al., 1995), onde cada letra representa um componente da questão e está apresentada a seguir:

P: População de interesse (paciente ou problema a ser abordado);

E: Exposição: exposição a ser considerada (por exemplo: fator de risco, fator prognóstico);

C: Comparador (por exemplo: não exposição)

O: Desfecho (outcome): desfecho de interesse. Risco de AVC na população com a gordura epicárdica aumentada (Richardson et al., 1995).

Sendo assim, o PECO desta revisão apresenta-se da seguinte forma:

P: População diagnosticada com AVC (maior de 18 anos e ambos os sexos);

E: Gordura epicárdica aumentada

C: Gordura epicárdica sem alteração

O: Risco de AVC na população com a gordura epicárdica

3.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi conduzida uma pesquisa abrangente nas bases de dados Medline, Embase, Web of Science, Google Acadêmico e Cochrane Library até junho de 2019. A estratégia de busca utilizou palavras-chave padronizados como: “*epicardial fat*” OR “*epicardial adipose tissue*” AND “*ischemic stroke*” OR “*brain ischaemia*” OR “*stroke*” OR “*cerebral infarction*” combinados com os termos MeSH. As listas de referências de todos os estudos primários disponíveis foram revisadas para identificar citações relevantes adicionais. A pesquisa foi limitada a estudos em humanos sem nenhuma restrição de idioma.

3.5.1 Estratégia de busca no MEDLINE (PubMed):

1# epicardial adipose tissue

2# adipose tissue [All Fields]

3# #1 OR #2

4# ischemic stroke

5# stroke

6# brain ischaemia

7# brain ischemia

8# cerebral infarction

9# #3 OR #4 OR #5 OR # OR #7 OR #8

10# #3 AND #9

3.5.2 Estratégia de busca no EMBASE

1# Epicardial adipose tissue [ti.ab]

2# adipose tissue [ti.ab]

3# #1 OR #2

4# ischemic stroke [ti.ab]

5# stroke [ti.ab]

6# brain ischaemia [ti.ab]

7# brain ischemia [ti.ab]

8# cerebral infarction [ti.ab]

9# #3 OR #4 OR #5 OR # OR #7 OR #8

10# #3 AND #9

3.5.3 Estratégia de busca na Cochrane Library e LILACS

((epicardial adipose tissue) OR (adipose tissue)) AND ((ischemic stroke) OR (stroke)
OR (brain ischaemia) OR (brain ischemia) OR (cerebral infarction)).

3.6 CRITÉRIOS PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Esta revisão utilizou estudos de coorte (prospectivo ou retrospectivo), caso-controle e estudo transversal que avaliaram a associação da gordura epicárdica e AVC.

Dois revisores, de forma independente inicialmente examinaram os títulos e resumos de relevância através do *Covidence* (www.covidence.org). Os textos completos potencialmente relevantes foram lidos de forma completa, e os que se enquadraram nos critérios de inclusão foram incluídos nesta revisão. Os dados de todos os estudos incluídos foram extraídos independentemente também por dois revisores e quando houvesse alguma divergência, um terceiro revisor resolveu o conflito.

3.6.1 Critérios de inclusão dos estudos

- Estudos com participantes de ambos os sexos com 18 anos ou mais;
- Estudos de acompanhamento de prevenção primária e secundária;
- Populações de pacientes admitidos com AVC.

3.6.2 Critérios de Exclusão dos Estudos

Foram excluídos estudos com variáveis e delineamentos diferentes do definido no presente estudo, assim como estudos pré-clínicos e estudos que que avaliassem a associação com outro tipo de gordura.

3.7 DESFECHO

A associação da gordura epicárdica com a presença de AVC.

3.8 EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados foi realizada contemplando dados como: autor, ano e país do estudo incluído, a faixa etária da população dos estudos, número de indivíduos na população exposta e controle, sexo, etnia, definição e mensuração da gordura epicárdica (através de ressonância magnética, tomografia computadorizada ou

ecocardiografia), diagnóstico clínico do AVC, exames bioquímicos adicionais, delineamento dos estudos e medidas de associação.

Os estudos que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados extraídos por dois revisores (M.I.R e E.R.D). Qualquer discordância foi resolvida por um terceiro revisor (A.J.G).

3.9 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

A qualidade metodológica dos estudos com delineamento de caso-controle e coorte incluídos na revisão foi avaliada através da ferramenta Downs & Black (ANEXO B). A versão atualizada é composta por cinco domínios que avaliam o desenho dos estudos, validade externa, validade interna (viés), viés de seleção e o poder do estudo. Cada domínio é avaliado em questões independentes que são pontuadas em sim (equivalente a um ponto) ou não (equivalente a zero pontos). O estudo que obtiver uma pontuação ≥ 20 pontos, é avaliado como tendo uma boa qualidade metodológica (Downs e Black, 1998).

Para estudos com delineamento *cross-sectional* (transversal) foi utilizado a ferramenta *Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* (ANEXO C), que tem como objetivo avaliar a qualidade metodológica de um estudo e determinar se o estudo abordou a possibilidade de viés em seu projeto, como foi a condução do mesmo e sua análise (Joanna Briggs Institute, 2017).

O *software online* GRADEpro avaliou a qualidade da evidência encontrada na meta-análise dos artigos incluídos, usando a abordagem de avaliação, desenvolvimento e classificação das recomendações (Atkins et al., 2004; Guyatt et al., 2008). A abordagem GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) considera cinco domínios: o desenho do estudo, o risco de viés, a inconsistência e imprecisão, o viés de publicação, além do tamanho e tendência no efeito de cada estudo. A aplicação desses conceitos, a cada revisão sistemática, fornece uma abordagem útil para determinar a confiança das estimativas do prognóstico geral em populações amplas (Iorio et al., 2015).

3.10 ANÁLISE DOS DADOS

Para a meta-análise, os resultados dos estudos primários foram relatados como *Odds Ratio* (OR). Os OR foram combinados usando o modelo de efeito

randômico Mantel-Haenszel com intervalo de confiança de 95% (DerSimonian e Laird, 1986).

O método mais utilizado para avaliação da heterogeneidade é o que segue a distribuição do χ^2 que parte do pressuposto que os achados dos estudos primários são iguais (hipótese nula) (Lau et al., 1998). Se a hipótese nula for confirmada, os estudos são considerados homogêneos ($p > 0,05$). No entanto, esse teste apresenta baixo poder discriminatório quando o número de estudos incluídos é pequeno, como é o caso de nossa Revisão Sistemática portanto, um teste não significativo não exclui necessariamente a heterogeneidade. Optou-se por utilizar os graus de heterogeneidade do I^2 a partir da classificação proposta por Higgins et al., (2003), onde uma classificação do I^2 entre 0-25% é considerada baixa heterogeneidade, entre 25-75% é considerada intermediária e entre 75-100% é considerada alta (Higgins e et al., (2003).

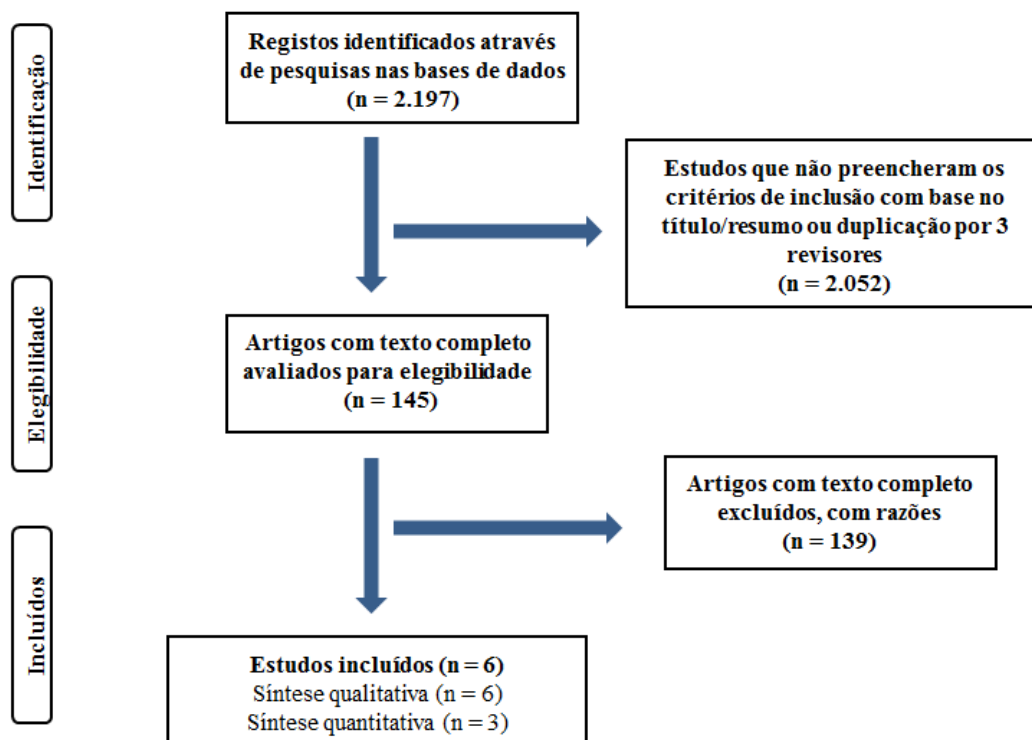
A análise estatística foi realizada usando o *Software Review Manager* (*RevMan*), Versão 5.3 (Copenhague: The Nordic Cochrane Center, 2014).

