O Papel do BNP e do Dickkopf-3 nas Arritmias: Uma Nova Perspectiva sobre Biomarcadores

The Role of BNP and Dickkopf-3 in Arrhythmias: A New Perspective in Biomarkers

Ali Jawad Alyasiri[1] e *Alaauldeen S. M. AL-Sallami*[2]
University of Al Muthanna,[1] *Samawa – Iraque*
University of Kufa,[2] *Kufa – Iraque*

Resumo

Fundamento: **Níveis elevados do peptídeo natriurético tipo B (BNP) e da proteína relacionada ao Dickkopf-3 (DKK3) têm sido associados a uma série de condições clínicas, hematológicas e fisiológicas.**

Objetivos: **Este estudo tem como objetivo avaliar a relação entre os níveis de BNP e DKK3 e as arritmias cardíacas, bem como explorar suas associações com variáveis clínicas e laboratoriais disponíveis.**

Métodos: **Este estudo caso-controle incluiu 90 participantes: 70 pacientes com arritmias cardíacas confirmadas e 20 controles saudáveis. O grupo com arritmias incluiu taquicardia por reentrada nodal atrioventricular (TRNAV; n=20), taquicardia supraventricular (TSV; n=20), fibrilação atrial (FA; n=20) e bloqueio cardíaco completo (BCC; n=10). As concentrações séricas de BNP e DKK3 foram medidas por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA). O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%.**

Resultados: **Os níveis de DKK3 e BNP foram significativamente mais elevados em pacientes com arritmias do que nos controles. O BNP apresentou correlações positivas fracas, porém estatisticamente significativas, com o tempo de protrombina e a razão normalizada internacional. A análise exploratória da curva ROC mostrou uma AUC de 0,954 para DKK3 e 0,932 para BNP. Em modelos de regressão logística multivariável separados, ajustados para idade, sexo, índice de massa corporal e tabagismo, tanto o DKK3 quanto o BNP estiveram associados à presença de arritmia; contudo, quando inseridos em conjunto no mesmo modelo, nenhum dos biomarcadores manteve significância estatística ao nível de 5%.**

Conclusão: **Os níveis de BNP e DKK3 estavam significativamente elevados em pacientes com arritmias cardíacas em comparação com o grupo controle. Esses achados sugerem uma associação entre esses biomarcadores e a presença de arritmia. Devido ao desenho de caso-controle, ao tamanho limitado da amostra e à disponibilidade incompleta de algumas variáveis clínicas cardíacas, os resultados devem ser considerados exploratórios e associativos, em vez de preditivos ou prognósticos.**

Palavras-chave: **Peptídeos Natriuréticos; Arritmias Cardíacas; Fibrilação Atrial; Biomarcadores.**

Abstract

Background: *Elevated levels of type B natriuretic peptide (BNP) and Dikkopf-3-associated protein (DKK-3) are associated with a range of clinical, hematological, and physiological conditions.*

Objectives: *This study aims to evaluate the relationship between BNP and DKK-3 levels and cardiac arrhythmias, and to explore their associations with available clinical and laboratory variables.*

Methods: *This case-control study included 90 participants: 70 patients with confirmed cardiac arrhythmias and 20 healthy controls. The arrhythmia group included atrioventricular nodal reentry tachycardia (AVNRT; n=20), supraventricular tachycardia (SVT; n=20), atrial fibrillation (AF; n=20), and complete heart block (CHB; n=10). Serum BNP and DKK3 concentrations were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay. The significance level adopted in the statistical analysis was 5%.*

Results: *DKK3 and BNP levels were significantly higher in patients with arrhythmias than in controls. BNP showed weak but statistically significant positive correlations with prothrombin time and international normalized ratio. Exploratory ROC analysis showed an AUC of 0.954 for DKK3 and 0.932 for BNP. In separate multivariable logistic models adjusted for age, sex, body mass index, and smoking, both DKK3 and BNP were associated with arrhythmia status; however, when entered together in the same model, neither biomarker remained statistically significant at the 5% level.*

Correspondência: Ali Jawad Alyasiri •
University of Al Muthanna – Samawah, N/A, 00964 - Iraque
E-mail: ali.abdulaali.sci@mu.edu.iq
Artigo recebido em 23/05/2026, revisado em 09/07/2026, aceito em 15/07/2026
Editor responsável pela revisão: Gláucia Maria Moraes de Oliveira

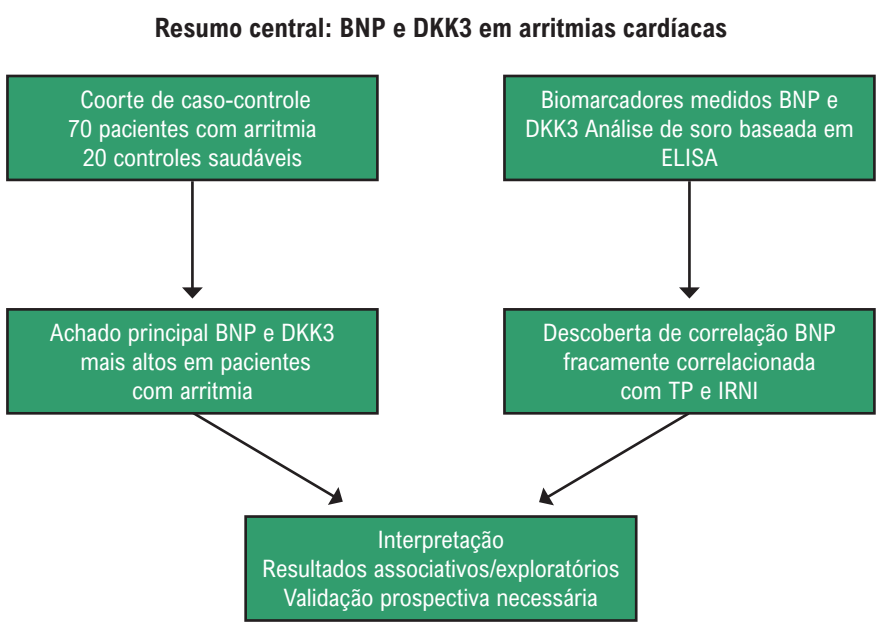
DOI: https://doi.org/10.36660/abc.20260422