4 RESULTADOS

Por meio da pesquisa nas bases de dados, utilizando-se a respectiva estratégia de busca, encontrou-se um total de 2.197 estudos. Dois autores (M.I.R e E.R.D) selecionaram de forma independente todos os títulos e resumos identificados através do *Covidence* (www.covidence.org). Após ler títulos e resumos, 2.052 estudos foram considerados irrelevantes, pois não preencheram os critérios de inclusão. Para leitura do texto completo, foram analisados 145 estudos. A partir destes, 139 estudos foram excluídos por não cumprirem os critérios (delineamento diferentes, estudos duplicados, avaliação em outro tipo de gordura), restando 6 estudos (Tsao et al., 2013; Akil et al., 2014; Altun et al., 2016; Chu et al., 2016; Tsao et al., 2016 e Cho et al., 2018) que cumpriram os critérios de inclusão e foram incluídos nesta revisão. O fluxograma da seleção dos estudos encontra-se na Figura 3.

O processo de seleção em duplicata é realizado para garantir um alto grau de concordância entre os revisores, em caso de diferenças de opinião sobre a inclusão de determinado estudo, um terceiro revisor resolveu o conflito. Além disso, as listas de referências dos artigos são checadas a fim de realizar mais uma busca por artigos.

Figura 3: Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Abaixo, na tabela 2, temos as características dos estudos que foram incluídos nesta revisão:

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

Autor/Ano	País	Delineamento	Media idade Caso/controle	N casos (F/M)	N controles (F/M)	Definição de GE e método utilizado para medir	Método utilizado para detectar o AVC	Volume da GE (casos)	Volume da GE (controles)	Medida de associação
Altun et al., 2016	Turquia	Caso controle	71.4 ± 11 / 68.6 ± 8	61 (34/27)	82 (40/42)	Espaço entre a parede externa do miocárdio e a camada visceral do pericárdio / Ecocardiografia	Sinais clínicos nas últimas 24 horas	4.8 ± 0,9mm	3.8 ± 0,7mm	OR 3.178 (95%CI- 1.404–7.195)
Akil et al., 2014	Turquia	Estudo transversal	50.5 ± 13.9 / 53.7 ± 9.0	38 (15/23)	47 (20/27)	Espaço entre as camadas pericárdicas / Ecocardiografia	Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética	6.0 ± 1mm	4.4 ± 0,9mm	OR 10.436 (95% CI- 3.032-35.570)
Chu et al., 2016	Taiwan	Prospectivo observacional	68±10 / 73±10	93 (30/63)	97 (32/65)	Espaço localizado entre o pericárdio visceral e a parede externa do miocárdio / Ecocardiografia	Sinais clínicos	8.1 ± 1,6mm	4.4±0,9mm	HR univariada 1.286 (95% IC- 1.168–1.417) HR multivariada 1.211 (IC 95% - 1.084–1.351)
Tsao et al., 2016	Taiwan	Estudo transversal comparativo	64.11±11.43 / 63.25±7.56	27 (8/21)	20 (5/15)	Gordura localizada entre o pericárdio visceral e o miocárdio / Tomografia Computadorizada	Sinais clínicos	53.07 ± 14.67 cm ³	21.46 ±14.64 cm ³	Univariada OR 1.15 (IC 95% 1.09-1,21) Multivariada 1.12 (IC 95% 1.06-1,19)
Cho et al., 2018	Coreia	Estudo Retrospectivo	65.4±12.1 / 75.0± 10.6	AVCi sem FA: 179 (65/114) AVCi com FA: 35 (20/15)	Não informado	Não informado / Ecocardiografia	Ressonância Magnética	6.5 ± 1.2mm	5.3 ± 1.2mm	Não informado
Tsao et al., 2013	Taiwan	Caso controle	Não Informado	20	34	Não informado / Tomografia Computadorizada	Não informado	60.27 ± 13.10 cm ³	24.34 ± 6.78 cm ³	Não Informado

Os estudos incluídos nesta RS eram de países como Taiwan (3 estudos), Turquia (2 estudos) e Coréia (1 estudo). Estes estudos focavam em diferentes desfechos onde em muitos impulsionavam que pesquisas futuras fossem realizadas para ter-se uma conclusão mais fidedigna do risco da gordura epicárdica associado ao AVC.

Tratando-se de dados sociodemográficos, referindo-se a caracterização da amostra dos estudos presentes nesta revisão, o *n* total foi de 733 indivíduos com 280 no grupo controle e 453 no grupo casos. Destacou-se a população idosa como a mais prevalente nos estudos (tanto nos grupos controle quanto nos grupos *casos*), entretanto, havendo também o predomínio de indivíduos adultos em ambos os grupos. A variação média de idade foi entre 50 a 73 anos, sendo ainda a maior parte da população do sexo feminino.

Os exames de imagem mais utilizados para realizar a avaliação da gordura epicárdica foram: Ecocardiografia, presente nos estudos de Akil et al., 2014; Altun et al., 2016; Chu et al., 2016 e Cho et al., 2018, seguido pela Tomografia Computadorizada (Tsao et al., 2013 e Tsao et al., 2016). Já para a validação do AVC, foram avaliados os sinais clínicos (pelos estudos de Altun et al., 2016; Chu et al., 2016; e Tsao et al., 2016) e os estudos de Akil et al (2014) e Cho et al (2018) optaram pela realização de exames de imagem como a Tomografia Computadorizada e a Ressonância Magnética. O estudo de Tsao et al., 2013 não forneceu dados de como foi dada a validação do AVC e não informou a definição da gordura epicárdica.

A qualidade dos estudos foi realizada utilizando os instrumentos *Downs & Black* para os estudos com delineamento *caso-controle e coorte* e o *JBI Critical Appraisal Checklist* para os estudos com delineamento *transversal*.

O *checklist* Downs & Black, foi realizada em quatro estudos e está apresentado nas tabelas 2 e 3, onde obteve-se uma média de vinte (20) pontos , sendo considerado uma boa qualidade metodológica.

Tabela 2: Qualidade dos estudos incluídos avaliados com o checklist Downs & Black (Estudos com delineamento Caso-controle).

AUTOR/ANO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	TOTAL	
Altun et al., 2016	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	5	21
Tsao et al., 2013	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	4	11	

Fonte: Dados do autor

Legenda:

1: Sim

0: Não

Tabela 3: Qualidade dos estudos incluídos avaliados com o checklist Downs & Black (Estudos com delineamento de Coorte).

AUTOR/ANO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	TOTAL	
*Chu et al., 2016	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	5	20
**Cho et al., 2018	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	5	25

Fonte: Dados do autor

Legenda:

*Coorte Prospectiva

**Coorte Retrospectiva

1: Sim

0: Não

O *JBICritical Appraisal Checklist* foi realizado para os estudos com delineamento transversal e o seu resultado também aponta uma boa qualidade metodológica dos estudos, como mostram as tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Qualidade dos estudos incluídos avaliados pelo JBI Critical Appraisal Checklist (Estudos com delineamento Transversal).

Autor/Ano: Tsao et al., 2016

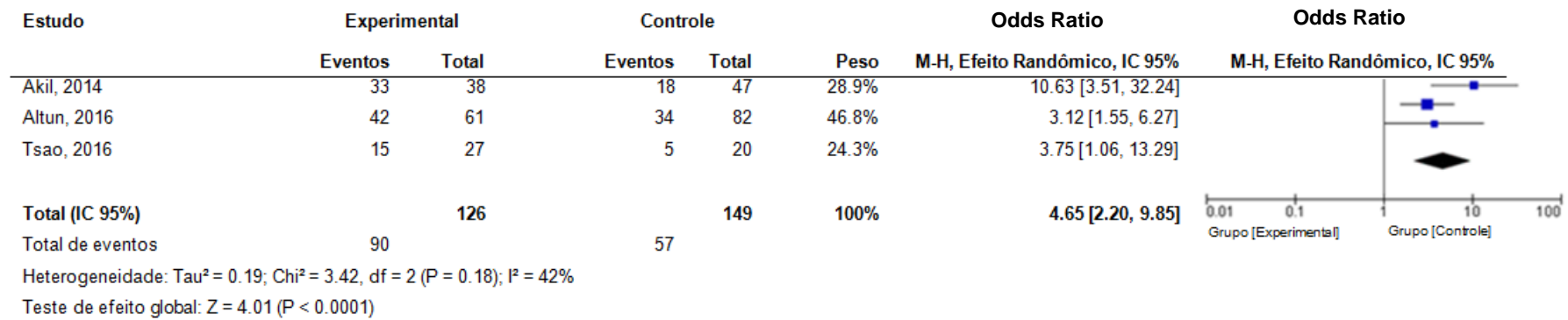
	Sim	Não	Não claro	Não aplicável
1. Os critérios para inclusão na amostra foram claramente definidos?	x			
2. As características do estudo, bem como os sujeitos de pesquisa foram descritos detalhadamente?	x			
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	x			
4. Foram utilizados critérios padronizados e objetivos para a medição da condição?	x			
5. Foram identificados os fatores de confusão?	x			
6. Estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas?	x			
7. Os resultados foram mensurados de maneira válida e confiável?	x			
8. Foi utilizada a análise estatística apropriada?	x			

Tabela 5: Qualidade dos estudos incluídos avaliados pelo JBI Critical Appraisal Checklist (Estudos com delineamento Transversal).

Autor/Ano: Akil et al., 2014

	Sim	Não	Não claro	Não aplicável
1. Os critérios para inclusão na amostra foram claramente definidos?	x			
2. As características do estudo, bem como os sujeitos de pesquisa foram descritos detalhadamente?	x			
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?	x			
4. Foram utilizados critérios padronizados e objetivos para a medição da condição?	x			
5. Foram identificados os fatores de confusão?	x			
6. Estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas?	x			
7. Os resultados foram mensurados de maneira válida e confiável?	x			
8. Foi utilizada a análise estatística apropriada?	x			

A meta-análise (figura 4) foi realizada somente com os estudos (Akil et al., 2014; Altun et al., 2016; Tsao et al., 2016) podendo ser estimado o *Odds Ratio* (OR) com 126 casos e 149 controles. O resultado demonstrou um OR= 4.65 (IC 95% 2.20 – 9.85). Quanto à heterogeneidade, o teste do Qui quadrado apresenta um valor P = 0,18 e o teste de inconsistência I^2 apresentou um valor de 42%, o que significa que esta meta-análise não apresentou heterogeneidade substancial entre os estudos. Demais estudos (Chu et al., 2016; Cho et al., 2018 e Tsao et al., 2013) não fizeram parte da meta-análise por apresentarem outra medida de associação ou por não informarem a medida utilizada.

Figura 4: Gráfico Floresta dos estudos da Meta-análise.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2019.

Tratando-se da Avaliação GRADE (realizado para avaliar a recomendação desta revisão sistemática e meta-análise), o *software GRADEpro* utilizou o valor do OR encontrado na meta-análise realizada neste presente estudo. Os resultados encontrados estão sintetizados e evidenciados na Tabela 6.

Tabela 6: Avaliação da evidência GRADE.

Avaliação da Certeza							Resumo dos Achados			
Nº de participantes nos estudos	Delineamento do Estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Imprecisão	Viés de Publicação	Visão geral do Grau de Evidência	Taxa de eventos dos estudos		Efeito	
							Com AVC	Sem AVC	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)
132	Estudo Transversal (<i>Akil et al., 2014 e Tsao et al., 2016</i>)	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	48/65 (73.8%)	23/67 (34.3%)	OR: 6.61 (2.39-18.30)	432 por 1.000 (212 -562)
143	Caso-controle (<i>Altun et al., 2016</i>)	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	42/61 (68.9%)	34/82 (41.5%)	OR: 3.12 (1.55-6.27)	274 por 1.000 (109-402)

Fonte: Elaborada pelo autor, 2019.

Legenda: **IC:** Intervalo de Confiança; **OR:** Odds ratio.

Para avaliação da evidência do nosso desfecho (associação entre gordura epicárdica e acidente vascular cerebral), foram avaliados os 3 estudos incluídos na meta-análise que envolviam 275 participantes compondo os grupos controle e intervenção.

A taxa de eventos no grupo sem AVC foi de 34.3% (nos estudos com delineamento transversal) e de 41.5% no estudo com delineamento caso controle. Já no grupo AVC foi de 73.8% (nos estudos com delineamento transversal) e 68.9% com delineamento caso controle. O efeito absoluto antecipado estimado pelo GRADE para o risco de AVC e gordura epicárdica foi de 432 por 1.000 nos estudos com delineamento transversal e 274 por 1.000 para o estudo caso-controle.

Levando em consideração o grau de evidência desta revisão que foi considerado alto ($\oplus\oplus\oplus\oplus$), é estimado que há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado e de que é incerto que novos trabalhos adicionais irão modificar a confiança estimativa do efeito.

5 DISCUSSÃO

A meta-análise realizada neste estudo (figura 4), como já apresentada foi realizada com os estudos de Akil *et al.*, 2014; Altun *et al.*, 2016; e Tsao *et al.*, 2016 onde foi possível estimar o *Odds Ratio* (OR). O resultado demonstrou um OR= 4.65 (IC 95% 2.20 – 9.85), ou seja, os indivíduos que apresentavam uma maior disposição de gordura epicárdica tinham 4.65 vezes mais chances de apresentar um AVC, quando comparado aos que não apresentavam o fator estudado.

Este achado corrobora com o estudo de Akil *et al.*, (2014), que tinha como objetivo avaliar se a espessura da gordura epicárdica e a relação de neutrófilos e linfócitos são preditores inflamatórios do AVCi. Este estudo compreendeu uma população de 85 indivíduos não obesos (IMC entre 18.5 e 24.99, com 37 mulheres e 50 homens), sendo 38 pacientes pertencentes ao grupo caso (15 mulheres e 23 homens com AVCi) possuindo uma média de idade de 50.5 ± 13.9 anos e 47 pacientes no grupo controle (20 mulheres e 27 homens sem AVCi) com uma média de idade de 53.7 ± 9.0 anos. É importante ressaltar também, que os grupos controle e caso foram similares em relação à idade, sexo, tabagismo, índice de massa corporal, perfil lipídico e nível de glicose. Todos os pacientes foram submetidos para avaliação da gordura epicárdica através do exame de imagem de Ecocardiografia, sendo este realizado em duplicata e de forma cegada por dois cardiologistas. O ponto de corte (*cut-off*) estabelecido pelo autor para a gordura epicárdica a fim de demonstrar risco foi de 5.35mm, com uma sensibilidade de 73.7% e 83.6% de especificidade, sendo que a curva ROC (IC 95%) forneceu um valor de 0.802 (0.699-0,905) - $p > 0,001$. A validação dos pacientes com AVCi deu-se através de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada.

Os achados de Akil *et al.*, (2014) demonstram um aumento significativo da gordura epicárdica (5.95 ± 1.14 mm) nos pacientes com AVCi em relação aos pacientes do grupo controle (sem AVCi) (4.86 ± 0.68 mm) – $p < 0,001$. Ainda, a análise multivariada de regressão logística multinominal realizada, demonstrou uma relação entre a gordura epicárdica e o AVC de OR = 10,436 [3.032-35.570] (IC 95%), – $p < 0,001$, ou seja, os indivíduos que possuem a gordura epicárdica aumentada, têm 10,436 vezes mais chances de apresentar um AVCi do que aqueles que não possuem tal condição.