Conclusion: *BNP and DKK3 were significantly elevated in patients with cardiac arrhythmias compared with controls. These findings suggest an association between these biomarkers and arrhythmia status. Because of the case-control design, limited sample size, and incomplete availability of some cardiac clinical variables, the results should be considered exploratory and associative rather than predictive or prognostic.*

Keywords: *Natriuretic Peptides; Cardiac Arrhythmias; Atrial Fibrillation; Biomarkers.*

Full texts in English - https://abccardiol.org/en/

Figura Central: O Papel do BNP e do Dickkopf-3 nas Arritmias: Uma Nova Perspectiva sobre Biomarcadores



Arq Bras Cardiol. 2026; 123(10):e20260422

Resumo da associação exploratória entre BNP, DKK3 e a presença de arritmia cardíaca.

Introdução

As arritmias cardíacas representam um grupo clinicamente heterogêneo de distúrbios do ritmo e da condução. Seus mecanismos variam consideravelmente, incluindo fibrilação atrial (FA), taquicardia supraventricular (TSV), taquicardia por reentrada nodal atrioventricular (TRNAV) e bloqueio cardíaco completo (BCC). Portanto, a interpretação de biomarcadores em pacientes com arritmia requer cautela e deve considerar a condição cardíaca subjacente, a função renal, as comorbidades sistêmicas e o contexto clínico disponível.[1]

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é secretado principalmente em resposta ao estresse da parede miocárdica e é amplamente utilizado na avaliação da insuficiência cardíaca e da disfunção cardíaca. Os níveis de BNP também podem estar aumentados na FA e em outras condições cardíacas.[2] Porém, concentrações elevadas não são específicas apenas para arritmias. Elas podem refletir aumento atrial, disfunção ventricular, insuficiência renal, alterações relacionadas à idade e doenças cardiovasculares concomitantes.[3]

A Dickkopf-3 (DKK3) é um membro da família de glicoproteínas secretadas Dickkopf e está envolvido em respostas ao estresse celular, sinalização relacionada à via Wnt, remodelamento tecidual e vias de lesão cardiovascular. Como o remodelamento e a fibrose podem participar da fisiopatologia de algumas arritmias, a DKK3 passou a ser considerada um biomarcador potencial de interesse. No entanto, seu papel direto em distúrbios do ritmo cardíaco permanece incompletamente definido.[4]

O presente estudo investigou se os níveis séricos de BNP e DKK3 diferem entre pacientes com arritmias cardíacas e controles saudáveis. O estudo também explorou se esses biomarcadores se correlacionam com parâmetros clínicos, hematológicos, renais, hepáticos e de coagulação disponíveis. A análise foi estruturada como um estudo de associação exploratória, e não como uma investigação prognóstica ou preditiva.

Métodos

Desenho do estudo e participantes

Este estudo caso-controle foi conduzido no Centro de Cirurgia Cardíaca e Cateterismo. Um total de 90 participantes foram incluídos, sendo 70 pacientes com arritmias cardíacas confirmadas e 20 controles saudáveis. O grupo com arritmias incluiu TRNAV, TSV, FA e BCC. O tamanho da amostra foi baseado nos participantes elegíveis disponíveis durante o período do estudo e, portanto, foi considerado uma amostra de conveniência.

Os pacientes foram incluídos após confirmação de arritmia por eletrocardiografia. Uma avaliação cardíaca completa, incluindo ecocardiografia e teste de esforço quando clinicamente indicado, foi realizada como parte da avaliação clínica de rotina. Os controles saudáveis foram selecionados entre indivíduos sem histórico relatado de arritmia cardíaca ou de outras condições médicas relevantes nos registros clínicos disponíveis.

Considerações éticas

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque. A aprovação ética foi obtida do Comitê de Ética Institucional do Centro de Cirurgia Cardíaca e Cateterismo de Najaf, Aprovação nº 7728, datada de 24 de dezembro de 2024. O consentimento livre e esclarecido por escrito foi obtido de todos os participantes antes da inclusão no estudo. Nenhum experimento com animais foi realizado.

Coleta e processamento de amostras

Amostras de sangue venoso periférico foram coletadas em condições padronizadas. As amostras foram coletadas em tubos com gel separador e deixadas coagular à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, foram centrifugadas a 3000 rpm por 15 minutos para separar o soro. Alíquotas de soro foram armazenadas a -40°C até a realização das análises bioquímicas.

Análise bioquímica

As concentrações séricas de DKK3 e BNP foram quantificadas utilizando kits de ensaio imunoenzimático (ELISA) de alta sensibilidade disponíveis comercialmente, de acordo com os protocolos dos fabricantes. Os kits utilizados foram o Kit ELISA para DKK3 Humano (ADL-EL-HM02031) e o Kit ELISA para BNP Humano (ADL-EL-HM00148), da Shanghai Ideal Medical Technology Co., Ltd., China.

Dados clínicos e laboratoriais

As seguintes variáveis foram registradas quando disponíveis: idade, sexo, frequência cardíaca, pressão arterial, diabetes, tabagismo, saturação de oxigênio, frequência respiratória, peso, altura, índice de massa corporal, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial, razão normalizada internacional, AST, ALT, bilirrubina total, contagem de plaquetas, hematócrito, hemoglobina, contagem de leucócitos, ureia, creatinina, VCM, HCM, CHCM, contagem de eritrócitos, histórico médico e histórico familiar. Os dados disponíveis do histórico médico foram utilizados para identificar doença cardíaca isquêmica, hipertensão e diabetes, quando registrados.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o GraphPad Prism versão 8.0.2 e a verificação independente foi feita com bibliotecas estatísticas em Python. O nível de significância adotado na análise estatística foi de 5%. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade das variáveis contínuas. As variáveis contínuas com distribuição normal foram apresentadas como média ± desvio padrão, enquanto as variáveis sem distribuição normal foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas como números e porcentagens.

As comparações entre dois grupos foram realizadas utilizando o teste t de Student para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney, conforme apropriado. As comparações entre mais de dois grupos foram realizadas utilizando ANOVA de uma via, seguida pelo teste post-hoc de Tukey para variáveis com distribuição normal, ou o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste pós-hoc de Dunn para comparações múltiplas para variáveis sem distribuição normal. As correlações entre biomarcadores e variáveis clínicas ou laboratoriais foram avaliadas utilizando os coeficientes de correlação de Pearson ou Spearman, de acordo com a distribuição dos dados.

Análises exploratórias da curva ROC foram realizadas para BNP e DKK3 a fim de estimar a discriminação entre pacientes com arritmia e controles. AUC, sensibilidade, especificidade e valores de corte ideais com base no índice de Youden foram calculados. Regressão logística binária exploratória foi realizada para examinar se BNP e DKK3 estavam associados ao estado de arritmia após ajuste para covariáveis disponíveis. Como os dados completos de fração de ejeção do ventrículo esquerdo, uso de medicamentos e doença cardíaca estrutural não estavam disponíveis para todos os participantes, os modelos de regressão foram restritos a idade, sexo, índice de massa corporal e tabagismo. As razões de chances foram relatadas por aumento de um desvio padrão para preditores contínuos.

Resultados

Características basais

O estudo incluiu 90 participantes: 70 pacientes com arritmias cardíacas e 20 controles saudáveis. Os subgrupos de arritmia foram: TRNAV (n=20), TSV (n=20), FA (n=20) e BCC (n=10). A distribuição por sexo foi equilibrada entre os grupos, com 10 homens e 10 mulheres em cada grupo de 20 participantes e 5 homens e 5 mulheres no grupo com BCC. Os pacientes com arritmias eram mais velhos e apresentavam índice de massa corporal, frequência

cardíaca, ureia e creatinina mais elevados em comparação com os controles. O histórico clínico disponível também revelou frequências mais altas de hipertensão/pressão arterial elevada, cardiopatia isquêmica e diabetes no grupo com arritmia. As características basais dos controles e dos pacientes com arritmia estão resumidas na Tabela 1.

Níveis de BNP e DKK3 em pacientes com arritmia e controles

Os níveis de DKK3 e BNP foram significativamente mais elevados nos pacientes com arritmias do que nos controles. O DKK3 foi de 27,88 ± 3,27 ng/mL no grupo com arritmia e de 19,51 ± 3,20 ng/mL nos controles (p<0,0001) (Figura 1). O BNP foi de 132,74 ± 22,24 pg/mL no grupo com arritmia e de 87,65 ± 18,82 pg/mL nos controles (p<0,0001) (Figura 2).

Níveis de biomarcadores de acordo com o subtipo de arritmia

Ao analisar os biomarcadores de acordo com o subtipo de arritmia, os níveis de DKK3 foram mais baixos no grupo controle e mais altos em todos os subgrupos de arritmia, com o maior valor médio observado no BCC. Os níveis de BNP também foram mais altos em todos os grupos de arritmia, com o maior valor médio observado na FA. Esses achados por subgrupo devem ser interpretados com cautela, pois o subgrupo de BCC incluiu apenas 10 pacientes (a Tabela 2 resume os resultados de DKK3 e BNP por grupo de estudo, conforme ilustrado nas Figuras 3 e 4).

Análise de correlação

No grupo de pacientes, o BNP apresentou correlações positivas fracas, porém estatisticamente significativas, com o TP (r=0,321, p=0,0068) e o INR (r=0,289, p=0,0153). Não foram observadas correlações significativas entre o DKK3 e as variáveis clínicas ou laboratoriais avaliadas. As correlações entre o BNP e a bilirrubina total, as plaquetas e o CHCM não atingiram o nível de significância de 5% e não devem ser consideradas estatisticamente significativas (a Tabela 3 resume a análise de correlação entre os resultados do DKK3 e do BNP e as variáveis clínicas ou laboratoriais).

Análise ROC exploratória

A análise ROC exploratória demonstrou alta discriminação entre pacientes com arritmia e controles para ambos os biomarcadores. O DKK3 apresentou uma AUC de 0,954 com um ponto de corte ideal de 22,78 ng/mL, sensibilidade de 92,9% e especificidade de 90,0%. O BNP apresentou uma AUC de 0,932 com um ponto de corte ideal de 120,90 pg/mL, sensibilidade de 77,1% e especificidade de 100,0%. Esses achados devem ser interpretados como exploratórios, visto que o estudo não foi prospectivamente planejado para validar limiares diagnósticos. (Os resultados da análise ROC estão resumidos na Tabela 4 e as curvas ROC são apresentadas na Figura 5).