Os grupos estavam semelhantes em relação ao índice de massa corporal, sendo que no grupo controle o IMC foi de 25.1 ± 1.3 e no grupo experimental o IMC

encontrado foi de 24.9 ± 4.7 . Entretanto, vale destacar que a relação entre IMC e risco de AVC é bastante controversa. O Estudo de Kurth et al., (2002) aponta que um alto IMC está associado ao risco de AVC. Contrapartida, o estudo de Lindenstrom et al (1993) não encontraram evidências significativas sobre o IMC e AVC. Já, estudos como o de Iacobellis et al., (2008) e Machann et al., (2005) e descrevem como positiva a associação entre obesidade e gordura epicárdica. Ainda, o estudo de Willens et al., (2007) demonstrou uma redução da gordura epicárdica ($5.3 \pm 2.4\text{mm}$ para $4,0 \pm 1.6\text{mm}$) – $p < 0,001$) em pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica. Além da obesidade, outro possível mecanismo ligado entre o AVC e o aumento da gordura epicárdica é a inflamação, sendo que níveis elevados de linfócitos e neutrófilos também foram encontrados em pacientes com AVC (2.5 ± 0.6) que possuíam a gordura epicárdica aumentada quando comparado ao grupo controle (1.8 ± 0.4) - $p > 0,001$. Akil et al., (2014) ainda demonstra que um aumento de gordura epicárdica também vem sendo visto em outros eventos cardiovasculares, incluindo diabetes mellitus, síndrome metabólica e doença arterial coronariana.

Altun et al., (2016) que foi incluído em nossa meta-análise, com o objetivo de correlacionar o aumento da espessura da gordura epicárdica à rigidez aórtica, compreendeu uma amostra de 143 pacientes, onde no grupo caso (composto de indivíduos com AVCi) o n foi de 61 com uma média de idade de 71.4 ± 11 anos, sendo 56% do sexo feminino. No grupo controle (livres de AVCi) o n foi de 82 com uma média de idade de 68.6 ± 8 anos, onde predominou o sexo masculino (51%). O método utilizado para determinar a gordura epicárdica, que neste estudo é definida como o espaço entre a parede externa do miocárdio e a camada visceral do pericárdio foi também através da Ecocardiografia, assim como no estudo citado anteriormente. Já a determinação do AVCi foi definida pelos sinais clínicos de distúrbio focal da função cerebral, de provável origem isquêmica, com duração de mais de 24 horas, entretanto foi realizado também uma tomografia computadorizada de crânio em 100% dos pacientes e uma RM em 84% dos pacientes e a pontuação do *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) também foi usado para avaliar a gravidade do AVC. Com um ponto de corte de 4.28mm para a gordura epicárdica (curva ROC = 0,84 (IC 95% - 0.772-0.908)) apontando uma sensibilidade de 81% e especificidade também de 81% ($p = < 0.001$) a correlação de gordura epicárdica e AVCi mostrou que no grupo caso ela apresentou-se mais elevada (volume de $4.8 \pm 0,9\text{mm}$) do que no grupo controle, que apresentou um volume de $3.8 \pm 0,7\text{mm}$ – $p < 0.001$. Na análise multivariada de

regressão logística condicional foi encontrado um *Odds Ratio* (OR) de 3.178 (95% IC: 1.404-7.195) – $p=0,006$ o que faz concluir que o indivíduo que apresenta um maior nível de gordura epicárdica tem mais chances de ser acometido por um AVCi. Outro achado deste estudo mostra que indivíduos que sofreram AVCi apresentaram menor distensibilidade aórtica ($2.5 \pm 0.8\text{cm}^2$) comparados ao grupo controle ($3.4 \pm 0.9 \text{cm}^2$) - $p < 0,001$. Corroborando, Dogan et al., (2014) mostraram que, em pacientes com hipertensão recém-diagnosticada, o aumento de gordura epicárdica estava significativamente ligado a propriedades elásticas prejudicadas da aorta.

O estudo de Tsao et al., (2016) também incluído em nossa meta-análise, avaliou a abundância da gordura epicárdica ao redor do átrio esquerdo e sua associação com o risco de AVC em pacientes com fibrilação atrial (FA). Sua amostra caracterizou-se com um total de 115 pacientes divididos em três grupos: um grupo (caso) com 27 pacientes possuindo fibrilação atrial e AVC (8 mulheres e 19 homens com uma média de idade de $64,11 \pm 11.43$), outro grupo que contemplava 68 pacientes (16 mulheres e 52 homens com média de idade de 63.40 ± 7.27) com fibrilação atrial, porém sem AVC e um último grupo (controle) com 20 pacientes sem fibrilação atrial e sem AVC (5 mulheres e 15 homens com média de idade de 63.25 ± 7.56). É importante ressaltar que em ambas as amostras, a idade, sexo, índice de massa corporal e prevalência de diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e hipertensão deu-se de forma similar. O método utilizado para detectar o AVC foi através de sinais clínicos e a mensuração da gordura epicárdica foi realizada através do exame de Tomografia Computadorizada com um ponto de corte de 40.68cm^3 , onde o resultado fornecido para o grupo caso (AVC + FA) foi de $53.07 \pm 14.67\text{cm}^3$ e para o grupo controle (sem FA e sem AVC) foi de $21.46 \pm 14.64\text{cm}^3$ ($p < 0,001$). Já o grupo com FA sem AVC teve um resultado de 29.85cm^3 em seu valor de gordura epicárdica. Neste estudo, pode-se observar que o acúmulo de gordura epicárdica no átrio esquerdo está diretamente relacionado com os pacientes que sofreram AVC e que possuíam fibrilação atrial. Este fato corrobora com o estudo de Batal et al., (2010), que reportou que uma espessura maior do átrio esquerdo posterior possui ligação com a FA. Também foi demonstrado por Tsao et al., (2011) que a gordura pericárdica periatrial estava significativamente aumentada em pacientes com FA e estava associado a uma maior incidência de recorrência de FA após a ablação por cateter.

Os mecanismos biológicos da relação entre gordura epicárdica e FA incluem ações de citocinas pró-inflamatórias, e adipofinas liberadas pela gordura

epicárdica, como a ativina A, que pode induzir alterações fibróticas do miocárdio atrial; infiltração de adipócitos no miocárdio atrial, que pode causar bloqueio da condução local e promover o circuito de microentrada; e potenciais modulações do sistema nervoso autônomo pelo plexo ganglionar dentro da gordura epicárdica, o que pode influenciar a ocorrência de FA (Hatem e Sanders., 2014; Venteclef et al., 2015; Greulich et al., 2012; Nagashima et al., 2012).

O estudo de Tsao et al., (2013), utilizou três grupos com indivíduos que possuíam fibrilação atrial tendo a gordura epicárdica mensurada no átrio esquerdo. Apesar de não ser possível obter o artigo de forma completa, o seu resumo publicado forneceu dados suficientes para que pudesse ser incluso nesta revisão. Seu objetivo foi identificar se a gordura epicárdica do átrio esquerdo estava associada com AVC em pacientes com fibrilação atrial. Sua amostra foi composta por 122 indivíduos, sendo 34 presentes no grupo controle (*grupo 1*), 68 pacientes no grupo com FA e sem histórico de AVC (*grupo 2*) e 20 pacientes no grupo com AVC e FA (*grupo 3*). O sexo, índice de massa corporal e incidência de doenças cardiovasculares foram semelhantes em ambos os grupos. A mensuração da gordura epicárdica deu-se através da tomografia computadorizada e o grupo controle obteve um valor de $24.34 \pm 6.78 \text{cm}^3$ em relação ao grupo com AVC e FA que atingiu um valor de $60.27 \pm 13.10 \text{cm}^3$. O valor do grupo 2 (pacientes com FA e sem AVC) obteve um valor de 32.11 ± 11.87 ($p > 0,001$). Por possuir uma limitação de dados e não permitir englobar maiores discussões destes achados, o estudo reforça os resultados encontrados que já foram discutidos anteriormente e fortalecem a relação entre a gordura epicárdica e AVC e também sua associação com a FA.

Ainda, como já apresentado na tabela 2, este estudo não obteve uma boa pontuação na sua qualidade metodológica, grande parte disso vem por conta de o estudo apresentar-se em forma de resumo e não ser possível realizar um maior levantamento de dados tanto qualitativos quanto quantitativos. A baixa pontuação pode-se citar também pelo fato de que não foi possível ter um conhecimento claro das características dos pacientes, instalações onde o estudo foi desenvolvido, conhecimento do cegamento dos pacientes, equipe e demais pesquisadores, além do fator da randomização dos participantes que não aparece descrita no resumo. Por conta destes e outros fatores, justifica-se o baixo escore que o artigo recebeu em sua avaliação metodológica.