Regressão logística multivariável exploratória

Em modelos de regressão logística separados, ajustados para idade, sexo, IMC e tabagismo, tanto o DKK3 quanto

Tabela 1 – Características clínicas e laboratoriais basais da população do estudo

Variável	Controle (n=20)	Arritmia (n=70)	Valor-p
Idade, em anos	30,30 ± 7,79	46,06 ± 17,19	<0,0001
IMC, kg/m²	24,36 ± 2,62	27,35 ± 4,83	0,0057
Frequência cardíaca, bpm	75,25 ± 4,91	84,84 ± 16,16	<0,0001
SpO_2, %	97,15 ± 1,46	97,27 ± 1,44	0,8392
Frequência respiratória/min	18,50 ± 0,95	18,79 ± 3,18	0,9482
Ureia, mg/dL	22,55 ± 2,34	34,28 ± 18,88	0,0001
Creatinina, mg/dL	0,56 ± 0,10	1,01 ± 1,13	<0,0001
TP, segundos	11,87 ± 0,60	12,58 ± 2,15	0,5185
TTP, segundos	25,88 ± 1,96	24,01 ± 4,40	0,0014
RNI	0,96 ± 0,55	1,01 ± 0,21	0,0040
Sexo masculino	10 (50%)	35 (50%)	1,0000
Diabetes mellitus	0 (0%)	13 (19%)	0,0644
Fumante	3 (15%)	14 (20%)	0,7539
Pressão arterial elevada ou histórico de hipertensão	0 (0%)	32 (46%)	<0,0001
Histórico de cardiopatia isquêmica	0 (0%)	28 (40%)	0,0002
Histórico de COVID-19	0 (0%)	27 (39%)	0,0005

IMC: índice de massa corporal; TP: Tempo de protrombina; TTP: Tempo de tromboplastina parcial.

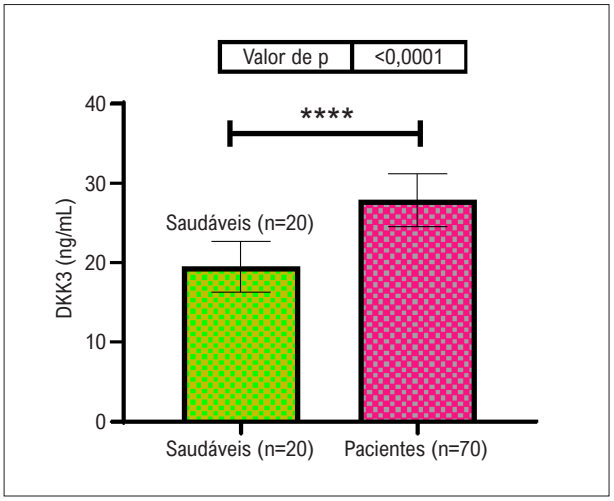
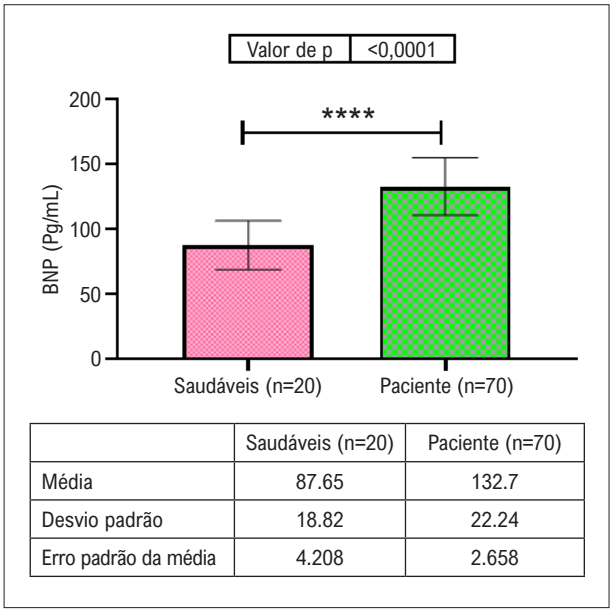


Figura 1 – *Níveis séricos de DKK3 em controles saudáveis e pacientes com arritmias cardíacas.*



	Saudáveis (n=20)	Paciente (n=70)
Média	87.65	132.7
Desvio padrão	18.82	22.24
Erro padrão da média	4.208	2.658

Figura 2 – *Níveis séricos de BNP em controles saudáveis e pacientes com arritmias cardíacas.*

o BNP foram associados ao estado de arritmia. O DKK3 apresentou uma OR ajustada de 28,27 por aumento de um desvio padrão (IC 95%: 4,73-168,90; p=0,0002). O BNP apresentou uma OR ajustada de 26,88 por aumento de um desvio padrão (IC 95%: 4,89-147,88; p=0,0002). Em um modelo combinado incluindo ambos os biomarcadores, o DKK3 e o BNP não atingiram, independentemente, o limiar de significância de 5%, sugerindo sobreposição de informações e instabilidade do modelo devido ao tamanho limitado da amostra. Portanto, esses modelos devem ser interpretados como exploratórios (os modelos de regressão logística exploratórios são apresentados na Tabela 5).

A principal conclusão deste estudo é que os níveis séricos de BNP e DKK3 foram significativamente mais elevados em pacientes com arritmias cardíacas em comparação com controles saudáveis, conforme resumido na Figura Central.

Discussão

A principal conclusão deste estudo é que os níveis séricos de BNP e DKK3 foram significativamente mais elevados em pacientes com arritmias cardíacas em comparação com controles saudáveis. Esse padrão foi observado em diversos subtipos de arritmia, embora a interpretação dos subgrupos seja limitada pelo tamanho da amostra e pela heterogeneidade biológica dos distúrbios do ritmo incluídos. Esses achados corroboram uma possível associação entre a elevação dos biomarcadores e o estado da arritmia, mas não estabelecem causalidade, predição, estratificação de risco ou prognóstico.

Os níveis de BNP em indivíduos saudáveis são frequentemente inferiores a 100 pg/ml, com uma média de 87,65 pg/ml para o grupo controle, o que está dentro da faixa normal. Em pessoas com insuficiência cardíaca crônica, concentrações de BNP abaixo de 100 pg/ml são consideradas típicas. Níveis elevados de BNP indicam disfunção cardíaca ou outras causas e são um forte preditor de risco de morte e ataques cardíacos em indivíduos com doenças cardíacas.[5]

A elevação do BNP em pacientes com arritmia é biologicamente plausível, pois o BNP reflete o estresse da parede miocárdica e pode aumentar em casos de dilatação atrial, disfunção ventricular, insuficiência renal, idade avançada e doença cardiovascular concomitante.[6] No presente conjunto de dados, o BNP apresentou o nível mais elevado entre os pacientes com FA. Contudo, como o estado de insuficiência cardíaca, a fração de

Tabela 2 – Níveis de BNP e DKK3 de acordo com o subtipo de arritmia

Grupo	n	Média ± DP de DKK3 (ng/mL)	Mediana DKK3 [intervalo interquartil]	BNP médio ± DP (pg/mL)	Mediana do BNP [intervalo interquartil]
Controle	20	19,51 ± 3,20	19,37 [17,43-20,66]	87,65 ± 18,82	89,86 [73,66-101,99]
TRNAV	20	27,44 ± 3,96	26,61 [25,18-30,83]	122,63 ± 24,72	125.21 [104,26-146,07]
TSV	20	26,50 ± 3,25	27,27 [23,68-28,44]	124,90 ± 17,54	129,34 [119,00-135,64]
FA	20	28,28 ± 2,06	28,33 [26,57-29,61]	148,02 ± 19,18	142,10 [136,41-165,03]
BCC	10	30,77 ± 1,82	30,35 [29,63-31,25]	138,10 ± 12,66	142,45 [127,19-146,24]

BNP: peptídeo natriurético tipo B; DKK3: Dickkopf-3; TRNAV: taquicardia por reentrada nodal atrioventricular; TSV: taquicardia supraventricular; FA: fibrilação atrial; BCC: bloqueio cardíaco completo.