Chu et al., (2016) conduziram uma coorte prospectiva a fim de avaliar a associação do aumento da espessura do tecido adiposo epicárdico (gordura epicárdica)

com desfechos cardiovasculares adversos em pacientes com fibrilação atrial. A amostra caracterizou-se por 32 mulheres e 65 homens no grupo controle, onde a média de idade foi de 68 ± 10 anos. Já no grupo experimental a formação deu-se por 30 mulheres e 63 homens, com uma média de idade de 73 ± 10 anos, totalizando com estes dois grupos um n de 190. Este estudo através de uma curva ROC encontrou que o melhor valor entre a gordura epicárdica e a predição de eventos de doenças cardiovasculares é de 6,0mm, onde o valor $\leq 6,0$ mm foi atribuído para a população *controle* e um valor $\geq 6,0$ mm para o grupo *caso*. Diante disso, o grupo *controle*, quando submetido ao exame de Ecocardiografia para mensuração da gordura epicárdica, obteve um valor de $4.4 \pm 0,9$ mm quando comparados ao grupo *caso* que teve o achado de 8.1 ± 1.6 mm ($p < 0,001$). Quando relacionados ao número de eventos de AVC (que foram confirmados através de sinais clínicos juntamente com tomografia computadorizada e ressonância magnética), o grupo *controle* (gordura epicárdica $\leq 6,0$ mm) obteve um total de 15 eventos para tal desfecho, já o grupo *caso* (gordura epicárdica $\geq 6,0$ mm) alcançou um total de 19 eventos ($p=0.479$). De forma geral, este estudo demonstrou que maiores volumes de gordura epicárdica estão associados com futuros riscos de doenças cardiovasculares (incluindo o AVC) em pacientes com fibrilação atrial. Ainda, com uma população idosa presente neste estudo, foi desenvolvida uma correlação uni e multivariada entre a idade e a gordura epicárdica que demonstrou uma associação positiva ($p < 0.001$) entre estes dois fatores. Outros estudos (Fox et al., (2009); Alexopoulos et al., (2010); Silaghi et al., (2008)) também demonstram que a gordura epicárdica tende a aumentar com a idade, sendo que o estudo de Abbara et al., (2006) salienta que a gordura epicárdica apresenta-se 22% mais espessa em pessoas com mais de 65 anos de idade. Ainda, a amostra de Chu et al., (2016) apresentou-se com um IMC de sobrepeso em ambos os grupos ($p=0.039$), potencializando o que os estudos detalhados anteriormente demonstraram, que o peso pode estar influenciando na espessura da gordura epicárdica.

Cho et al., (2018) conduziram uma coorte retrospectiva a fim de avaliar a espessura da gordura epicárdica e níveis de ácidos graxos livres como preditores de acidente vascular cerebral isquêmico agudo em pacientes com fibrilação atrial. A população envolvida neste estudo foi composta por 214 pacientes diagnosticados com AVCi através de RM, onde a média de idade foi de 66.8 ± 12.3 anos e 39.7% da amostra era representada por mulheres. A população do estudo foi dividida em dois grupos, um grupo que possuía AVCi + FA ($n=35$) e outro com AVCi sem FA ($n=179$). A

determinação da gordura epicárdica foi realizada através de uma Ecocardiografia onde demonstrou que o grupo caso (com AVCi+FA) apresentou valores de $6.5\pm 1.2\text{mm}$ vs $5.3\pm 1.2\text{mm}$ do grupo AVCi sem FA (grupo controle), ($p < 0,001$). Em relação a outra análise realizada pelos autores, que tinha por fim identificar a associação dos ácidos graxos livres (AGL) com o AVCi + FA, foi visto um aumento significativo nos níveis destes AGL ($1.379.7\pm 715.5\text{uEq/L}$) em relação ao grupo AVCi sem FA ($757.8\pm 520.5\text{uEq/L}$) ($p > 0.001$).

Ainda, o estudo de Cho et al., (2018) demonstra que os AGL's podem ser um biomarcador promissor para prever eventos de desfecho em AVC com FA e também através de uma regressão logística multivariável, demonstrou que a idade e a gordura epicárdica (OR = 2.031; 95% IC, 1.454–2.938) - $p < 0.001$ estão independentemente relacionados ao AVCi. Este estudo é o primeiro a relatar que tanto a gordura epicárdica quanto os AGL's são fatores prognósticos independentes no AVCi com FA.

Um estudo transversal, (Mahabadi et al., 2009) que não cumpriu os critérios de inclusão para estar presente nesta revisão devido a avaliação de outros tipos de gorduras também requer destaque com seus achados. Seu objetivo era avaliar se a gordura pericárdica, a gordura intratorácica e o tecido adiposo abdominal visceral estão associados à prevalência de doença cardiovascular (DCV) com os participantes da coorte de “*Framingham Heart Study Offspring*”. Sua pesquisa inclui um total de 1.267 participantes e a média de idade foi de 60 ± 9 anos (53.8% mulheres). Os participantes foram submetidos à tomografia computadorizada com múltiplos detectores de abdômen e tórax para quantificar os volumes de gordura pericárdica, gordura intratorácica e tecido adiposo abdominal visceral. O volume médio obtido da gordura pericárdica foi de $124 \pm 50\text{cm}^3$, da gordura intratorácica foi de $115 \pm 63\text{cm}^3$ e a média do tecido adiposo abdominal visceral foi de $2.091 \pm 63\text{cm}^3$. A análise destes 1.267 participantes, onde 9,7% da amostra possuía DCV demonstrou que a gordura pericárdica foi significativamente associada com DCV (doença arterial coronariana e infarto agudo do miocárdio) (OR = 1,32 (IC: 95%) – 1.11–1,57 - $p = 0,002$), ainda foi visto que somente o tecido adiposo abdominal visceral possuiu relação com o AVC (OR = 1.35 (IC: 95%) – 1.11–1,57 - $p = 0,003$) e somente a gordura intratorácica não foi associada com DCV (OR = 1,14 (IC: 95%) – 0.93–1,39 - $p = 0,22$). A falta de associação entre a gordura pericárdica e o AVC pode-se dar pelo pequeno número de AVC's que a amostra possuía (19), comparada com as demais doenças cardiovasculares como o infarto agudo do miocárdio (39) e doença coronariana (80). Neste contexto, como o tecido adiposo abdominal

visceral e o AVC mostram-se também associados, faz-se necessário também pesquisas futuras com uma maior exploração nesta temática. Taguchi et al., (2001) encontraram associação significativa entre o volume de gordura pericárdica e a prevalência de doença arterial coronariana em sua amostra de 251 homens japoneses (média de idade de 59.3 ± 7.5 anos).

Nossos resultados constam com uma amostra diversificada, tanto em questão de idade, quanto sexo e etnia. Na literatura, não há uniformidade de opiniões sobre o impacto do sexo na quantidade de gordura epicárdica, entretanto, o estudo de Rosito et al., (2008) sugere que a gordura epicárdica está mais associada com fatores de risco em mulheres do que em homens, porém os estudos de Mahabadi et al., (2009) e Shmilovich et al., (2011) não encontraram esta associação.

Em relação à etnia, de forma geral, pessoas com cor de pele negra possuem menor distribuição central de gordura do que as brancas, apesar de serem mais insulinoresistentes, sugerindo que naqueles com cor de pele preta a adiposidade tem natureza mais diabetogênica do que aterogênica, por mecanismos ainda não bem compreendidos. Existem poucos dados sobre etnia e gordura epicárdica, mas estes são consistentes com os encontrados para a gordura visceral, ou seja, menor em pessoas com a cor de pele preta do que branca (Duncan et al., 1995; Ferris e Crowther., 2011; Willens et al., 2008).

Nesta primeira revisão sistemática e meta-análise para relatar o risco e associação da gordura epicárdica entre o AVC, foi visto, em todos os estudos aqui incluídos, que a gordura epicárdica apresentou-se mais elevada em todos os grupos “casos” (com AVC) quando comparados aos grupos “controles” (sem AVC).

Ainda, em relação à idade, IMC e exames bioquímicos os estudos mostraram-se controversos, entretanto as variáveis IMC e idade são as que recebem mais destaques dentro deste quadro de incertezas, propondo maiores pesquisas para uma maior precisão entre esta associação. Entretanto, estudos como o de Jeong et al., (2007), Natale et al., (2009), Mahabadi et al., (2013) e Park et al., (2010) apontam uma associação significativa perante esta associação.

Uma limitação que deve ser levada em consideração é a diferença de ponto de corte estabelecida entre os autores ou até mesmo a falta dele em alguns estudos. Diante disso, encoraja-se pesquisas futuras com amostras representativas da população geral para entrar em consenso sobre qual o melhor ponto de corte a ser utilizado a fim

de saber de fato a partir de qual valor a gordura epicárdica pode apresentar um possível risco para o acontecimento do AVC e demais associações clínicas aqui apresentadas.