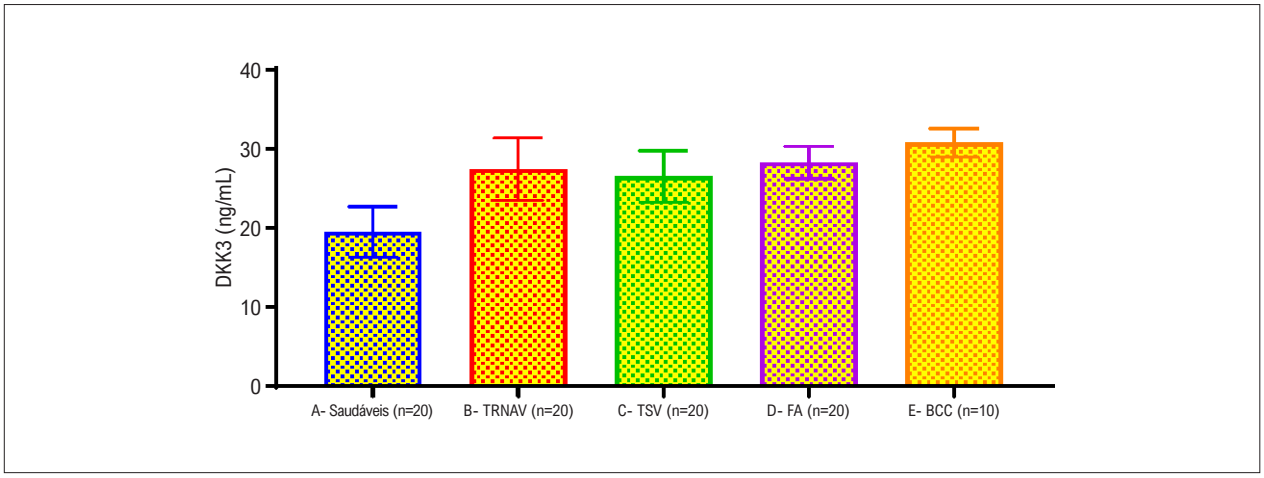


Figura 3 – *Níveis séricos de DKK3 de acordo com o subtipo de arritmia.*

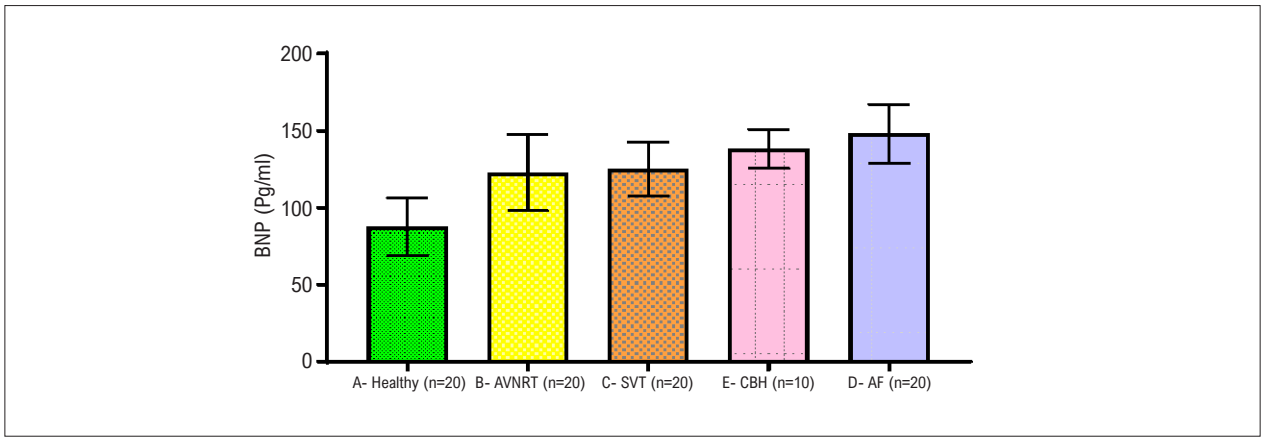


Figura 4 - *Níveis séricos de BNP de acordo com o subtipo de arritmia.*

ejeção do ventrículo esquerdo, o uso de medicamentos e dados detalhados sobre cardiopatia estrutural não estavam disponíveis para todos os participantes, não é possível determinar se a elevação do BNP reflete a própria arritmia ou uma comorbidade cardíaca subjacente.

Os níveis de DKK3 também foram mais elevados em pacientes com arritmia do que em indivíduos do grupo controle. DKK3 tem sido associado a vias de estresse celular e remodelamento cardiovascular, o que pode ser relevante para os substratos da arritmia.[7] Contudo, fibrose, remodelamento atrial, remodelamento do tecido de condução e alterações estruturais do miocárdio não foram diretamente mensurados neste estudo. Portanto, as interpretações mecanísticas devem ser feitas com cautela. Os achados atuais são melhor interpretados como uma associação entre DKK3 circulante e o estado da arritmia, em vez de evidência de um papel mecanístico direto.

Uma das evidências mais robustas da pesquisa é a associação estatisticamente significativa da proteína DKK3 com a doença. Isso significa que níveis elevados de DKK3 no contexto da doença aumentam seu valor como biomarcador de alterações estruturais crônicas, e não apenas como indicador de danos agudos, dada sua participação em processos de estresse celular e remodelação tecidual, refletindo profundas alterações patológicas.[8]

A concentração elevada de BNP em pacientes com síndrome cardíaca está relacionada a um risco aumentado de acidente vascular cerebral e formação de coágulos, sugerindo uma relação indireta com distúrbios de coagulação. Doenças cardíacas, como insuficiência cardíaca e hipertensão arterial, também resultam na formação de densas redes de fibrina dissolúvel.[9]

A análise de correlação fornece esclarecimentos adicionais. O BNP apresentou correlações positivas fracas, porém significativas, com o TP e o RNI, enquanto o DKK3 não apresentou correlação significativa com as variáveis clínicas ou laboratoriais avaliadas. Essas correlações do BNP podem refletir comorbidades clínicas, efeitos de medicamentos ou doenças cardiovasculares mais abrangentes, em vez de um efeito direto do BNP na coagulação. Portanto, esse achado requer confirmação em coortes maiores com dados detalhados sobre anticoagulantes e antiplaquetários.

A análise exploratória da curva ROC sugeriu que o BNP e o DKK3 podem discriminar entre pacientes com arritmia e controles neste conjunto de dados. No entanto, os resultados

Tabela 3 – Análise de correlação de Spearman entre biomarcadores e variáveis clínicas/laboratoriais em pacientes com arritmia

Variável	BNP Spearman r	Valor-p do BNP	DKK3 Spearman r	Valor-p de DKK3
Idade	0,057	0,6366	0,029	0,8127
Frequência cardíaca	0,087	0,4759	-0,031	0,7966
SpO_2	0,068	0,5767	0,001	0,9946
Frequência respiratória	-0,012	0,9212	-0,087	0,4717
IMC	-0,071	0,5596	0,014	0,9088
TP	0,321	0,0068	0,023	0,8481
TTP	-0,107	0,3788	-0,098	0,4193
RNI	0,289	0,0153	0,048	0,6916
AST	-0,113	0,3522	-0,149	0,2171
ALT	-0,073	0,5477	0,065	0,5914
Bilirrubina total	0,229	0,0561	0,068	0,5774
Plaquetas	0,223	0,0638	0,194	0,1070
Hematócrito	0,123	0,3104	0,137	0,2572
HB	0,070	0,5658	0,163	0,1773
Leucócitos	0,047	0,6988	0,142	0,2409
Ureia	0,166	0,1684	-0,021	0,8615
Creatinina	0,004	0,9732	-0,055	0,6507
VCM	-0,089	0,4650	-0,103	0,3974
HCM	-0,197	0,1023	-0,043	0,7231
CHCM	-0,226	0,0636	-0,051	0,6798
Hemácias	0,126	0,3003	0,120	0,3237

BNP: peptídeo natriurético tipo B; DKK3: Dickkopf-3; IMC: índice de massa corporal; TP: tempo de protrombina; TTP: tempo de tromboplastina parcial; AST: Aspartato aminotransferase; ALT: Alanina aminotransferase; Ht: Hematócrito; Hb: Hemoglobina; VCM: Volume corpuscular médio; HCM: Hemoglobina corpuscular média; CHCM: Concentração de hemoglobina corpuscular média.

Tabela 4 – Análise ROC exploratória para BNP e DKK3

Biomarcador	AUC	Ponto de corte ideal	Sensibilidade	Especificidade	Índice de Youden
DKK3	0,954	22,78 ng/mL	92,9%	90,0%	0,829
BNP	0,932	120,90 pg/mL	77,1%	100,0%	0,771

BNP: peptídeo natriurético tipo B; DKK3: Dickkopf-3.

da curva ROC derivados de uma amostra caso-controle de um único centro podem superestimar o desempenho diagnóstico. Os valores de corte relatados não devem ser usados como limiares clínicos sem validação em coortes prospectivas maiores que incluam estrutura cardíaca bem caracterizada, função renal, uso de medicamentos e desfechos clínicos.

A análise de regressão logística foi adicionada para controlar fatores de confusão, utilizando as variáveis disponíveis. Em modelos separados, ajustados para idade, sexo, IMC e tabagismo, ambos os biomarcadores foram associados ao estado de arritmia. No entanto, quando BNP e DKK3 foram incluídos em conjunto, nenhum deles permaneceu estatisticamente significativo ao nível de 5%. Isso pode refletir sobreposição de informações entre os biomarcadores, tamanho amostral limitado ou instabilidade do modelo. Esses achados devem ser interpretados como geradores de hipóteses.

Limitações

Este estudo apresenta diversas limitações. Primeiro, o delineamento caso-controle não permite conclusões sobre causalidade, predição, prognóstico ou estratificação de risco. Segundo, o tamanho da amostra foi limitado, particularmente nas análises estratificadas por sexo e subtipo de arritmia; o subgrupo com BCC incluiu apenas 10 pacientes. Terceiro, variáveis clínicas importantes, como fração de ejeção do ventrículo esquerdo, presença de insuficiência cardíaca,

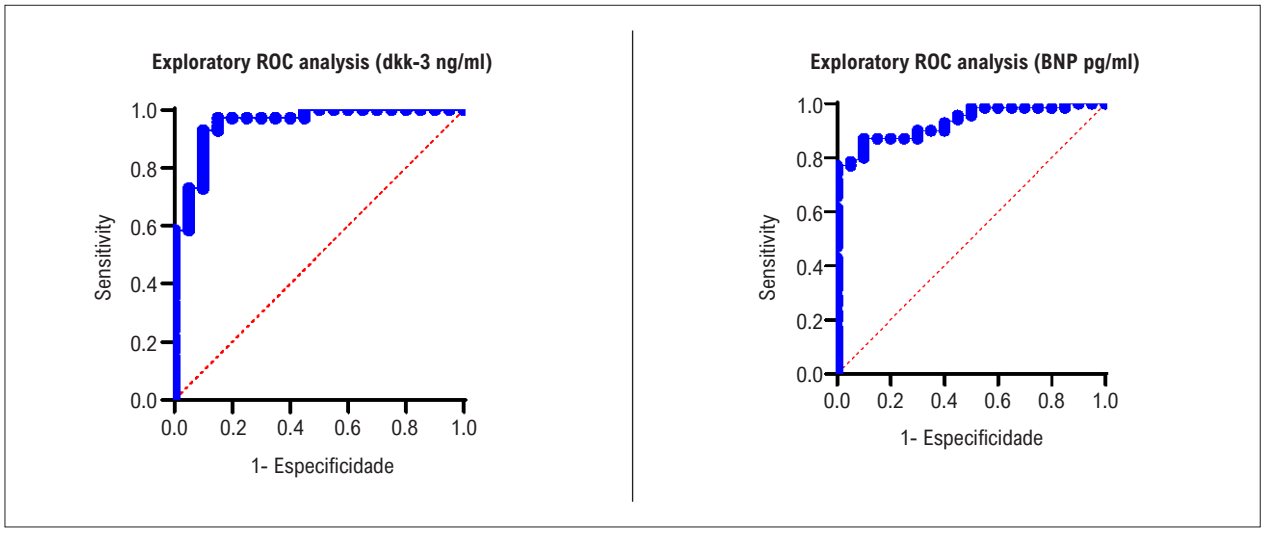


Figura 5 – *Curvas ROC exploratórias para BNP e DKK3 na discriminação de pacientes com arritmia em relação a controles saudáveis.*

cardiopatia estrutural, valvulopatia e uso de medicamentos, não estavam disponíveis para todos os participantes; portanto, não se pode excluir a presença de fatores de confusão residuais. Quarto, o estudo incluiu subtipos de arritmia heterogêneos com diferentes mecanismos fisiopatológicos. Quinto, a amostra foi de conveniência e proveniente de um único centro, o que pode limitar a generalização dos resultados. Assim, as conclusões devem ser consideradas exploratórias e necessitam de validação em estudos prospectivos com amostras maiores.

Conclusão

Os níveis de BNP e DKK3 foram significativamente mais elevados em pacientes com arritmias cardíacas em comparação com controles saudáveis. O BNP apresentou correlações positivas fracas, porém estatisticamente significativas, com o TP e o RNI, enquanto o DKK3 não apresentou correlações significativas com as variáveis clínicas ou laboratoriais avaliadas. Esses achados sugerem que o BNP e o DKK3 podem estar associados ao estado de arritmia; contudo, devido ao desenho caso-controle, ao tamanho amostral limitado e à disponibilidade incompleta de variáveis clínicas cardíacas importantes, os resultados devem ser interpretados como associativos, e não diagnósticos ou prognósticos. Estudos prospectivos de maior porte são necessários para determinar a utilidade clínica desses biomarcadores em pacientes com arritmia cardíaca.