6 CONCLUSÃO

1. Os achados deste estudo demonstram que indivíduos que apresentavam uma maior disposição de gordura epicárdica tinham 4.65 vezes mais chances de apresentar um AVC, quando comparado aos que não apresentavam o fator estudado (OR= 4.65 (IC 95% 2.20 – 9.85)).

2. Em relação ao IMC, idade e exames bioquímicos a associação entre o aumento de gordura epicárdica e AVC ainda não é tão clara, apesar de estudos mostrarem uma possível interações da GE com idade, IMC e inflamação. Com isso, sugere-se maiores pesquisas neste seguimento.

REFERÊNCIAS

- Abbara S, Desai JC, Cury RC, Butler J, Nieman K, Reddy V. Mapping epicardial fat with multi-detector computed tomography to facilitate percutaneous transepical arrhythmia ablation. *Eur J Radiol.* 2006; 57(3):417–22.
- Acevedo LB, Hernández SB, Muñoz MJF, García RPS, Luna AKR, Murillo CM. An increase in epicardial fat in women is associated with thrombotic risk. *Clin Investig Arterioscler.* 2018;30:112-117.
- Akıl E, Akıl MA, Varol S, Özdemir HH, Yücel Y, Arslan D, Akyüz A, Alan S. Echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio are novel inflammatory predictors of cerebral ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(9):2328-34.
- Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child.* 2005; 90(8):837-40.
- Alexopoulos N, McLean DS, Janik M, Arepalli CD, Stillman AE, Raggi P. Epicardial adipose tissue and coronary artery plaque characteristics. *Atherosclerosis.* 2010;210(1):150–4.
- Altun I, Unal Y, Basaran O, Akin F, Emir GK, Kutlu G, Biteker M. Increased Epicardial Fat Thickness Correlates with Aortic Stiffness and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels in Acute Ischemic Stroke Patients. *Tex Heart Inst J.* 2016. 1;43(3):220-6.
- Antes G, Galandi D, Bouillon B. What is evidence-based medicine? *Langenbecks Arch Surg.* 1999; 384(5):409-16.
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Hill S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.).* 2004; 328(7454):1490-1490.
- Avezum Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Glob Heart.* 2015;10(4):323-31.
- Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, Kumar S, McTernan PG. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5:1.
- Basurto Acevedo L, Barrera Hernández S, Fernández Muñoz MJ, Saucedo García RP, Rodríguez, Luna AK, Martínez Murillo C. An increase in epicardial fat in women is associated with thrombotic risk. *Clin Investig Arterioscler.* 2018; 30(3):112-117.

Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, Tchou PJ, Chung MK. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(3):230-6.

Bensenor IM, Goulart AC, Szwarcwald CL, Vieira ML, Malta DC, Lotufo PA. Prevalence of stroke and associated disability in Brazil: National Health Survey--2013. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015;73(9):746-50.

Bernardo WM, Nobre MR, Jatene FB. Evidence-based clinical practice. Part II— Searching evidence databases. *Rev Assoc Med Bras.* 2004; 50(1):104-8.

Bertaso AG, Bertol D, Duncan BB, Foppa M. Epicardial fat: definition, measurements and systematic review of main outcomes [in Portuguese]. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(1):18-28.

Brasil, Ministério da Saúde, 2017. Disponível em : <<http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/acidente-vascular-cerebral-avc>>. Acesso em : 22 de janeiro. 2019.

Brasil, Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/area.cfm?id_area=1818>. Acesso em: 30 set. 2018.

Brasil, Ministério Da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de rotinas para atenção ao AVC. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em: <<https://pt.scribd.com/document/202332425/Manual-Rotinas-Para-Atencao-Avc>>. Acesso em: 22 de fevereiro. 2019.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Manual de rotinas para atenção ao AVC. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. Disponível em :<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_rotinas_para_atencao_avc.pdf>. Acesso em 18 de novembro. 2018.

Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;124(24):e837-41.

Caneda MA, Fernandes JG, de Almeida AG, Mugnol FE. [Reliability of neurological assessment scales in patients with stroke]. *Arq de Neuropsiquiatr* 2006;64 (3A):690-7.

Carvalho JFF. Stroke epidemiology, patterns of management, and outcomes in Fortaleza, Brazil - A Hospital-Based Multicenter Prospective Study. *Stroke.* 2011;42(33):3341-46.

Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, Voon WC, Sheu SH, Lai WT. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial

adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(2):268-74.

Cho KI, Kim BJ, Cho SH, Lee JH, Kim MK, Yoo BG. Epicardial Fat Thickness and Free Fatty Acid Level are Predictors of Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(2):65-74.

Chu CY, Lee WH, Hsu PC, Lee MK, Lee HH, Chiu CA, Lin TH, Lee CS, Yen HW, Voon WC, Lai WT, Sheu SH, Su HM. Association of Increased Epicardial Adipose Tissue Thickness With Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016.95(11).

Ciccone A, Valvassori L, Ponzio M, Ballabio E, Gasparotti R, Sessa M, Scomazzoni F, Tiraboschi P, Sterzi R; SYNTHESIS Investigators. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. *J Neurointerv Surg*. 2010;2(1):74-9.

Collaboration ERF. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1310–20.

Collaboration ERF. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: Collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet*. 2011; 377, 1085-95.

Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull*. 1994;50(2):272-98.

DATASUS. Departamento de Informática do SUS - Estatísticas Vitais. 2012. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>. Acesso em: 10 out. 2018.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*.. 1986; 7(3): 177-88.

Ding J, Hsu F-C, Harris TB, Liu Y, Kritchevsky SB, Szklo M. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3):499 – 504.

Djaberi R, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Nucifora G, Jukema JW, Bax JJ. Relation of epicardial adipose tissue to coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2008;102: 1602-7.

Doesch C, Haghi D, Flüchter S, Suselbeck T, Schoenberg SO, Michaely H. Epicardial adipose tissue in patients with heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:40.

Dogan M, Turak O, Akyel A, Grbović E, Mendi MA, Oksüz F, Doğan A, Cimen T, Bilgin M, Sunman H, Yeter E, Aydoğdu S. Increased epicardial adipose tissue thickness is linked to aortic stiffness in patients with primary hypertension. *Blood Press*. 2014;23(4):222-7.

Donnan GA, Davis SM, Thrift A. The role of blood pressure lowering before and after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(1):81-6.

Downs, S e Black, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and nonrandomized studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology Community Health*,1998;52:377–384.

Duncan BB, Chambless LE, Schmidt MI, Szklo M, Folsom AR, Carpenter MA, Crouse JR 3rd. Correlates of body fat distribution. Variation across categories of race, sex, and body mass in the atherosclerosis risk in communities study. The Atherosclerosis Risk in communities (ARIC) Study Investigators. *Ann Epidemiol*. 1995;5(3):192-200.

Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Heiss G. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2004;53(9):2473-8.

Feigin VL. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2014;18(383):245-254.

Fernandes MB. Independência funcional de indivíduos hemiparéticos crônicos e sua relação com a fisioterapia. *Fisioter. mov*. 2012; 25(2):333-341.

Ferri CP. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 v. 82, n. 10, p. 1074-1082, 2011.

Ferris WF, Crowther NJ. Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue. *Cardiovasc J Afr*. 2011;22(3):147-54.

Flemming K. Critical appraisal. 2. Searchable questions. *NT Learn Curve*. 1999; 3(2):6-7.

Fox CS, Gona P, Hoffmann U, Porter SA, Salton CJ, Massaro JM, Levy D, Larson MG, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Manning WJ. Pericardial Fat, Intrathoracic Fat, and Measures of Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009; 31;119(12):1586–91.

Gastaldelli A, Basta G. Ectopic fat and cardiovascular disease: what is the link? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(7):481-90.

Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008b;197(2):896–903.

Gorter PM, van Lindert AS, de Vos AM, Meijs MF, van der Graaf Y, Doevendans PA, Prokop M, Visseren FL. Quantification of epicardial and peri-coronary fat using cardiac computed tomography; reproducibility and relation with obesity and metabolic

syndrome in patients suspected of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):896-903.

Greulich S, Maxhera B, Vandenplas G, de Wiza DH, Smiris K, Mueller H, Heinrichs J, Blumensatt M, Cuvelier C, Akhyari P, Ruige JB, Ouwens DM, Eckel J. Secretory products from epicardial adipose tissue of patients with type 2 diabetes mellitus induce cardiomyocyte dysfunction. *Circulation*. 2012;126(19):2324–34.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2008; 336(7650): 924-926.

Hatem SN, Sanders P. Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2014;102(2):205–13.

Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539.

Ho E, Shimada Y: Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev. Biol.* 1978; 66, 579–585.

Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22:450–457.

Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, Gallo P, di Gioia CR. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine*. 2005;29(6):251-5.

Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5163–8.

Iacobellis G, Willens HJ, Barbaro G, Sharma AM. Threshold Values of High-risk Echocardiographic Epicardial Fat Thickness. *Obesity*. 2008;16(4):887–92.

Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1311-9.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional de saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilo de vida e doenças crônicas. Distrito federal. 2013:181.

Iorio A, Spencer FA, Falavigna M, Alba C, Lang E, Burnand B, McGinn T, Hayden J, Williams K, Shea B, Wolff R, Kujpers T, Perel P, Vandvik PO, Glasziou P, Schunemann H, Guyatt G. Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients. *BMJ*. 2015;350:h870.

Jain SH, Massaro JM, Hoffmann U, Rosito GA, Vasan RS, Raji A, O'Donnell CJ, Meigs JB, Fox CS. Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2009;32(5):903-8.

Jeong JW, Jeong MH, Yun KH. Echocardiographic epicardial fat thickness and coronary artery disease. *Circ J*. 2007;71:536–539.

Joanna Briggs Institute. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Disponível em: <www.joannabriggs.org>. Acesso em: 20 novembro de 2018.

Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2006;69(1):76-85.

Karadag B, Ozulu B, Ozturk FY, Oztekin E, Sener N, Altuntas Y. Comparison of epicardial adipose tissue (EAT) thickness and anthropometric measurements in metabolic syndrome (MS) cases above and under the age of 65. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(2):79–84.

Keegan J, Gatehouse PD, Yang GZ, Firmin DN. Spiral phase velocity mapping of left and right coronary artery blood flow: Correction for through plane motion using selective fat only excitation. *J Magn Reson Imaging*. 2004 ;20(6):953-60.

Kothari R, Hall K, Brott T, Broderick J. Early stroke recognition: developing an out-of-hospital NIH stroke scale. *Acad Emerg Med*. 1997;4(10):986-90.

Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:35.

Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, Buring JE, Manson JE. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med* 2002; 162(22):2557-62.

Lackland DT. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014; 45(1):315-53.

Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Summing up evidence: one answer is not always enough. *Lancet*. 1998;351: 123-127.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ*. 2009; 21;339:b700.

Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. *Stroke*. 1993;24(10):1468-72.

Lotufo PA, Martins IJB. Raça e mortalidade cerebrovascular no Brasil. *Rev. Saúde Pública.* 2013;47(6):1201-1204.

Machado, FS. Diagnóstico e tratamento do paciente com Acidente Vascular Isquêmico Agudo. Protocolo institucional. 2011. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2005/RN%2013%2001/Pages%20from%20RN%2013%2001-7.pdf>>. Acesso em 25 de janeiro. 2019.

Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring HU, Claussen CD, Stumvoll M, Fritsche A, Schick F.. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2005;21(4):455-62.

Mahabadi AA, Berg MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M, Kara K, Dragano N, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, Möhlenkamp S. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(13):1388-95.

Mahabadi AA, Massaro JM, Rosito GA, Levy D, Murabito JM, Wolf PA, O'Donnell CJ, Fox CS, Hoffmann U. Association of pericardial fat, intrathoracic fat, and visceral abdominal fat with cardiovascular disease burden: the Framingham Heart Study. *Eur Heart J.* 2009. 30(7):850-6.

Malavazos AE, Di Leo G, Secchi F, Lupo EN, Dogliotti G, Coman C, Morricone L, Corsi MM, Sardanelli F, Iacobellis G. Relation of echocardiographic epicardial fat thickness and myocardial fat. *Am J Cardiol.* 2010;105(12):1831-5.

Marchington JM, Pond CM. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids in vitro. *Int J Obes.* 1990;14(12):1013-22.

Marrone LCP, Diogo LP, Oliveira FM, Trentin S, Scalco RS, Almeida AG, Gutierrez Ldel C, Marrone AC, Costa JC. Risk factors among stroke subtypes in Brazil. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(1):32-5.

Martins AN Jr, Figueiredo MM, Rocha OD, Fernandes MA, Jeronimo SM, Dourado ME Jr. Frequency of stroke types at an emergency hospital in Natal, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007 Dec;65(4B):1139-43. PubMed PMID: 18345418.

Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, Sarov-Blat L, O'Brien S, Keiper EA, Johnson AG, Martin J, Goldstein BJ, Shi Y. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation.* 2003;108(20):2460-6.

Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, Nakai T, Ohkubo K, Kofune M, Mano H, Sonoda K, Hiro T, Nikaido M, Hirayama A. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):676-83.

Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:549–555.

National Institute of Health and Stroke: Disponível em: <https://www.stroke.nih.gov/documents/NIH_Stroke_Scale.pdf>. Acesso em 22 de março. 2019.

Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. Evidence based clinical practice. Part 1—well structured clinical questions. *Rev Assoc Med Bras* 2003; 49(4):445-9.

Nunes S, Pereira C, Silva MG. Evolução funcional de utentes após AVC nos primeiros seis meses após a lesão. *EssFisiOnline*. 2005;1(3):3-20.

O'Donnell MJ, Fang J, D'Uva C, Saposnik G, Gould L, McGrath E, Kapral MK; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. The PLAN score: a bedside prediction rule for death and severe disability following acute ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2012; 12;172(20):1548-56.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Interstroke Investigators. Risk Factors For Ischaemic And Intracerebral Haemorrhagic Stroke In 22 Countries (the Interstroke Study): a case-control study. *Lancet*. 2010; 10;376(9735):112-23.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;10;376.

Oliveira GBF, Avezum A, Roever L. Cardiovascular disease burden: evolving knowledge of risk factors in myocardial infarction and stroke through population-based research and perspectives in global prevention. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2,32.

Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(4):311-37.

Organização Mundial da Saúde. The top 10 causes of death. 2018. Disponível em: <<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 19 out. 2018.

Organização Mundial da Saúde. WHO steps stroke manual the who step wise approach to stroke surveillance. 2006. Disponível em:

<<http://www.who.int/ncds/surveillance/steps/Stroke%20Manual.pdf>>. Acesso em: 24 out. 2018.

Ouwens DM, Sell H, Greulich S, Eckel J. The role of epicardial and perivascular adipose tissue in the pathophysiology of cardiovascular disease. *J Cell Mol Med* 2010;14(9):2223-34.

Park JS, Ahn SG, Hwang JW, et al. Impact of body mass index on the relationship of epicardial adipose tissue to metabolic syndrome and coronary artery disease in an Asian population. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:29.

Pedroso VSP, Souza LC, Teixeira AL. Síndromes neuropsiquiátricas associadas a acidentes vasculares encefálicos: revisão de literatura. *J Bras Psiquiatr*. 2014; 63(2):165-76.

Perlini, NMO, Faro AMC. Cuidar de pessoa incapacitada por acidente vascular cerebral no domicílio: o fazer do cuidador familiar. *Revista Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo*. 2005; 39(2):154-63.

Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, van der Schouw YT, Spencer E, Moons KG, Tjønneland A, Halkjaer J, Jensen MK, Stegger J, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Chajes V, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Bamia C, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, May AM, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Hallmans G, Weinehall L, Manjer J, Hedblad B, Lund E, Agudo A, Arriola L, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quirós JR, Key T, Bingham S, Khaw KT, Boffetta P, Jenab M, Ferrari P, Riboli E. General and abdominal adiposity and risk of death in europe. *N Engl J Med*. 2008;13;359(20):2105-20.

Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obesity reviews*. 2007;8(3):253–61.

Rabkin SW. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2014;12:31-42.

Reitz C, Luchsinger JA, Tang MX, Manly J, Mayeux R. Stroke and memory performance in elderly persons without dementia. *Arch Neurol*. 2006;63(4):571-6.

Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP J Club*. 1995;123(3):12-3.

Roever L, Biondi-Zoccai G, Chagas ACP. Non-HDL-C vs. LDL-C in predicting the severity of coronary atherosclerosis. *Heart Lung Circ*. 2016;25:953-954.

- Roever L, Resende ES, Diniz ALD. Ectopic adiposopathy and association with cardiovascular disease risk factors: The Uberlândia Heart Study. *Int J Cardiol.* 2015;90:140-142.
- Roever L, Resende ES, Veloso FC. Abdominal obesity and association with atherosclerosis risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2016;95.
- Roever L, Resende ES, Veloso FC. Perirenal fat and association with metabolic risk factors. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:1105.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin JDB, Borden WB, Bravata DM. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125(1):2-220.
- Rosito GA, Massaro JM, Hoffmann U, Ruberg FL, Mahabadi AA, Vasan RS. Pericardial Fat, Visceral Abdominal Fat, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Vascular Calcification in a Community-Based Sample. *Circulation.* 2008;117(5):605–13.
- Ross R, Shaw KD, Martel Y, de Guise J, Avruch L. Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1993;57(4):470–5.
- Sackett DL. Evidence-based medicine. *Semin Perinatol.* 1997; February; 21(1):3-5.
- Sacks HS, Fain JN, Cheema P, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY. Inflammatory Genes in Epicardial Fat Contiguous With Coronary Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 1;34(3):730 –733.
- Sacks HS, Fain JN, Holman B, Cheema P, Chary A, Parks F. Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3611–5.
- Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 2007;153:907–917.
- Schäffler A, Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends Immunol.* 2010;31(6):228–35.
- Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41(9):1120-30.
- Shmilovich H, Dey D, Cheng VY, Rajani R, Nakazato R, Otaki Y, Nakanishi R, Slomka PJ, Thomson LE, Hayes SW, Friedman JD, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Budoff M, Rozanski A, Berman DS. Threshold for the upper normal limit of indexed epicardial fat volume: derivation in a healthy population and validation in an outcome-based study. *Am J Cardiol.* 2011;108(11):1680-5.

Silaghi A, Piercecchi-Marti M-D, Grino M, Leonetti G, Alessi MC, Clement K. Epicardial Adipose Tissue Extent: Relationship With Age, Body Fat Distribution, and Coronaropathy. *Obesity*. 2008;16(11):2424–30.

Silva G.S., Gomes D.L., Massaro A.R. (2005) Tratamento da Fase Aguda do Acidente Vascular Cerebral Isquémico. *Rev. Neurociências* 2005, 13 (1):39-49. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2008/RN%2016%2003.pdf>>. Acesso em: 12 de janeiro. 2019.

Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares. ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL. 2018. Disponível em: <http://www.sbdcv.org.br/publica_avc.asp>. Acesso em: 19 out. 2018.

Stevens KR. Systematic reviews: the heart of evidencebased practice. *AACN Clin Issues*. 2001; 12(4):529-38.

Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. *Appl Nurs Res* 2002;15(3):197-8.

Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S, Masuda Y. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;157(1):203-9.

Teijeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Fernandez A, Adrio B, Gonzalez-Juanatey JR. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *J Hum Hypertens*. 2008;22(12):856-63.

The WHO stepwise approach to stroke surveillance. Overview and Manual (version2.0). Local: Noncommunicable Diseases and Mental Health. World Health Organization. (atualizado em: 01/2006 mes/ ano; acessado em 11/12. Disponível em: <<https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/stroke/en>>. Acesso em: 05 de fevereiro. 2019.

Tsao HM, Hu WC, Chen SA. Epicardial fat and circulatory stasis of the left atrium appendage are associated with the embolic stroke in patients with atrial fibrillation. *Imaging*. 2013;975.

Tsao HM, Hu WC, Tsai PH, Lee CL, Liu FC, Wang HH, Lo LW, Chang SL, Chao TF, Chen SA. The Abundance of Epicardial Adipose Tissue Surrounding Left Atrium Is Associated With the Occurrence of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):3260.

Tsao HM, Hu WC, Wu MH, Tai CT, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, Tuan TC, Wu TJ, Sheu MH, Chang CY, Chen SA. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. *Am J Cardiol*. 2011;107(10):498–503.

Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, Gaborit B, Cotillard A, Atassi F, Amour J, Leprince P, Dutour A, Clément K, Hatem SN. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis

- of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805.
- Verhagen SN, Visseren FL. Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010; 214:3-10.
- Wang CP, Hsu HL, Hung WC, Yu TH, Chen YH, Chiu CA, Lu LF, Chung FM, Shin SJ, Lee YJ. Increased epicardial adipose tissue (EAT) volume in type 2 diabetes mellitus and association with metabolic syndrome and severity of coronary atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(6):876-82.
- Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, Wang L, Jiang Y, Li Y, Wang Y, Chen Z, Wu S, Zhang Y, Wang D, Wang Y, Feigin VL; NESS-China Investigators. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*. 2017
- Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Yeh BM, Hetsch SW, Higgins CB. CT and MR imaging of pericardial disease. *Radiographics*. 2003;23 Spec No:S167-80.
- Willens HJ, Byers P, Chirinos JA, Labrador E, Hare JM, de Marchena E. Effects of weight loss after bariatric surgery on epicardial fat measured using echocardiography. *Am J Cardiol*. 2007;99(9):1242-5.
- Willens HJ, Gómez-Marín O, Chirinos JA, Goldberg R, Lowery MH, Iacobellis G. Comparison of epicardial and pericardial fat thickness assessed by echocardiography in African American and non-Hispanic White men: a pilot study. *Ethn Dis*. 2008;18(3):311-6.
- Wyatt J, Guly H. Identifying the research question and planning the project. *Emerg Med J* 2002;19(4):318-21.
- Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CDA. "Vasocrine" signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005;21;365(9473):1817-20.

ANEXOS

ANEXO A – REGISTRO NO PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

Epicardial adipose tissue and stroke: a systematic review and meta-analysis

Citation

Epicardial adipose tissue and stroke: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2018 CRD42018091399 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018091399

ANEXO B - DOWNS & BLACK CHECKLIST

1. A hipótese/objetivo do estudo está claramente descrita?
2. Os desfechos a serem medidos estão claramente descritos na introdução ou na seção de métodos?
3. As características dos pacientes incluídos no estudo estão claramente descritas?
4. As intervenções de interesse estão claramente descritas?
5. A distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de indivíduos a serem comparados está claramente descrita? Uma lista dos principais fatores de confusão é apresentada.
6. Os principais achados do estudo são claramente descritos?
7. O estudo proporciona estimativas da variabilidade aleatória dos dados dos principais achados?
8. Todos os principais efeitos adversos que podem ser uma consequência da intervenção foram relatados?
9. As características dos participantes perdidos foram descritas?
10. Os intervalos de confiança de 95% e/ou valores de p foram relatados para os principais desfechos, exceto quando o valor p foi menor que 0,001?
11. Os sujeitos chamados para participar do estudo foram representativos de toda a população de onde foram recrutados?
12. Os sujeitos que foram preparados para participar foram representativos da população inteira de onde foram recrutados?
13. A equipe, os lugares e as instalações onde os pacientes foram tratados, eram representativos do tratamento que a maioria dos pacientes recebe?
14. Houve tentativa de que os participantes fossem cegados em relação ao tipo de intervenção que receberam?
15. Houve tentativa de cegar os mensuradores dos desfechos a respeito da intervenção?
16. Se algum dos resultados do estudo foi baseado em “dragagem de dados”, isto foi feito com clareza?
17. Em ensaios e estudos de coorte, as análises se ajustam para diferentes tempos de acompanhamento, ou nos estudos de caso-controle, o tempo que transcorre entre a intervenção e o desfecho é o mesmo para casos e controles?
18. Os testes estatísticos utilizados para avaliar os principais desfechos foram apropriados?

19. A adesão das intervenções foi confiável?
20. As medidas dos principais desfechos foram acuradas (validas e confiáveis)?
21. Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados da mesma população?
22. Os pacientes em diferentes grupos de intervenção (ensaio e estudos de coorte) ou em casos-controle foram recrutados no mesmo período de tempo?
23. Os sujeitos do estudo foram randomizados para os grupos de intervenção?
24. A intervenção randomizada foi oculta para os pacientes e para a equipe até que o recrutamento estivesse completo e irrevogável?
25. Houve um ajuste adequado dos fatores de confusão nas análises a partir das quais os principais achados foram tirados?
26. As perdas dos pacientes no andamento foram levadas em conta?
27. O estudo tem poder suficiente para detectar um efeito clinicamente importante quando o valor de p (“*probability value*”) para uma diferença que é devida ao acaso é inferior a 5%?

ANEXO C - CHECKLIST - ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

	Sim	Não	Não claro	Não aplicável
1. Os critérios para inclusão na amostra foram claramente definidos?				
2. As características do estudo, bem como os sujeitos de pesquisa foram descritos detalhadamente?				
3. A exposição foi medida de forma válida e confiável?				
4. Foram utilizados critérios padronizados e objetivos para a medição da condição?				
5. Foram identificados os fatores de confusão?				
6. Estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas?				
7. Os resultados foram mensurados de maneira válida e confiável?				
8. Foi utilizada a análise estatística apropriada?				