Agradecimentos

Os autores expressam sua sincera gratidão à equipe e à administração do Centro de Cirurgia Cardíaca e Cateterismo, incluindo os laboratórios e as unidades de terapia intensiva, por seu valioso apoio e cooperação.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Redação do manuscrito e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Alyasiri AJ e AL-Sallami ASM.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de Ali Jawad Alyasiri pela University of Kufa.

Aprovação Ética e Consentimento Informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Najaf Center for Cardiac Surgery and Catheterization sob o número de protocolo 7728. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

Uso de Inteligência Artificial

Durante a preparação deste trabalho, o(s) autor(es) usaram ChatGPT (OpenAI) para aprimorar o idioma, a gramática e a clareza do manuscrito. Após o uso desta ferramenta/serviço, o(s) autor(es) revisaram e editaram o conteúdo conforme necessário e assumem total responsabilidade pelo conteúdo do artigo publicado.

Disponibilidade de Dados

Todo o conjunto de dados que dá suporte aos resultados deste estudo está disponível mediante solicitação ao autor correspondente

Tabela 5 – Modelos de regressão logística exploratória para o estado de arritmia

Modelo	Variável	Ajustado OU	IC de 95%	valor p
Modelo 1: DKK3 + idade + sexo + IMC + tabagismo	DKK3 (por DP)	28,27	4,73-168,90	0,0002
Modelo 1: DKK3 + idade + sexo + IMC + tabagismo	Idade (por DP)	2.02	0,59-6,88	0,2614
Modelo 1: DKK3 + idade + sexo + IMC + tabagismo	Sexo masculino	0,12	0,01-1,65	0,1133
Modelo 1: DKK3 + idade + sexo + IMC + tabagismo	IMC (por DP)	1,95	0,30-12,59	0,4814
Modelo 1: DKK3 + idade + sexo + IMC + tabagismo	Fumante	4,28	0,32-57,17	0,2711
Modelo 2: BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	BNP (por DP)	26,88	4,89-147,88	0,0002
Modelo 2: BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	Idade (por DP)	2,80	0,82-9,59	0,1012
Modelo 2: BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	Sexo masculino	0,12	0,01-1,35	0,0859
Modelo 2: BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	IMC (por DP)	6,29	0,72-54,83	0,0963
Modelo 2: BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	Fumante	1,63	0,18-15,13	0,6667
Modelo 3: DKK3 + BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	DKK3 (por SD)	8.17	0,95-70,14	0,0555
Modelo 3: DKK3 + BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	BNP (por DP)	5,50	0,63-48,12	0,1238
Modelo 3: DKK3 + BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	Idade (por DP)	2.15	0,56-8,20	0,2619
Modelo 3: DKK3 + BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	Sexo masculino	0,07	0,00-1,41	0,0837
Modelo 3: DKK3 + BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	IMC (por DP)	2,78	0,27-28,49	0,3899
Modelo 3: DKK3 + BNP + idade + sexo + IMC + tabagismo	Fumante	2,86	0,23-34,98	0,4108

BNP: peptídeo natriurético tipo B; IMC: índice de massa corporal; DKK3: Dickkopf-3.

Referências

1. Gaidai O, Cao Y, Loginov S. Global Cardiovascular Diseases Death Rate Prediction. Curr Probl Cardiol. 2023;48(5):101622. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.101622.
2. Kouibaran FR, Sabatino M, Barozzi C, Diemberger I. Atrial Natriuretic Peptides as a Bridge between Atrial Fibrillation, Heart Failure, and Amyloidosis of the Atria. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6470. doi: 10.3390/ijms24076470.
3. Nishikimi T, Nakagawa Y. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) Revisited-is BNP Still a Biomarker for Heart Failure in the Angiotensin Receptor/Neprilysin Inhibitor Era? Biology. 2022;11(7):1034. doi: 10.3390/biology11071034.
4. Piek A, Suthahar N, Voors AA, de Boer RA, Silljé HHW. A Combined Bioinformatics, Experimental and Clinical Approach to Identify Novel Cardiac-Specific Heart Failure Biomarkers: Is Dickkopf-3 (DKK3) a Possible Candidate? Eur J Heart Fail. 2020;22(11):2065-74. doi: 10.1002/ejhf.1988.
5. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the Diagnosis and Management of Heart Failure. Heart Fail Rev. 2022;27(2):625-43. doi: 10.1007/s10741-021-10105-w.
6. Rafaqat S, Rafaqat S, Ijaz H. The Role of Biochemical Cardiac Markers in Atrial Fibrillation. J Innov Card Rhythm Manag. 2023;14(10):5611-21. doi: 10.19102/icrm.2023.14101.
7. Palà E, Bustamante A, Pagola J, Juega J, Francisco-Pascual J, Penalba A, et al. Blood-Based Biomarkers to Search for Atrial Fibrillation in High-Risk Asymptomatic Individuals and Cryptogenic Stroke Patients. Front Cardiovasc Med. 2022;9:908053. doi: 10.3389/fcvm.2022.908053.
8. Xu P, Cao Y, Zhang S, Liu X, Zhang M, Zhang C. The Predictive Value of Serum Dickkopf-1, Dickkopf-3 Level to Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome. Int J Cardiol. 2024;403:131887. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.131887.
9. Ząbczyk M, Ariëns RAS, Undas A. Fibrin Clot Properties in Cardiovascular Disease: From Basic Mechanisms to Clinical Practice. Cardiovasc Res. 2023;119(1):94-111. doi: 10.1093/cvr/cvad017.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons