

pISSN 1810-1852

eISSN 1810-1879

**Nr. 1 (94) 2025**



# *Arta Medica*

*Scientific medical journal*

**The official journal of the "Nicolae Anestiadi" Association of Surgeons of the Republic of Moldova**

***Editorial Team***

***Journal manager***

*Conțu Oleg*

***Production editor***

*Ferdohleb Alexandru*

***Online version editor***

*Guțu Serghei*

***Print version editor***

*Guțu Angelica*

***Biostatistics consultant***

*Ferdohleb Alina*

***Editor-in-chief***

*Ungureanu Sergiu*

***Associate editors***

*Guțu Eugen*

*Hotineanu Adrian*

*Rojnoveanu Gheorghe*

***Honorary members of the editorial board***

*Ababii Ion*

*Ghidirim Gheorghe*

**Members of the editorial board**

Anghelici Gheorghe (Chișinău, R. of Moldova)  
Batrînac Aureliu (Chișinău, R. of Moldova)  
Bauer Ferdinand (Germany)  
Bendelic Eugen (Chișinău, R. of Moldova)  
Bernic Jana (Chișinău, R. of Moldova)  
Beuran Mircea (Bucharest, Romania)  
Bordeianou Liliana (Boston, Massachusetts, USA)  
Bour Alin (Chișinău, R. of Moldova)  
Brașoveanu Vlad (Bucharest, Romania)  
Ceban Emil (Chișinău, R. of Moldova)  
Ciubotaru Anatol (Chișinău, R. of Moldova)  
Constatinoiu Silviu (Bucharest, Romania)  
Conțu Ghenadie (Chișinău, R. of Moldova)

Copăescu Cătălin (Bucharest, Romania)  
Copotoiu Constantin (Tg. Mureș, Romania)  
Cordos Ioan (Bucharest, Romania)  
Cotîrleț Adrian (Moinești, Romania)  
Dumbrăveanu Ion (Chișinău, R. of Moldova)  
Duța Ciprian (Timișoara, Romania)  
Fokin Alexei (Chelyabinsk, Russia)  
Gauthier Serghy (Moscow, Russia)  
Gudumac Eva (Chișinău, R. of Moldova)  
Yablonskiy Petr (Saint Petersburg, Russia)  
Kopchak Volodymyr (Kyiv, Ukraine)  
Mischenko Vasyl (Odessa, Ukraine)  
Mișin Igor (Chișinău, R. of Moldova)

Mitish Valerii (Moscow, Russia)  
Pătraşcu Traian (Bucharest, Romania)  
Pitel Eleferii (Chişinău, R. of Moldova)  
Polyansky Igor (Chernivtsi, Ukraine)  
Popescu Irinel (Bucharest, Romania)  
Razumovsky Alexandr (Moscow, Russia)  
Rummo Oleg (Minsk, Belarus)  
Sapalidis Konstantinos (Thessaloniki, Greece)  
Sârbu Vasile (Constanţa, Romania)

Scripcariu Viorel (Iaşi, Romania)  
Şurlin Valeriu (Craiova, Romania)  
Tamm Tamara (Kharkiv, Ukraine)  
Tănase Adrian (Chişinău, R. of Moldova)  
Târcoveanu Eugen (Iaşi, Romania)  
Tinica Grigore (Iaşi, Romania)  
Turcan Aurel (Chişinău, R. of Moldova)  
Zaporozhchenko Boris (Odessa, Ukraine)

---

**Fouder:**

Periodical Publication „Arta Medica”,  
registered at the Ministry of Justice  
of the Republic of Moldova on 02.12.2002, no. 123

**Adress of the editorial office:**

MD-2025, Chişinău,  
29 N. Testemiţanu street  
Republican Clinical Hospital, 12 floor

**Electronic version:**

<http://www.artamedica.md>  
e-mail: [info@artamedica.md](mailto:info@artamedica.md)

**Phone relations:**

Production editor: 079 401 361  
Journal manager: tel/fax 022 729 118; 079 434 240  
The print run of the edition - 300 copies  
The journal appears quarterly



# TABLE OF CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCHES

|                                                                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Keratocistul odontogen. Managementul clinic<br><i>Clinical management of the odontogenic keratocyst</i><br>Dumitru Sîrbu, Sorin Fiștic, Ana-Maria Mucuța, Daniel Sîrbu, Ion Eni..... | 4  |
| Genomic monitoring of SARS-CoV-2 variants in the Republic of Moldova<br>Svetlana Colac, Victor Sitnic, Olga Burduniuc.....                                                           | 11 |

## REVIEW ARTICLES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Aspecte evolutive de diagnostic și tratament chirurgical ale patologiilor de glandă suprarenală<br><i>Evolutionary aspects of diagnostic and surgical treatment of adrenal gland pathologies</i><br>Tatiana Braescu, Sergiu Ungureanu.....                                                                | 17 |
| Conventional and non-conventional risk factors for peripheral arterial disease in women<br>Igor Spinei, Dragoș-Alexandru Lubaș, Dumitru Casian.....                                                                                                                                                       | 25 |
| Evaluarea eficacității terapiei cu inhibitori SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeecție păstrată<br><i>Evaluation of the efficacy of SGLT2 inhibitor therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction</i><br>Tatiana Cotonet, Irina Cabac-Pogorevici..... | 31 |
| Fracturile de calcaneu: etiologie, patofiziologie, epidemiologie, clasificare și diagnostic<br><i>Fractures of the calcaneus: etiology, pathophysiology, epidemiology, classification, and diagnosis</i><br>Mihaela Sîrmeatnicov, Nicolae Caproș, Gheorghe Buruiiană.....                                 | 42 |
| Perspective asupra digitalizării supravegherii epidemiologice a COVID-19<br><i>Perspectives on the digitalization of COVID-19 epidemiological surveillance</i><br>Alexandr Dascalov.....                                                                                                                  | 49 |

## ORIGINAL RESEARCHES



DOI: 10.5281/zenodo.15879444

UDC: 616.716.8-006.2.03-089

## KERATOCHISTUL ODONTOGEN. MANAGEMENTUL CLINIC

### CLINICAL MANAGEMENT OF THE ODONTOGENIC KERATOCYST

**Dumitru Sîrbu**<sup>1,2</sup>, doctor în științe medicale, conferențiar universitar, **Sorin Fiștic**<sup>3</sup>, medic rezident anul II, **Ana-Maria Mucuța**<sup>1,2</sup>, medic rezident anul II, **Daniel Sîrbu**<sup>1,2</sup>, medic rezident anul III, **Ion Eni**<sup>1,2</sup>, medic rezident anul I

<sup>1</sup> Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie orală "Arsenie Guțan", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup> Clinica stomatologică SRL "Omni Dent", Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup> Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică și pedodonție "Ion Lupan", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova.

#### Rezumat

**Introducere.** Keratochistul odontogen, catalogat în rândul chisturilor odontogene de dezvoltare, este o formațiune chistică osoasă benignă care reprezintă aproximativ 10% din chisturile maxilare. Keratochistul are un comportament agresiv, cu o înaltă rată de recidivă.

**Scop.** Evaluarea particularităților de evoluție, diagnostic și tratament al keratochistului odontogen.

**Materiale și metode.** Cercetările au inclus 20 pacienți, dintr-un studiu retrospectiv al fișelor medicale, din IMSP IMU, în perioada 2010-2023 și, prospectiv, 2023-2024, în cadrul SRL „Omni Dent”. Au fost analizate metodele de tratament chirurgical: rezecția segmentară maxilară, chistectomia, chistotomia.

**Rezultate.** Chistectomia s-a efectuat la 13 pacienți, chistectomia completată cu rezecția de mandibulă la 3 pacienți, chistotomia s-a realizat la alți 4 pacienți. Nu s-a atestat recidivă în cazurile tratate prin chistotomie sau chistectomie, completate cu rezecție de mandibulă, în timp ce recidiva a fost prezentă în 4 din cele 13 cazuri tratate prin chistectomie.

**Concluzii.** Tactica de tratament este individuală fiecărui caz clinic, rezultatele fiind dependente de diagnosticarea și tratamentul precoce.

**Cuvinte-cheie:** keratochist odontogen, CBCT, OPG, recidivă, chistectomie

#### Summary

**Introduction.** The odontogenic keratocyst, classified among developmental odontogenic cysts, is a benign intraosseous cystic formation, accounting for approximately 10% of jaw cysts. It exhibits aggressive behavior with a high recurrence rate.

**Aim.** To evaluate the characteristics of progression, diagnosis, and treatment of odontogenic keratocysts.

**Materials and methods.** The research included 20 patients, based on a retrospective study of medical records at IMSP IMU from 2010 to 2023, and a prospective study from 2023 to 2024 at 'Omni Dent' LLC. The surgical treatment methods analyzed were segmental maxillary resection, cystectomy, and cystotomy.

**Results.** Cystectomy was performed in 13 patients, cystectomy combined with mandibular resection in 3 patients, and cystotomy was carried out in 4 other patients. No recurrence was observed in cases treated by cystotomy or cystectomy combined with mandibular resection, whereas recurrence occurred in 4 out of the 13 cases treated by cystectomy alone.

**Conclusions.** The treatment approach should be tailored to each clinical case, with outcomes closely linked to early detection and intervention.

**Keywords:** odontogenic keratocyst, CBCT, OPG, recurrence, cystectomy

#### Introducere

Keratochistul odontogen (KO), descris pentru prima dată de Philipsen în 1956 [1], reprezintă formațiune chistică osoasă, care reprezintă aproximativ 10% din chisturile maxilare. KO posedă un comportament agresiv cu o înaltă rată de recidivă. Din aspect histologic, KO apare ca urmare a perturbării odontogenezei, principale surse de apariție fiind lamina dentară cu resturile sale și extensiile stratului bazal al epitelului de acoperire oral. Activitatea mitotică a KO este mai mare decât a altor chisturi de origine odontogenă [2, 3]. Din cauza acestei particularități histologice, keratochistul prezintă preponderent un comportament agresiv, cumulativ, datorită faptului că o mare parte a leziunilor sunt asociate cu o mutație sau inactivare a genei supresoare tumorale, numită "protein patched homolog gene" (PTCH).

Suspiciunea unei naturi neoplazice a KO se datorează ratei sale înalte de recidivă și creșterii distructive. În marea majoritate a cazurilor de KO, Payne ș.a afirmă că au constatat o absență a oricărui tip de simptomatologie, deoarece formațiunea chistică este, de obicei, descoperită în timpul unui examen stomatologic radiologic de rutină [4].

Mecanismul de creștere al acestei patologii este lent cu tendință de extindere în direcție anteroposterioară, interesând spațiile intramedulare ale osului, ocolind astfel zonele de rezistență osoasă. Drept consecință, în majoritatea cazurilor, în stadiile incipiente ale leziunii, nu se poate depista clinic prezența KO, din cauza păstrării integrității corticalei osoase [5].

Andrea Borghesi, în una din lucrările sale, a descris aspectul radiologic al KO drept o zonă de radiotransparență

uniloculară sau multiloculară cu contur clar, delimitată de margini corticale. Leziunile uniloculare prevalează, în timp ce forma multiloculară se observă în aproximativ 30% din cazuri. Același autor a constatat că localizarea cea mai frecventă a KO este mandibula (65-83%), leziunea interesând corpul, unghiul și chiar ramul ascendent, având marginile bine delimitate cu aspect de margine sclerotică, dar parțial poate fi și difuză. Dinții adiacenți pot fi deplasați, însă resorbția rădăcinilor s-a întâlnit rar. Așadar, s-a concluzionat că aspectul radiologic al leziunii nu este mereu unul patognomonic. În cadrul cercetărilor, a identificat faptul că, un keratocist unilocular poate interesa apexul radicular al dintelui, simulând un chist periapical. Alternativ, poate interesa coroana unui dinte afectat, potențial confundat cu un chist dentiger [3].

Nishanth a stabilit faptul că, leziunile extinse în cursul diagnosticului diferențial al KO pot fi cu: ameloblastomul, tumora odontogenă epitelială calcificată (tumora Pindborg), tumora odontogenă adenomatoidă (TOA) și fibromul ameloblastic.

În prezent tratamentul KO rămâne controversat, cu diverse strategii de tratament, variind de la tehnici chirurgicale cu caracter paliativ, până la manopere chirurgicale radicale. Marsupializarea este propusă drept o metodă nedistructivă de tratament și mai acceptabilă din punct de vedere fiziologic, deoarece nu sunt aplicate substanțe adjuvante în defectul osos, astfel morbiditatea chirurgicală fiind minimă [6]. Giuliani M, Grossi ș.a specifică utilizarea tehnicii de marsupializare pentru a reduce dimensiunea KO și apoi urmăresc chistectomia chirurgicală a structurii chistului rămasă [7].

Principalul avantaj al acestei opțiuni de tratament este păstrarea intactă a oaselor și a dinților, asociate KO. Chistectomia KO constă în îndepărtarea integrală a chistului, sarcina dată fiind destul de dificil de realizat din cauza membranei subțiri și a peretelui fragil. Astfel, intervenția este completată frecvent de chiuretajul minuțios al cavității osoase pentru a elimina insulele chistice rămase. Printre terapiile adjuvante care au fost propuse, cele mai frecvent utilizate au fost completarea chistectomiei cu injectarea intrachistică a soluției Carnoy, osteotomia periferică, crioterapia și electrocauterizarea [1]. Unele studii sugerează că tratamentul general al KO diagnosticat precoce ar trebui să includă chistectomia formațiunii chistice, urmată de chiuretajul mecanic, folosind albastru de metilen ca agent de marcă, urmată de aplicarea soluției Carnoy pe un interval de 3 minute [8].

Pogrel A. afirmă că, efectuând chistectomia completată cu aplicarea azotului lichid, a raportat o rată de recurență de aproximativ 11,5%, ceea ce reprezintă o rată mai mică comparativ cu ratele de recidivă obținute de către alți specialiști (20-60%), care au fost raportate după efectuarea chistectomiei standarde. Pacienții au fost monitorizați pe o perioadă de cca 5 ani, constatându-se o scădere a ratei de recidivă de până la 10% [9].

Potrivit lui Stoelinga [10], utilizarea agentului de cauterizare ușoară, precum este soluția Carnoy, având o adâncime medie de penetrare a osului de 1,54 mm după 5

minute de aplicare [6], sugerează că ar trebui să fie suficient pentru a elimina integral insulele epiteliale localizate superficial în defectul osos. Luând în considerație rata înaltă de recidivă a KO, unii specialiști susțin că chistectomia (cu sau fără terapii adjuvante) se indică doar în formațiunile uniloculare mici și sugerează rezecția (marginală sau segmentară) completată cu augmentare osoasă în leziunile mari [7]. Deși unii autori au recomandat rezecția radicală ca tratament de elecție în KO, alții consideră că rezecția ar trebui să fie luată în considerație în tratamentul KO recidivant, intervenția dată oferind chirurgului condiții intraoperatorii în care se va asigura îndepărtarea completă a chisturilor satelite rămase sau a resturilor epiteliale ale peretelui chistic [3].

Astfel, intervenția chirurgicală cu caracter radical a KO ar trebui utilizată la pacienți cu leziuni recidivante multiple, în formațiunile chistice multiloculare care nu pot fi soluționate prin alte metode (de ex. KO prezente la nivelul condilului mandibular) sau în leziuni care au suferit modificări displazice (malignizare) și transformare ameloblastomatică [10].

### Scopul lucrării

Evaluarea particularităților de evoluție, diagnostic și tratament al keratocistului odontogen.

### Materiale și metode

Cercetările clinice au avut la bază atât studiul retrospectiv, utilizând arhivele clinice din cadrul Instituției-Medico Sanitare Publice Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU) în perioada 2010-2023, cât și studiul prospectiv, efectuat timp de un an (2023-2024) în cadrul clinicii stomatologice SRL "Omni Dent". Studiul a inclus 20 de pacienți, cu vârsta medie de  $52 \pm 3$  ani, 14 bărbați și 6 femei, dintre care 17 au fost tratați în condiții de staționar, iar 3 pacienți în condiții de ambulator.

În cadrul IMSP IMU, metoda de studiu utilizată a fost de tip documentară – studierea și analizarea fișelor medicale ale pacienților diagnosticați cu keratocist odontogen, internați în secția de chirurgie oro-maxilo-facială (OMF), din cadrul IMSP IMU. Caracteristica definitorie statistică a studiului care a stat la baza cercetării este un indicator absolut – diagnosticul de keratocist odontogen la pacienți, recurgându-se atât la metode paliative, cât și la intervenții radicale.

Aceste date au fost selectate din fișele medicale ale pacienților și prelucrate statistic cu ajutorul programului Microsoft Excel, incluzându-se într-o bază de date. Parametrii au fost prelucrați pentru a colecta date necesare studiului, având ca scop argumentarea obiectivă a datelor obținute. S-au studiat 17 fișe medicale de observație ale pacienților cu KO, pe o perioadă de 13 ani (2010-2023), care au necesitat tratament chirurgical în condiții de staționar. Pentru alți 3 pacienți din cei 20, criteriile menționate au fost colectate și evaluate în cadrul clinicii stomatologice SRL "Omni Dent", cărora li s-a efectuat intervenție chirurgicală în condiții de ambulator.

Tratamentul chirurgical a avut drept scop înlăturarea

prin chistectomie a formațiunii, urmată de expedierea piesei operatorii la examenul histopatologic, pentru a putea confirma diagnosticul primar de KO. Criteriile de divizare ale pacienților incluși în studiu reprezintă date descriptive, distribuite în conformitate cu: vârsta, sexul, data internării, localizarea KO, forma KO, confirmarea examenului histopatologic, simptomatologia, tipul anesteziei, intervenția chirurgicală principală, data intervenției, durata operației, numărul zilelor de spitalizare, recidiva.

Pacienții au fost examinați clinic și paraclinic, de asemenea, s-au studiat fișele medicale de ambulator și fișele medicale de staționar [8]. Examenul clinic al pacienților s-a efectuat conform succesiunii: examen subiectiv, examen obiectiv (exo- și endooral). Pentru diagnostic, celor 20 de pacienți li s-a realizat localizarea și reperarea limitelor chistului vis-a-vis de formațiunile anatomice înconjurătoare (canalul mandibular, rădăcinile dentare, etc.); planificarea tratamentului, precum și controlul postoperator, s-a efectuat prin intermediul investigațiilor radiologice OPG (ortopantomografie) și CBCT (tomografie computerizată cu fascicul conic) suprapuse cu ajutorul "Tomografului Sirona, Orthophos SL cu software-ul Sidexis 4.2, Galaxis".

Tratamentul utilizat la 17 pacienți reabilitați chirurgical a constatat în metodele tipice de realizare a protocolului chirurgical: chistotomie sau chistectomie. La alți 3 pacienți din cei 20, s-a realizat chistectomie completată cu rezecție de mandibulă, iar pentru o precizie înaltă a planificării intervenției chirurgicale s-au utilizat tehnologiile moderne. Determinându-se gradul de evoluție a formațiunii chistice și utilizând softurile disponibile de planificare, s-a planificat intervenția propriu-zisă, vizualizându-se rezultatul virtual preoperator, prin reconstrucția segmentului osteotomizat și confecționarea ghidurilor chirurgicale cu ajutorul printerului 3D "MoonRay S".

Piese operatorii prelevate au fost expediate la examenul histopatologic, care a furnizat date exacte despre prezența formei nozologice de KO. Indicații pentru tratamentul chirurgical a fost susținută de indicii paraclinici și de confirmarea diagnosticului prin examen histopatologic. Pentru spitalizarea și efectuarea intervențiilor chirurgicale fără riscuri vitale, pacienții au fost supuși următoarelor testări paraclinice de rutină: ECG (electrocardiogramă), hemoleucograma, probele hepatice, indicii de coagulabilitate, ionograma serică, glicemia, grupa și factorul Rh, analiza generală a urinei, radiografia cutiei toracice, etc.

Protocolul standard de tratament a inclus următoarele etape: diagnostic, planificare a intervenției chirurgicale, manopere chirurgicale propriu-zise. Examinările OPG și CBCT (Figura 3) pun în evidență o zonă de radiotransparență multiloculară, cu limite iregulate, uneori are loc expansiunea formațiunii cu erodarea corticalelor internă sau externă, cu apariția simptomelor tipice, constatându-se astfel deplasarea chistului către formațiunile învecinate. Chisturile de dimensiuni mari deplasează formațiunile învecinate (sinus maxilar, planșeu nazal, canal mandibular).

## Rezultate și discuții

Referindu-ne la divizarea pacienților, dar și la condițiile

operatorii în care s-a desfășurat intervenția chirurgicală, am determinat o prevalență a pacienților care au fost operați în condiții de staționar, fiind incluși 17 pacienți (85% din cazuri), iar 3 pacienți (15%) au beneficiat de intervenție în condiții de ambulator. Acest lucru arată că condițiile de operare a pacienților diagnosticați cu KO depind direct de: dificultatea intervenției; tipul anesteziei aplicate; durata intervenției chirurgicale; mărimea formațiunii și gradul de exteriorizare a KO; accesul și invazivitatea operației; tipul psihologic al pacienților.

De cele mai dese ori, KO decurge asimptomatic, fiind depistat întâmplător la examenele radiologice, respectiv, pacienții nu se adresează încă de la debut, tratament care ar putea fi efectuat în condiții de ambulator. Odată cu creșterea KO și exteriorizarea lui, crește și complexitatea tratamentului, necesitând condiții de staționar și anestezie generală.

Astfel, din cele expuse anterior, am stabilit că 17 pacienți operați în staționar au necesitat preponderent intervenție efectuată sub anestezie generală (AG) – 7; anestezie loco-regională completată cu sedarea pacienților (ALR + potențiere) – 8, și anestezie loco-regională simplă (ALR) – 2.

Analizând datele respective, putem afirma că la 15 pacienți din 17, invazivitatea operației a fost înaltă, din cauza dimensiunilor mari ale KO și a tendinței de migrare a epiteliului de tapetare chistic către formațiunile anatomice învecinate, iar pentru a minimaliza morbiditatea intervențiilor s-a recurs la anestezie generală sau analgo-sedare.

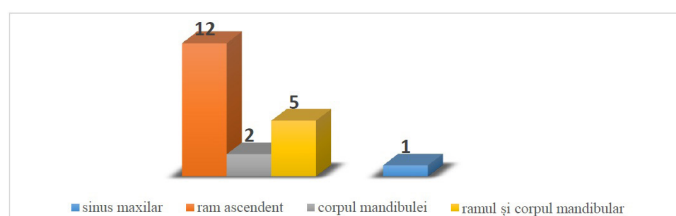
În același timp, observăm că la 2 pacienți, operați în staționar, s-a aplicat anestezie loco-regională, ceea ce demonstrează că tipul psihologic al pacienților poate avea un impact important asupra modificării condițiilor de realizare a intervenției. Deci, anxietatea și tipul psihologic emotiv, având un impact psihologic nefavorabil asupra intervenției asupra celor 2 pacienți, a determinat schimbarea locației și condițiilor de desfășurare a operației.

Durata medie a intervențiilor în staționar a constituit 69,6 minute. Cea mai îndelungată intervenție chirurgicală propriu-zisă de înlăturare a KO prin chistectomie, rezecție mandibulară și plastie cu placă reconstructivă din titan, a durat 165 de minute, pe când cea mai scurtă – 46 minute.

Concomitent, la 3 dintre cei 20 de pacienți, datorită complianței acestor pacienți și a condițiilor favorabile ce ne-au permis manipulațiile respective, intervențiile s-au desfășurat în condiții de ambulator. Am stabilit că pacienții respectivi au fost operați într-un timp mai scurt comparativ cu cei de staționar, în medie durata fiind de 37,6 minute. Anestezia efectuată a fost loco-regională, dimensiunile chistului nefiind extinse, ceea ce ne vorbește despre faptul că pacienții s-au adresat în stadiu precoce al KO, minimalizându astfel riscurile intraoperatorii. Keratochistul odontogen de dimensiuni moderate favorizează efectuarea intervenției în condiții de ambulator, pe când morbiditatea și invazivitatea intervenției se măresc odată cu creșterea în dimensiuni a KO, impunând o prudență sporită, astfel fiind indicată realizarea intervenției în condiții de staționar.

În funcție de localizarea keratochistului odontogen, o pondere mai mare o constituie localizarea la nivelul ramului

ascendent, interesând 12 pacienți, sau 60% din cazuri; la 5 pacienți s-a depistat localizarea concomitentă a KO, atât în ramul mandibular cât și la nivelul corpului, reprezentând 25% din cazuri; doar la nivelul corpului mandibular s-au întâlnit 2 cazuri (10%); s-a atestat 1 caz de localizare a KO la maxilarul superior, la nivelul sinusului maxilar, reprezentând doar 5% din cazuri. Datele obținute privind localizarea KO în acest studiu, confirmă datele similare din literatura de specialitate (Figura 1).



**Figura 1.** Repartizarea pacienților după localizarea keratochistului odontogen

Tabloul clinic al pacienților incluși în studiu, evaluat la examen clinic și paraclinic, include următoarele rezultate. O evoluție asimptomatică a KO s-a depistat la 8 pacienți – 40%. Totuși, 12 pacienți au prezentat manifestări clinice, reprezentând 60% din cazuri. Acest raport ne reflectă o predominare a pacienților simptomatici față de cei asimptomatici, care, în ciuda manifestărilor clinice persistente, nu s-au adresat pentru tratament la apariția primelor semne clinice. Acest raport ne indică că, societatea

este slab informată, pacienții necunoscând despre necesitatea vizitelor regulate la medicul stomatolog, astfel se prezintă în fazele avansate ale KO, când capătă un caracter extensiv, cu riscul de exteriorizare a formațiunii, determinând un tablou clinic variat. Analizând evoluția clinică a KO la pacienții studiați, s-a constatat că este interdependentă de prezența sau absența suprainfectării formațiunii, dimensiunile pe care le-a atins KO, asociate cu, sau fără exteriorizarea către formațiunile anatomice învecinate. Pacienții care nu au prezentat semne clinice de KO, au fost diagnosticați întâmplător în timpul unei investigații stomatologice de rutină. Date cu privire la tipurile de manifestări clinice prezente la pacienții studiați sunt expuse în tabelul 1.

Astfel, analizând datele literaturii privind manifestările clinice întâlnite la pacienții cu KO și datele obținute în tabelul 1 conform pacienților incluși în studiu, remarcăm că în stadiile inițiale, când KO prezintă dimensiuni mici, nu creează disconfort pacientului, având o evoluție asimptomatică, pe când, concomitent cu creșterea în volum, exteriorizându-se sau suprainfectându-se, se instalează un tablou clinic spontan cu debut acut.

Desigur, ținând cont de tergiversarea adresării timpurii a unor pacienți la controlul stomatologic, la 4 pacienți, s-a observat suprainfectarea formațiunii chistice. Indicatorii obținuți ne oglindesc următoarea opinie. În pofida faptului că există metode contemporane moderne de diagnostic și tratament a KO, necunoașterea, indiferența, neglijența pacienților pot duce la agravarea patologiei, urmate de

**Tabelul 1**

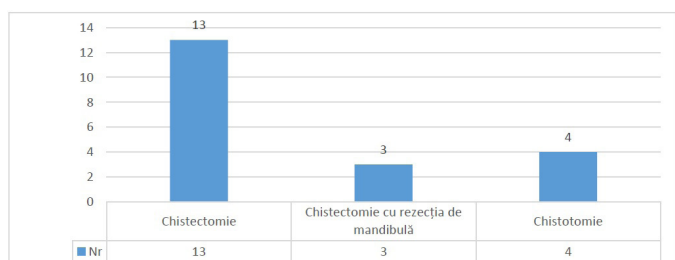
Manifestări clinice și radiologice întâlnite la pacienți cu KO

| Manifestările clinice și radiologice        | Intraosos<br>Dimensiuni mici și medii | Exteriorizare<br>Dimensiuni mari | Suprainfectare |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------|
| Durere acută                                | -                                     | -                                | +              |
| Dureri moderate cu exacerbare               | +                                     | +                                | -              |
| Hiperemie                                   | -                                     | +                                | +              |
| Edem                                        | -                                     | -                                | +              |
| Tumefacție                                  | -                                     | +                                | +              |
| Simptomul Dupuytren / Jucăriei de pergament | -                                     | +                                | +              |
| Simptomul fluctuenței                       | -                                     | -                                | +              |
| Asimetrie facială                           | -                                     | +                                | +              |
| Dereglări respiratorii                      | -                                     | -                                | -              |
| Jenă la masticăție                          | -                                     | +                                | +              |
| Dereglări fonetice                          | -                                     | -                                | +              |
| Tulburări de deglutiție                     | -                                     | -                                | +              |
| Subfebrilitate                              | -                                     | -                                | +              |
| Fatigabilitate                              | -                                     | -                                | +              |
| Alterarea stării generale                   | -                                     | -                                | +              |
| Trismus                                     | -                                     | -                                | +              |
| Obstrucție nazală                           | -                                     | -                                | -              |
| Fractură patologică                         | -                                     | +                                | -              |
| Nr pacienți                                 | 8                                     | 8                                | 4              |

complicații precum suprainfectarea.

Interpretând aspectele OPG și CBCT ale formelor radiologice ale KO, s-a obținut o prevalență a formei uniloculare la 13 pacienți din 20, ceea ce reprezintă 65%, iar formele multiloculare au interesat 7 pacienți sau 35% din lotul total. Aspectul unilocular predominant poate fi explicat prin faptul că capacitatea de extindere a KO se realizează în direcție antero-posterioară în profunzimea spongioasei formând o cavitate omogenă, pe când aspectul multilocular mai des s-a întâlnit în cazurile afectării a două sau mai multe sectoare intraosoase (ram și corp mandibular). Odată cu creșterea în volum, KO are tendința de exteriorizare către alte formațiuni, fiind separat uneori de septuri incomplete, formând astfel cavități intraosoase.

Preoperator, în timpul consultării pacienților, s-a discutat despre planul de tratament, condițiile de realizare ale acestuia, posibilele complicații și riscurile recidivării post-operatorii. Tactica chirurgicală aplicată pacienților a variat în funcție de caz. Preponderent, conform rezultatelor obținute (figura 2), chistectomia s-a efectuat la 13 pacienți, chistectomia completată cu rezecția de mandibulă la 3 pacienți, chistotomia s-a realizat la alți 4 pacienți.



**Figura 2.** Metodele de tratament chirurgical aplicate pacienților incluși în studiu.

KO, radiologic se poate confunda cu alte tipuri de formațiuni intraosoase, prezentând un aspect uni- sau multichistic, de dimensiuni variabile, bine delimitat. Morfopatologic prezintă un conținut lichidian clar, seros sau semisolid, keratinos-brânzos, dar care este dificil de diferențiat macroscopic. Astfel, cu diagnosticul inițial de KO s-au raportat 24 de pacienți, iar în urma înlăturării formațiunii, s-a expediat piesa operatorie către examenul histopatologic, pentru a putea confirma diagnosticul primar. În rezultat, la 20 pacienți din cei 24, a fost confirmată prezența KO, dintre care la 4 diagnosticul prezumtiv nu a corespuns cu diagnosticul definitiv, stabilindu-se la 3 pacienți diagnosticul de chist folicular, iar la unul de ameloblastom, respectiv, ei nu au fost incluși în acest studiu.

Unul dintre cei mai relevanți indicatori care a vizat inițierea acestui studiu a fost aprecierea ratei de recidivă post-chirurgicală a pacienților, în funcție de metoda de tratament chirurgicală efectuată, în vederea stabilirii celei mai eficiente metode în reabilitarea pacienților cu KO. Monitorizarea pacienților în studiu, a avut drept scop prevenirea diverselor complicațiilor postoperatorii.

În contextul stabilirii gradului de eficiență a metodelor de tratament chirurgical efectuate, a fost examinată rata de recidivă, astfel în cazul chistectomiei completate cu rezecția de mandibulă (Figura 3) nu s-a atestat nici un caz de recidivă,

pe când în cazul operațiilor de chistectomie au fost recidive în 4 cazuri din 13, respectiv nici un caz de recidivă nu a fost la chistotomie. Datele obținute în acest studiu ne permit să afirmăm, că chistectomia cu rezecția maxilară în limita țesuturilor sănătoase poate exclude recidiva, însă trebuie de luat în calcul faptul că este o intervenție radicală, cu o morbiditate mai înaltă comparativ cu chistectomia. Riscurile intra și postoperatorii sunt numeroase, de aceea la această tactică, în cazul tratamentului KO se recurge când au fost epuizate alte opțiuni de tratament curativ.

Chistectomia (Figura 4) rămâne metoda de elecție, fiind mai puțin invazivă, oferă premise pentru restabilirea defectului postoperator. În cazul recidivelor, monitorizarea periodică a pacienților permite depistarea precoce și reoperarea pentru înlăturarea chistului recidivant. Monitorizarea acestor pacienți pe o perioadă îndelungată va garanta conduita sigură, promptă a cazurilor de recidivă.

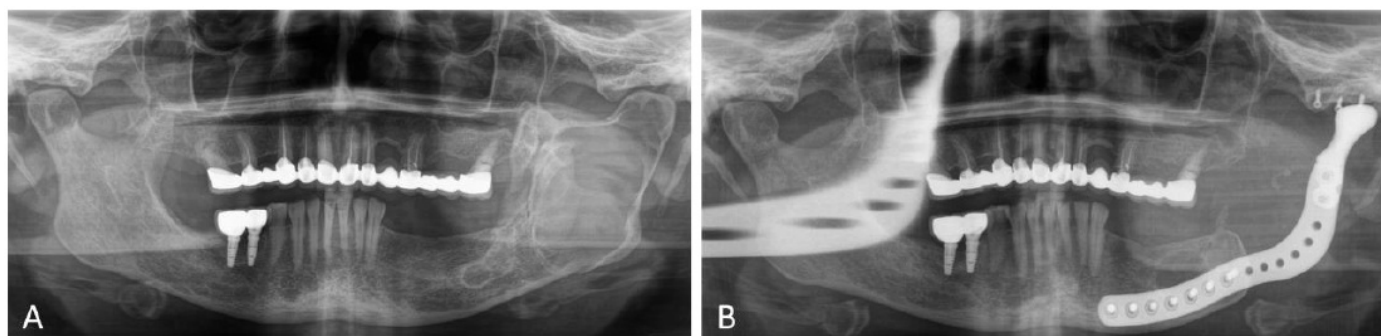
Chistotomia (Figura 5) efectuată la pacienții în studiu poate fi considerată o metodă inițială de tratament, rolul primordial considerându-se înlăturarea presiunii hidrostatice, astfel oferind protecția formațiunilor anatomice învecinate pentru perioada de osteogeneză cu formarea țesutului osos și micșorarea dimensiunilor chistului, ca mai apoi să se recurgă la operația de chistectomie. La pacienții în vârstă sau cu starea generală precară chistotomia poate fi considerată drept tratament chirurgical definitiv însă cu o îngrijire riguroasă permanentă a cavității chistului ce formează un tot întreg cu cavitatea bucală.

KO este o patologie chistică a maxilarelor cu evoluție îndelungată, agresivă și cu risc înalt de recidivă, ceea ce necesită atenția deosebită din partea pacienților și abilități de diagnostic precoce din partea medicului. Manifestările clinice asimptomatice îndelungate, duc la creșterea în volum a formațiunii cu pierderi importante de țesut osos. La exteriorizarea formațiunii și/sau suprainfectarea creează dificultăți de tratament, astfel pe lângă tratamentul clasic de chistectomie, uneori se recurge la abordări terapeutice alternative: chistotomie sau chistectomie cu rezecție segmentară de maxilar.

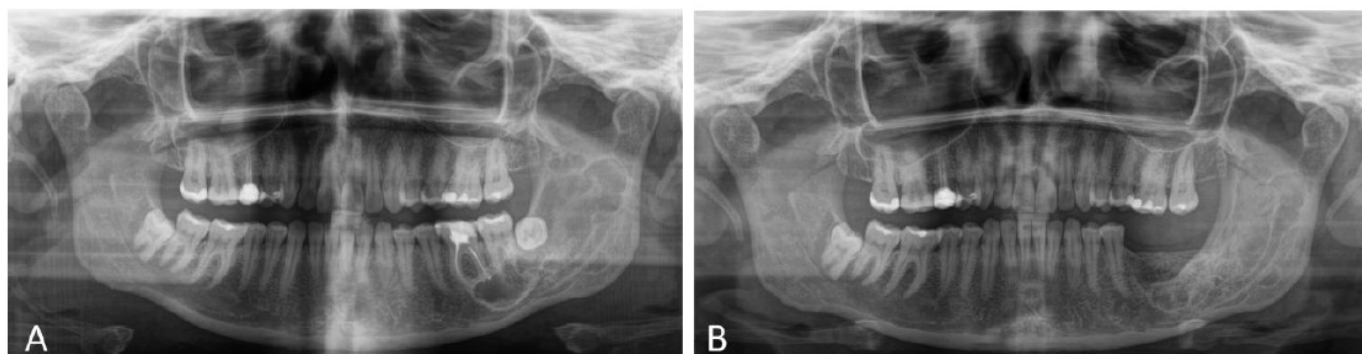
Tactica de tratament este individuală fiecărui caz clinic, cele mai bune rezultate fiind în cazul chistectomiei, metoda de elecție prezentând morbiditate redusă, reabilitare precoce, însă având un grad sporit de recidivă. Chistotomia cu rezultate la fel de previzibile, morbiditate scăzută însă cu un dezavantaj vădit, perioada îndelungată de îngrijire postoperatorie a cavității chistului (mai mult de 2 ani). Chistectomie cu rezecție segmentară a maxilarelor, este metoda indicată în chisturile gingivante cu distrucții masive cu exteriorizare în țesuturile adiacente, fiind ultima variantă de abordare.

## Concluzii

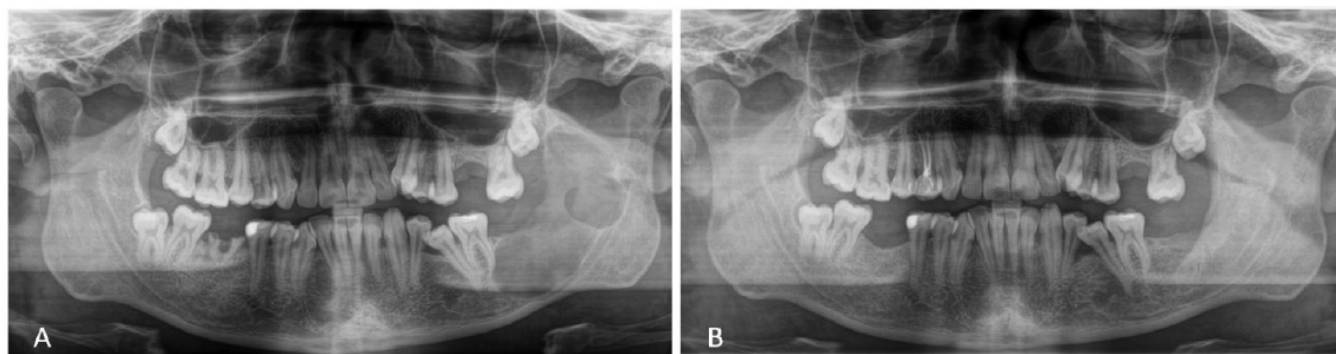
1. Din cauza particularităților de evoluție asimptomatică a KO pe o perioadă îndelungată, pacienții se prezintă în stadii avansate, când acesta atinge dimensiuni considerabile, fiind susceptibili la suprainfectarea sau exteriorizarea chistului către formațiunile anatomice învecinate. Astfel se poate instala un tablou clinic acut cu alterarea stării



**Figura 3.** OPG a pacientei T.T – f/57 ani cu Dg. Cheratochist al mandibulei pe stânga tratat prin chstectomie cu rezecția segmentară a mandibulei și plastia imediată a defectului cu placă reconstructivă individualizată din titan și fosa articulară din PPMA. A. OPG preoperator; B. OPG postoperator după patru ani.



**Figura 4.** OPG a pacientei C/I – f/34 ani cu Dg. Cheratochist al mandibulei pe stânga tratat prin chistectomie. A. OPG preoperator; B. OPG postoperator după doi ani.



**Figura 5.** OPG a pacientului C.I. – b/30 ani cu Dg. Cheratochist al mandibulei pe stânga tratat prin chistotomie. A. OPG preoperator. B. OPG postoperator după 5 ani.

generale, impunând efectuarea unor intervenții invazive și crescând traumatismul intraoperator. În consecință se recurge la intervenție chirurgicală cu caracter radical, de o mare amploare, care presupune o operație laborioasă cu un grad ridicat de dificultate, sub anestezie generală, realizată în condiții de staționar, necesitând dotarea suplimentară a sălii de operație cu tehnică medicală modernă corespunzătoare. Reabilitarea morfofuncțională postoperatorie a pacienților

respectivi fiind astfel de lungă durată.

2. Tactica chirurgicală selectată, în special cea cu caracter radical precum rezecția segmentară, dispune de cea mai mică rată de recidivă obținută în cadrul acestui studiu, însă având o morbiditate ridicată, va impune inițial confirmarea histopatologică în baza biopsiei preoperatorii, ulterior o intenție curativă, optându-se în primă instanță către metode precum chistotomia sau chistectomia.

## Bibliografie

1. Philipsen HP. OM keratocyster (Kolesten-Tomer) i kaeberne (on keratocysts in the jaws). Tandlægebladet. 1956;60:963-980.
2. Bucur A. Compendiu de chirurgie oro-maxilo-facială. Vol 2. București: Q Med Publishing; 2009:911.
3. Borghesi A, Nardi C, Giannitto C, Tironi A, Maroldi R, Di Bartolomeo F, Preda L. Odontogenic keratocyst: imaging features of a benign lesion with an aggressive behaviour. Dentomaxillofac Radiol. 2018;47(5):20180021.
4. Payne TF. An analysis of the clinical and histopathologic parameters of the odontogenic keratocyst. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1972;33(4):538-546.

5. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976;42(1):54-72.
6. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(3):379-383.
7. Giuliani M, Grossi GB, Lajolo C, Bisceglia M, Herb KE. Conservative management of a large odontogenic keratocyst: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(2):308-316.
8. Kahraman D, Altan A, Altan H, et al. A series of 240 odontogenic keratocysts: should we continue to use the terminology of 'keratocystic odontogenic tumour' for the solid variant of odontogenic keratocyst? *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(1):52-56.
9. Bilodeau EA, Collins BM. Odontogenic cysts and neoplasms. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(1):177-222.
10. González-Alva P, Tanaka A, Oku Y, et al. Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. *J Oral Sci.* 2008;50(2):205-212.

---

Recepționat – 19.01.2025, acceptat pentru publicare – 25.02.2025

**Autor corespondent:** Dumitru Sîrbu, e-mail: omnidentmd@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Sîrbu D, Fiștic S, Mucuța A-M, Sîrbu D, Eni I. Keratochistul odontogen. Managementul clinic [Clinical management of the odontogenic keratocyst]. *Arta Medica.* 2025;94(1):4-10.



DOI: 10.5281/zenodo.15879875

UDC: 578.834.1:578.5(478)

# GENOMIC MONITORING OF SARS-COV-2 VARIANTS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Svetlana Colac<sup>1,2</sup>, Victor Sitnic<sup>1,3</sup>, Olga Burduniuc<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> National Agency for Public Health, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>2</sup> "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova

<sup>3</sup> Moldova State University, Chisinau, Republic of Moldova

## Summary

**Objectives.** The sequencing of the SARS-CoV-2 genome is essential in the process of monitoring the evolution, spread and public health impact of this virus. Since the emergence of the Omicron variant in November 2021, a number of Omicron-derived lineages (such as BA.2, BA.4/BA.5, XBB, JN.1) have continued to evolve and replace previous variants.

**The aim** of this paper is to analyze the clades, recombinant variants and genovariant lines of SARS-CoV-2 «Omicron» that emerged in 2024 as potential main agents of new increases in COVID-19 morbidity in the Republic of Moldova.

**Methods.** In the present study, Illumina technology and the MiSeq tool were used for the two-release sequencing of 71 clinical samples of SARS-CoV-2 virus, identifying the variants circulating in the Republic of Moldova between December 2023 and August 2024.

**Results.** The presence of 10 clades and 18 genetic lines was established. The predominant genetic lineage in the first half of 2024 was JN.1, while JN.1.11.1 and KP.2 dominated from June to August 2024. The ACE2 affinity score and nucleotide diversity of the investigated viral genomes were also determined.

**Conclusions.** The identified predominant variants were found to be in accordance with the data reported by the World Health Organization and research in the field.

**Keywords:** sequencing, SARS-CoV-2, COVID-19, Illumina, NGS, genome

## Introduction

In December 2019, an outbreak of pneumonia of unknown origin was first identified in Wuhan, Hubei Province, China. Pneumonia cases were epidemiologically linked to a seafood market in Wuhan, China, caused by a novel respiratory virus [1]. This virus, now known as SARS-CoV-2, has spread rapidly worldwide, infecting more than 770 million people and causing more than 7 million deaths worldwide by October 2024 [2].

Despite WHO's announcement on May 5, 2023, that the COVID-19 pandemic had ended, the spread of the disease has not stopped and SARS-CoV-2 continues to spread through the population, creating new lineages and sublineages [3].

The new genetic variants of SARS-CoV-2 are formed mainly due to nucleotide substitutions in protein S during the natural evolution of the pathogen. These amino acid substitutions may increase the tropism of the pathogen towards the receptors of susceptible cells. Another possible mechanism for the development of new variants of SARS-CoV-2 is genetic recombination, which is possible when different variants of the pathogen circulate together in the population [4].

The potential consequences of the emergence of new genetic variants of SARS-CoV-2 are increased transmissibility of the pathogen and disease severity, decreased efficacy of diagnostic tools, prophylaxis and treatment, and the ability to cause disease in vaccinated and previously infected individuals [5].

In early 2024, the JN.1 variant (BA.2.86.1.1.1.1) replaced the XBB.1 lineage as the previously predominant variant. Subsequently, a new variant KP.2, derived from the parental variant JN.1 with the R346T, F456L mutation in the spike region, emerged. The variant has been reported in at least 28 countries, including the USA, the United Kingdom, Canada, Australia, India and Thailand. This variant is more infectious and has caused a further increase in the number of cases in many countries, including Moldova [6].

**The aim** of this paper is to analyze the sub-lineages of the "Omicron" genovariant of SARS-CoV-2 that emerged in 2024 as potential main agents of increased COVID-19 morbidity in the Republic of Moldova.

## Materials and methods

A total of 71 samples obtained from December 2023 to August 2024 from patients hospitalized in public healthcare facilities with COVID-19 symptoms were included in the study. Samples were selected with high viral loads, specifically those with a Real-Time PCR CT value lower than 25. This cohort was chosen to study the ongoing molecular evolution of SARS-CoV-2 by whole genome sequencing. Some documented metadata, such as geographical information, vaccination status (when provided) and some hospitalization details, did not show statistical significance due to the small size of the study group.

Extraction of total RNA was performed from biological samples (nasopharyngeal and oropharyngeal exudate) stored

at -70°C using Qiagen QIAamp Viral RNA extraction kits. Subsequently, genomic libraries were prepared using the commercial Illumina COVIDSeq Assay kit, which consists of indexing with barcodes, performing the PCR reaction and fragment size selection using magnetic beads. The Illumina COVIDSeq Assay kit (96 samples) includes all the reagents required for RNA to cDNA conversion, amplification, and library preparation. In addition, the modified and optimized ARTIC v4 Primer Pools (COVIDSeq v4 Primer Pools) were used in the library preparation process to improve viral genome coverage. The sequencing process was performed with the Illumina MiSeq Dx instrument using the MiSeq Reagent Kit v2 cartridge (300 cycles) with paired-end reads (2 × 150 nucleotides). Fluorescent images were analyzed using the Illumina base recognition platform to produce demultiplexed data in FASTQ format.

A total of 142 FASTQ pair-end files obtained by sequencing 71 clinical samples of SARS-CoV-2 in 2 runs were analyzed. Two samples were excluded as they did not meet the required quality criteria. Quality assessment of the raw genomic data was performed for each individual sample using fastqc [7] and aggregation of the results of all samples - with the multiqc algorithm [8]. Although, for most of the fastq files, a relatively high percentage of duplications was observed, the obtained Phred score has values above 30 and the GC percentage is around 38-40% which is specific for SARS-CoV-2 genome. The length of reads varies in the range 126-140 bp, and the number of reads per fastq file - between approx. 0.25 and 1.3 million (Figure 1).

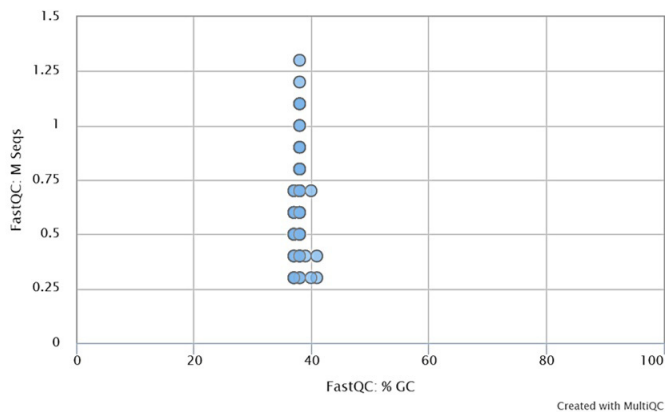


Figure 1. Distribution of read counts and GC percentage

Contamination of adapter sequences is low and within quality parameters. Nextclade [9] and Pangolin [10] tools were used to identify SARS-CoV-2 clades and genetic lineages in the analyzed samples. In addition to descriptive statistics (frequencies, percentages, mean Phred scores, GC content) Shannon entropy index was calculated to estimate nucleotide diversity across the viral genome. R language [11] and Nextstrain platform [12] were also used to create phylogenies, assess the nucleotide diversity of the 69 viral genomes included in the study and determine the affinity score for the human ACE2 receptor. The data analysis tools used in the study allowed an efficient identification of SARS-CoV-2 lineages and a robust interpretation of the viral

phylogenetic patterns.

Results

Bioinformatics analysis identified 9 clades of the Omicron variant and one recombinant clade (out of 27 registered on the Nextstrain platform at the end of 2024) in the SARS-CoV-2 samples searched. Thus, the Omicron clades identified are 23A, 23B, 23D, 23H, 24A, 24B, 24C, 24E and 24G. A moderately low ACE2 affinity score was determined for clade group 23, moderate for clade 24A samples (60-70 mutations) and with a decreasing trend especially for 24C and 24E (70-80 mutations) (Figure 2).

A crucial aspect in monitoring the evolution of SARS-CoV-2 is the identification of genetic recombination events, as these can lead to the emergence of new viral strains with altered virulence and characteristics. In the analyzed samples, 3 samples with recombinant viral RNA were identified, however, no change in ACE2 affinity score was observed.

Further analysis with the Pangolin tool identified 18 genetic lines, the frequencies of which are specified in Table 1.

Table 1  
Frequency of identified SARS-CoV-2 genetic lines

| N/o | Identified genetic lineage | No. of samples | Frequency (%) |
|-----|----------------------------|----------------|---------------|
| 1   | JN.1                       | 27             | 39.13         |
| 2   | JN.1.11.1                  | 8              | 11.59         |
| 3   | KP.2                       | 7              | 10.14         |
| 4   | BA.2.86.1                  | 5              | 7.25          |
| 5   | JN.1.13.1                  | 3              | 4.35          |
| 6   | JN.1.16                    | 3              | 4.35          |
| 7   | JN.1.8                     | 2              | 2.9           |
| 8   | KP.1.1                     | 2              | 2.9           |
| 9   | XBB.1.16.6                 | 2              | 2.9           |
| 10  | XDA                        | 2              | 2.9           |
| 11  | FL.15.1.1                  | 1              | 1.45          |
| 12  | HK.3.2                     | 1              | 1.45          |
| 13  | JD.1.1                     | 1              | 1.45          |
| 14  | JD.1.1.3                   | 1              | 1.45          |
| 15  | JN.1.1                     | 1              | 1.45          |
| 16  | JN.1.4                     | 1              | 1.45          |
| 17  | JN.1.5                     | 1              | 1.45          |
| 18  | XBB.1.16.15                | 1              | 1.45          |

Figure 3 shows the distribution of detected viral lineages according to the sequencing period.

The radial phylogenetic tree of all virus subvariants identified in the present study is shown in Figure 4.

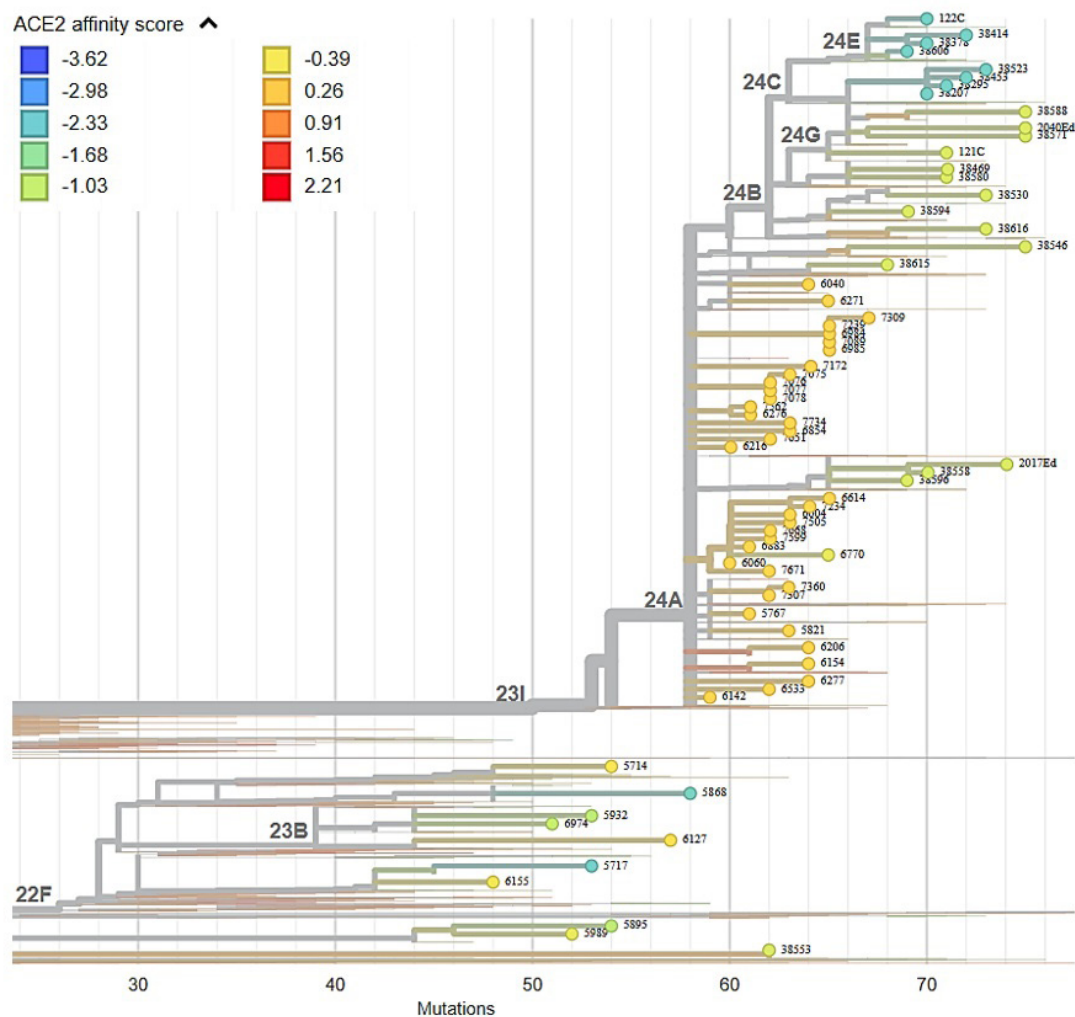


Figure 2. ACE2 affinity score in analyzed samples

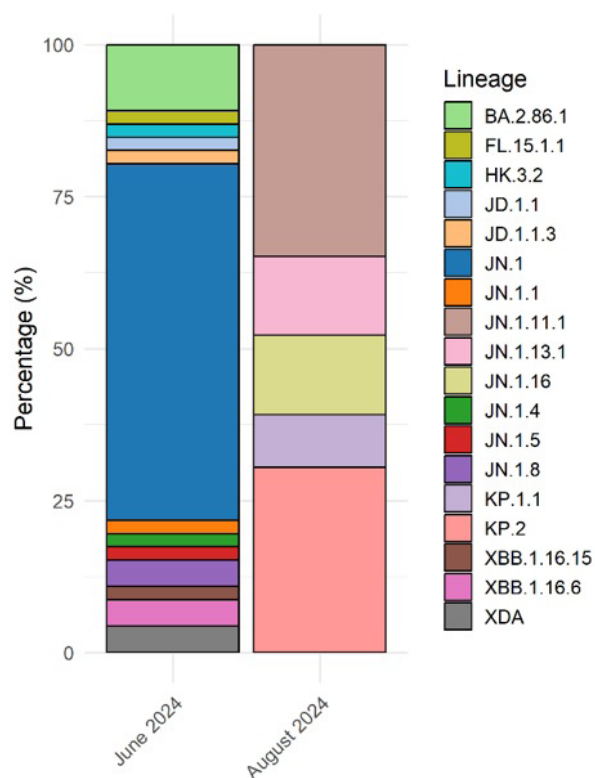


Figure 3. Distribution of SARS-CoV2 genetic lineages by sequencing period



and 346, respectively. High diversity regions represent mutation-prone hotspots in the genome and are driven by evolutionary pressures such as immune evasion, whereas low diversity regions are more highly conserved and are usually involved in virus replication and reproduction.

## Discussions

SARS-CoV-2 genetic variations are grouped into clades, also known as subtypes, genotypes or phylogenetic groups. The clades reflect the genetic diversity of the virus and allow the virus to be tracked as it adapts to its host. Nextstrain uses a systematic and standardized approach to clade naming, which facilitates the comparison and understanding of viral

## Discussions

SARS-CoV-2 genetic variations are grouped into clades, also known as subtypes, genotypes or phylogenetic groups. The clades reflect the genetic diversity of the virus and allow the virus to be tracked as it adapts to its host. Nextstrain uses a systematic and standardized approach to clade naming, which facilitates the comparison and understanding of viral

evolution on a global scale and provides insight into the molecular dynamics of the virus. The naming strategy has been continuously optimized to keep pace with the changing dynamics of SARS-CoV-2 and the rapid accumulation of mutations. The clades obtained in the present study show a maximum of 70-80 cumulative mutations, including deletions, insertions or nucleotide substitutions. These genetic changes are essential for virus adaptation to novel conditions and can influence important virus traits. For example, mutations in functional regions can alter the affinity score for the human ACE2 receptor thereby influencing transmissibility and disease severity.

Another important aspect of the molecular dynamics of SARS-CoV-2 is genetic recombination, which can occur when a cell is simultaneously infected by two or more viral strains. Under these conditions, the exchange of genetic material between strains can lead to the formation of chimeric viruses, which contain RNA fragments from several viral subtypes. These may have altered functional characteristics related to transmissibility, pathogenicity or response to vaccines and antiviral treatments [13]. The investigations identified 3 recombinant samples that did not show changes in ACE2 affinity score. This suggests that, although genetic recombination may contribute to the genomic diversity of the virus, not all recombinants result in major functional changes. However, continued monitoring of these phenomena is essential for understanding the evolution of the virus and identification of potential risks associated with the emergence of novel strains.

Figure 3 shows that between December 2023 and June 2024, the predominant genetic lineage was JN.1, which is consistent with data published by the World Health Organization (WHO) for the period [14]. The JN.1 lineage dominated in prevalence and geographical distribution, being identified in the majority of samples analyzed globally. This reflects its increased adaptability and evolutionary advantage in the context of viral circulation at that time. Subsequently, in the summer of 2024, the highest prevalence was recorded for the genetic lines JN.1.11.1 and KP.2. Importantly, KP.2 is a subvariant of the FLiRT genetic group and is derived from the JN.1.11.1 line, which in turn is descended from the JN.1 line. This is an example of the genetic diversification of SARS-CoV-2, with the emergence of subvariants that have been able to better adapt to selective environmental

pressures, including those imposed by population immunity and public health interventions. Phylogenetic analysis shows that FLiRT group subvariants, such as KP.1.1 and KP.2, are localized in the same cluster, which confirms the genetic proximity between them and the predominant line in the first part of 2024, JN.1, forms a distinct cluster that includes almost half of the samples investigated in the present study. This distribution highlights the initial dominance of the JN.1 lineage and its succession over time by the more specialized subvariants in the FLiRT cluster. FLiRT is a term used to describe a family of SARS-CoV-2 genetic lines that exhibit 2 mutations in the Spike protein that were not observed in JN.1. Thus, at the protein level, phenylalanine (F) at position 456 is replaced by leucine (L) and arginine (R) at position 346 - by threonine (T). These changes have significant effects on the properties of the virus, in particular its ability to avoid neutralization by antibodies. Thus, mutations associated with the FLiRT group contribute to increased resistance to the host immune response, which may translate into increased transmissibility and reduced efficacy of existing vaccines. The FLiRT subvariants demonstrate how SARS-CoV-2 continues to evolve through selective pressure, favoring genetic lineages that are able to evade the immune response and remain evolutionarily competitive. These molecular dynamics confirm the need for constant monitoring of new sub-variants to anticipate possible changes in transmissibility, pathogenicity or vaccine susceptibility. The continued adaptability of the virus underlines the importance of genomic monitoring of the virus and the integration of the resulting data into overall public health strategies.

### Conclusions

The sequencing of 71 clinical samples of SARS-CoV-2 identified 10 clades and 18 genetic lineages, with the predominant variants in line with World Health Organization data and trends observed globally. The predominant genetic lineage in the first half of 2024 was JN.1, while JN.1.11.1 and KP.2 prevailed from June to August 2024. Three recombinant viral RNA samples were identified in which no changes in ACE2 affinity score were observed. The study also highlights high nucleotide diversity in the Spike protein coding region, particularly at genomic positions 22928 and 22599, confirming the intense evolutionary pressures on this region.

### Bibliography

1. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(6):365-388. doi:10.1080/10408363.2020.1783198
2. Souza UJB, Spilki FR, Tanuri A, Roehe PM, Campos FS. Two Years of SARS-CoV-2 Omicron Genomic Evolution in Brazil (2022-2024): Subvariant Tracking and Assessment of Regional Sequencing Efforts. *Viruses.* 2025;17(1):64. doi:10.3390/v17010064
3. Burki T. WHO ends the COVID-19 public health emergency. *Lancet Respir Med.* 2023;11(7):588. doi:10.1016/S2213-2600(23)00217-5
4. Centers for Disease Control and Prevention. CDC COVID-19 Science Briefs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2020–2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570439/>
5. McKie R. Omicron: What do we know about the new Covid variant? *The Guardian.* December 5, 2021. <https://www.theguardian.com/world/2021/dec/05/omicron-what-do-we-know-about-the-new-covid-variant> (archived version retrieved September 4, 2024)
6. Shanmugaraj B. Ever-evolving SARS-CoV-2: Latest variant KP.2 is on the rise. *Asian Pac J Trop Med.* 2024;17(6):241-242. doi:10.4103/apjtm.apjtm\_341\_24

7. Andrews S. FastQC: A quality control tool for high throughput sequence data. Version 0.12.1. Babraham Bioinformatics; 2010. [Software]. Installed on Ubuntu 24.04.
8. Ewels P, Magnusson M, Lundin S, Käller M. MultiQC: summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report. *Bioinformatics*. 2016;32(19):3047-3048. doi:10.1093/bioinformatics/btw354 (Version 1.0.dev0, installed on Ubuntu 24.04)
9. Aksamentov I, Roemer C, Hodcroft EB, Neher RA. Nextclade: clade assignment, mutation calling, and quality control for viral genomes. *J Open Source Softw*. 2021;6(67):3773. doi:10.21105/joss.03773
10. O'Toole Á, Scher E, Underwood A, et al. Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool. *Virus Evol*. 2021;7(2):veab064. doi:10.1093/ve/veab064
11. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2024. <https://www.R-project.org>
12. Hadfield J, Megill C, Bell SM, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics*. 2018;34(23):4121-4123. doi:10.1093/bioinformatics/bty407
13. Garcia I, Bråte J, Fossum E, et al. Recombinant SARS-CoV-2 Delta/Omicron BA.5 emerging in an immunocompromised long-term infected COVID-19 patient. *Sci Rep*. 2024;14(1):25790. doi:10.1038/s41598-024-75241-3
14. World Health Organization. Updated risk evaluation of JN.1. April 15, 2024. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/15042024\\_jn1\\_ure.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/15042024_jn1_ure.pdf)

---

Received – 29.01.2025, accepted for publication – 03.03.2025

**Corresponding author:** Svetlana Colac, e-mail: svetlana.colac@ansp.gov.md

**Conflict of interest Statement:** The authors report no conflicts of interest in this work.

**Funding Statement:** The authors report no financial support.

**Citation:** Colac S, Sitnic V, Burduniuc O. Genomic monitoring of SARS-CoV-2 variants in the Republic of Moldova. *Arta Medica*. 2025;94(1):11-16.

## REVIEW ARTICLES



DOI: 10.5281/zenodo.15880173

UDC: 616.45-006-07-089

# ASPECTE EVOLUTIVE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL ALE PATOLOGILOR DE GLANDĂ SUPRARENALĂ

## EVOLUTIONARY ASPECTS OF DIAGNOSTIC AND SURGICAL TREATMENT OF ADRENAL GLAND PATHOLOGIES

**Tatiana Braescu, Sergiu Ungureanu***Catedra de Chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova***Rezumat**

**Introducere.** Tratamentul chirurgical al patologiilor glandelor suprarenale este realizat actualmente pentru a înlătura tumorile de orice caracter (benigne sau maligne) ale acestor organe sau cu scopul de a corecta tulburările endocrine, de obicei după un management medical eșuat.

**Materiale și metode.** Au fost studiate sursele de literatură din bazele de date PubMed, HINARI, Google Scholar, privind aspectele evolutive de diagnostic și tratament chirurgical al patologiilor glandelor suprarenale, folosind cuvintele cheie: «suprarenalectomie», «chirurgie laparoscopică», «carcinom adrenocortical», «incidentalom», «feocromocitom», «tehnici minim invazive», selectându-se cele mai relevante surse de literatură, publicate la tema dată.

**Rezultate.** Indicațiile majore ale suprarenalectomiei sunt formațiunile tumorale funcționale ori non-funcționale ale suprarenalelor sau suspiciunea de malignitate suprarenală primară sau metastaze solitare în suprarenale. Deși patologia chirurgicală a glandelor suprarenale nu este atât de frecventă, problema a devenit actuală prin prisma chirurgiei laparoscopice, care a devenit un „gold standard” în rezolvarea lor.

În prezent, nu există o opinie consensuală cu privire la rolul adrenalectomiei laparoscopice în carcinomul cortical suprarenal. Ghidurile National Comprehensive Cancer Network (NCCN) și AACE-AAES recomandă adrenalectomia deschisă pentru carcinomul cortical suprarenal. Conform mai multor surse din literatura de specialitate, adrenalectomia laparoscopică poate fi luată în considerare în incidentalomalele mici, incidentalomalele mari nedeterminate fără necroză sau dovezi de invazie și carcinomul cortical suprarenal mic, cu respectarea principiilor vigilenței oncologice.

**Concluzii.** Chirurgia minim invazivă a suprarenalelor trebuie realizată în centre mari, cu experiență în chirurgia deschisă a suprarenalelor. Suprarenalectomia laparoscopică trebuie privită cu anumite rezerve în cadrul tumorilor maligne.

**Cuvinte cheie:** suprarenalectomie, tumora de suprarenale, chirurgie minim invazivă, incidentalom

**Summary**

**Introduction.** Surgical treatment of pathologies of the adrenal glands is currently performed to remove tumors of any character (benign or malignant) of these organs or in order to correct endocrine disorders, usually after failed medical management.

**Materials and methods.** Literature sources from the PubMed, HINARI, Google Scholar databases were studied, regarding the evolutionary aspects of diagnosis and surgical treatment of adrenal gland pathologies, using the keywords: «adrenalectomy», «laparoscopic surgery», «adrenocortical carcinoma», «incidentaloma», «pheochromocytoma», «minimally invasive techniques», selecting the most relevant literature sources published on the given topic.

**Results.** The major indications of adrenalectomy are functional or non-functional tumor formations of the adrenals or suspicion of primary adrenal malignancy or solitary metastases in the adrenals. Although surgical pathology of the adrenal glands is not so frequent, the problem has become topical through the prism of laparoscopic surgery, which has become a «gold standard» in their resolution.

Currently, there is no consensus opinion on the role of laparoscopic adrenalectomy in adrenal cortical carcinoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and AACE-AAES guidelines have recommended open adrenalectomy for adrenal cortical carcinoma. According to several sources in the literature, laparoscopic adrenalectomy may be considered in small incidentalomas, large indeterminate incidentalomas without necrosis or evidence of invasion, and small adrenal cortical carcinoma, with adherence to the principles of oncologic vigilance.

**Conclusions.** Minimally invasive adrenal surgery should be performed in large centers with experience in open adrenal surgery. Laparoscopic adrenalectomy should be viewed with certain reservations in the setting of malignant tumors.

**Keywords:** adrenalectomy, adrenal tumor, minimally invasive surgery, incidentaloma

**Introducere**

Tratamentul chirurgical al patologiilor glandelor suprarenale este realizat actualmente pentru înlăturarea tumorilor de orice caracter (benigne sau maligne) ale acestor organe sau cu scopul de a corecta tulburările endocrine, de obicei după un management medical eșuat. Chirurgia afecțiunilor suprarenalelor a debutat la sfârșitul secolului al XIX-lea, iar de-a lungul secolului trecut au fost dezvoltate și perfecționate diferite tehnici operatorii și abordări chirurgicale. După cum e bine știut, sfârșitul secolului XX

și începutul secolului XXI a fost marcat de implementarea tehnicilor minim invazive în structura intervențiilor chirurgicale ale multor patologii, iar afecțiunile glandelor suprarenale nu au fost o excepție, din contra în timp sa demonstrat că abordul minim invaziv reprezintă o prioritate sau poate deveni chiar un „gold standard” în aceste patologii. Deși tehnicile minim invazive au înlocuit în mare măsură abordarea deschisă, principiile chirurgicale esențiale ale chirurgiei suprarenalelor rămân neschimbate, iar abordarea deschisă este încă vitală în gestionarea carcinomului

suprarenal invaziv mare. Totodată, toți chirurgii care abordează patologia suprarenalei sunt obligați să cunoască și să poată realiza tehnicile deschise în cazul în care este necesară o conversie deschisă emergentă.

Chirurgia suprarenalei este în continuă evoluție, iar viitorul acesteia este incitant. Realitatea virtuală (RV), simularea pe computer și tehnicile de reconstrucție tri- sau patru-dimensională, cu încorporarea lor în platformele robotice existente, promit să împingă chirurgia suprarenalei la cote mai mari. În plus, abordările nechirurgicale minim invazive, cum ar fi tehnicile ablativă percutanate, pot elimina nu numai cicatricile, ci și abilitățile chirurgului propriu-zise. Cu toate acestea, este important ca chirurgul să rămână în echipa de tratament ca parte componentă obligatorie în realizarea tehnică, sau în calitate de consultant a terapiei de ghidare, care poate interveni în orice situație necesară. [1]

Stabilirea reperelor istorice ale chirurgiei suprarenalelor este destul de dificilă. Premisele istoriei timpurii a chirurgiei suprarenale sunt incerte din mai multe considerente: nomenclatura confuză a patologiilor suprarenale și renale, raritatea neoplasmelor suprarenale, lipsa unui diagnostic precis preoperator determinat de imposibilitatea realizării sau a ignoranței prezentărilor hormonale asociate cu tulburările suprarenale. Toate cele menționate au avut un rol deosebit în evidențierea propriu-zisă a patologiei suprarenale și aprecierea tacticii de tratament. Termenul utilizat în mod obișnuit de *hipernefrom* a fost propus pentru prima dată de Grawitz (1883), care a crezut în mod eronat că aceste neoplasme au apărut din țesutul adrenocortical din rinichi [2]. În 1889, Knowsly Thornton a realizat și publicat datele despre prima intervenție chirurgicală cu succes la glanda suprarenală la o pacientă în vârstă de 36 de ani, ce suferea de hirsutism. Autorul descrie detaliat exereza unei mase abdominale mari a flancului abdominal stâng, aproximativ 20 cm., care a fost rezecată în bloc cu rinichiul stâng. În pofida unei recuperări postoperatorii dificile, complicată de abcese subfrenice, pacienta a supraviețuit 2 ani până la recidiva tumorală [3]. Prima adrenalectomie planificată pentru un adenom suprarenal mare a fost realizată de către Sargent (1914). Intervenția a fost efectuată printr-o incizie subcostală în formă de T, incizie utilizată de cele mai multe pentru operațiile renale. Spre regret, aceste incizii erau de obicei prea joase și nu ofereau un acces optim la glanda suprarenală. În consecință, chirurgii și-au modificat abordul deplasând inciziile progresiv mai sus, implicând de obicei rezecția coastei a 11-a sau a 12-a (Mayo, 1927) [4]. Broster (1932) a folosit o abordare transpleurală, transdiafragmatică printr-o incizie intercostală lungă posterioară, oferind un acces excelent pentru suprarenalectomie (Broster și colab., 1932) [5].

Abordul transabdominal anterior sau antero-lateral stâng sau drept permite o explorare completă a cavității abdominale și este binevenit mai ales în intervențiile chirurgicale care implică tumori mari, dar are dezavantajele asociate rezultate din intrarea în peritoneu. Inciziile laterale sau de flanc asigură un acces excelent și sunt utile doar în leziunile unilaterale, dar patologia bilaterală tumorală sau sindromul Cushing care necesită manipulare pe ambele

flancuri abdominale nu poate fi realizată din acest acces. Abordarea posterioară "hockey stick" pentru a accesa ambele glande suprarenale simultan a fost descrisă de către Yang în 1936. Deși excelentă pentru rezecția tumorilor bilaterale mai mici, această cale de acces chirurgical este mai dificilă pentru leziunile mai mari [6]. Incizia toracoabdominală este destinată pentru mase mari retroperitoneale, ce invadează ambele cavități și spațiul retroperitoneal și a fost descrisă pentru prima dată de Chute și colab. (1949) [7]. Sfârșitul secolului XX și începutul secolului XXI a marcat apariția și introducerea chirurgiei minim invazive în rezolvarea patologiilor chirurgicale, iar glanda suprarenală nu a fost o excepție. În anul 1992, Gagner și colab. au efectuat prima adrenalectomie laparoscopică transperitoneală [8]. Mercan în 1995 a raportat primul caz de adrenalectomie retroperitoneoscopică folosind dispozitivul creat de Gaur în 1992 pentru dilatarea cu balon a retroperitoneului și crearea spațiului de lucru în abordul retroperitoneal. [9, 10]

Adrenalectomia robotic asistată a fost raportată pentru prima dată de către Piazza et al. și Hubens și colab. în anul 1999. În ultimii cinci ani, mai multe tehnici minim invazive, cum ar fi adrenalectomia laparoendoscopică printr-un singur port (LESS) și chirurgia endoscopică transluminală prin orificiu natural (NOTES), au direcționat cercetările către – incizii mai mici sau chiar chirurgie de suprarenală „fără cicatrici” [11, 12].

### **Materiale și metode**

În cadrul acestei lucrări au fost analizate sursele bibliografice contemporane privind aspectele evolutive de diagnostic și tratament chirurgical ale patologiilor glandelor suprarenale. Au fost consultate bazele de date medicale: PubMed, HINARI și Google Scholar. Căutarea s-a efectuat folosind cuvintele cheie: "suprarenalectomie", "chirurgie laparoscopică suprarenală", "carcinom adrenocortical", "incidentalom suprarenal", "feocromocitom", "tehnici minim invazive". Au fost selectate surse de literatură care abordează diagnosticul, indicațiile chirurgicale și tehnicile operatorii în patologia suprarenală. Au fost excluse studiile cu date incomplete și sursele care nu respectau standardele metodologice actuale. În total, au fost selectate 40 de surse bibliografice care au demonstrat relevanță pentru subiectul abordat.

### **Rezultate**

Indicațiile majore ale suprarenalectomiei sunt formațiunile tumorale funcționale ori non-funcționale ale suprarenalelor sau suspiciunea de malignitate suprarenală fie primară (carcinom cortical suprarenal) sau metastaze solitare în suprarenale, cele mai frecvente fiind în cancerul pulmonar, de sân, rinichi și piele (melanom) tabelul 1. Posibilitatea de realizare în creștere a imagisticii abdominale, în primul rând al ultrasonografiei sau tomografiei computerizate (CT) a condus la depistarea accidentală frecventă a formațiunilor de volum în suprarenale. Aceste formațiuni, numite „incidentalome” suprarenale, definite ca orice masă suprarenală de 1 cm sau mai mare în diametru detectată în cadrul examinării imagistice efectuate pentru alte indicații

decât afecțiunea suprarenală primară, sunt raportate în până la 4% din scanările CT ale abdomenului, cu o incidență în creștere odată cu vârsta [13]. Este recomandabil efectuarea unui bilanț diagnostic suplimentar numai în cazul leziunilor cu dimensiunea de cel puțin 1 cm, cu excepția cazului în care sunt prezente semne și simptome clinice sugestive pentru excesul de hormoni suprarenali. Alături de incidentalomul care la o evaluare mai profundă poate fi identificat ca tumoră funcțională, dimensiunea tumorii este un element determinant major pentru excizia chirurgicală. De asemenea, este important de menționat că 25% din leziunile suprarenale mai mari de 6 cm sunt carcinoame corticale suprarenale, iar aceste leziuni necesită a fi rezecate [14].

În leziunile mai mici de 4 cm, riscul de malignitate este de 2%, care este considerat un risc scăzut și, respectiv, prin prisma criteriilor imagistice, aceste tumori pot fi monitorizate în timp. Aproximativ 6% din leziunile suprarenale cu dimensiuni între 4 și 6 cm sunt maligne, iar cele mai multe ghiduri recomandă rezecția lor chirurgicală, chiar dacă leziunile nu prezintă semne imagistice suspecte de malignitate [15]. Creșterea dimensiunii leziunii cu mai mult de 20% sau cu cel puțin 5 mm a diametrului maximal este o altă considerație pentru adrenalectomie (Tabelul 2) [16, 17].

Cu certitudine, actualmente indicațiile pentru adrenalectomia deschisă sunt din ce în ce mai puține. Totodată, alegerea între abordul deschis și cel laparoscopic este dictată de experiența chirurgului și posibilitățile unității medicale unde activează. Un exemplu elocvent este un studiu realizat în SUA, bazat pe o analiză a Eșantionului Nationwide Inpatient Sample, care a raportat că, între anii 1998 și 2006, majoritatea adrenalectomiilor deschise (83%) au fost realizate, în principal, în spitale mici, cu un volum anual de cazuri mai mic de șase pe an [18]. Ulterior, o altă analiză mai recentă a tendințelor naționale pentru adrenalectomia

în SUA a raportat că din 58.948 de adrenalectomii realizate, între anii 2002 și 2011, 20% cazuri au fost abordate minim invaziv, menționându-se o creștere cu 4% a adrenalectomiei minim invazive pe tot parcursul studiului [19].

Contraindicațiile absolute ale adrenalectomiei includ: *boala metastatică extinsă, coagulopatia necorectată și afecțiunile cardiopulmonare și hepatorenale severe* care, în mare parte, sunt contraindicații anesteziologice. În același timp un proces avansat local, care ar fi o contraindicație pentru adrenalectomia laparoscopică, s-ar putea realiza prin adrenalectomie deschisă.

Procesul aderentă intraabdominal sau/și retroperitoneal, considerat inițial o contraindicație majoră a abordului laparoscopic, actualmente a devenit relativ, doar pentru anumite intervenții antercedente ce au vizat zona subdiafragmală și retroperitoneală. Intervențiile chirurgicale abdominale anterioare pot duce la aderențe intraabdominale și cicatrice, ceea ce poate face abordarea laparoscopică dificilă, dacă nu imposibilă. Siddiqui et al. (2010) au raportat o rată globală de adezioliză de aproximativ 23% după orice intervenții chirurgicale abdominale anterioare [20]. Această problemă poate fi ocolită prin modificarea abordării laparoscopice în funcție de istoricul chirurgical anterior al pacientului. O abordare laparoscopică retroperitoneală poate fi ideală la un pacient cu antecedente de intervenție chirurgicală transperitoneală, în timp ce abordarea laparoscopică transperitoneală poate fi abordarea de elecție la un pacient cu o intervenție chirurgicală retroperitoneală anterioară pe flancul abdominal.

Gill și colab. (2001) au demonstrat fezabilitatea unui abord laparoscopic transtoracic care presupune intrarea toracoscopică în cavitatea toracică și incizia diafragmei pentru un abord superior al suprarenalei [21].

**Tabelul 1**

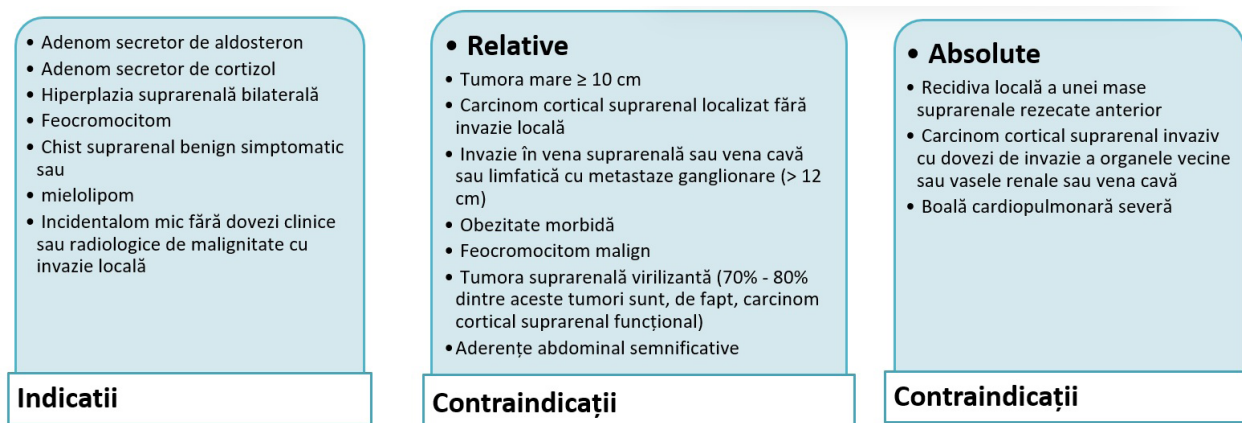
*Indicațiile generale ale suprarenalectomiei*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. Tumori de suprarenale funcționale</b><br>1. Adenoame secretoare de aldosteron (Sindromul Conn)<br>2. Adenoame secretoare de cortizol (Sindromul Cushing)<br>3. Boala Cushing de geneză hipofizară gestionată fără succes prin chirurgie transfenoidală<br>4. Hiperplazia suprarenală bilaterală<br>5. Feocromocitoame<br>6. Tumori suprarenale producătoare de androgeni/estrogeni care cauzează virilizare/feminizare | <b>B. Tumori de suprarenale non-funcționale</b><br>1. Carcinom cortical suprarenal confirmat histologic<br>2. Mase suprarenale simptomatice, cum ar fi chisturi, mielolipoame<br>3. Metastaze suprarenale solitare din alte organe<br>4. Tumori suprarenale descoperite întâmplător (incidentaloame suprarenale) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**Tabelul 2**

*Criteriile de diferențiere a incidentalomului*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Criterii dimensionale:</b><br>• Incidentalom $\geq 6$ cm<br>• Incidentalom între 4 și 6 cm cu caracteristici suspecte precum marginile neregulate și heterogenitate sporită<br>• Incidentalom $< 4$ cm (mărire cu $> 20\%$ sau o creștere de cel puțin 5 mm a diametrului maxim) | <b>Criterii imagistice (CT):</b><br>• $> 10$ HU într-o scanare CT neamplificată<br>• Îmbunătățirea lavajului la $< 50\%$ și atenuare întârziată de $> 35$ HU la CT cu contrastat<br>• RMN – modificări structurale care nu sunt în concordanță cu infiltrația lipidică<br>• 18F-FDG-PET care arată prezența captării FDG sau absorbție mai mare decât ficatul |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



**Figura 1.** Indicațiile și contraindicațiile suprarenalectomiei laparoscopice

În mod convențional, intervențiile chirurgicale laparoscopice au necesitat stabilirea pneumoperitoneului, care poate duce la efecte adverse hemodinamice, metabolice și neurologice la pacienții cu boli cardiopulmonare și neurologice semnificative. Contraindicațiile pentru stabilirea pneumoperitoneului includ pacienții cu insuficiență cardiacă severă, bronșită obstructivă cronică avansată, insuficiență renală, glaucom acut, pneumotorax spontan recurent, malformație vasculară intracraniană și retinopatie hipertensivă. Odată cu perfecționarea tehnicii adrenalectomiei laparoscopice, creșterea experienței chirurgilor în acest domeniu, introducerea porturilor de acces specializate, care permit menținerea constantă a presiunii pneumoperitoneale scăzute sub 7 mm Hg, maladiile cardiovasculare subcompensate ar putea fi considerate o contraindicație relativă la intervenția laparoscopică. Giraudo et al. (2009) au descris chiar o tehnică fără gaze care a făcut posibil ca astfel de pacienți să fie supuși adrenalectomiei laparoscopice în loc de abordarea deschisă [22].

Una dintre contraindicațiile relative ale suprarenalectomiei laparoscopice a constituit-o talia sau mărimea tumorii. Dimensiunea mare a tumorii este considerată o contraindicație relativă la adrenalectomia laparoscopică. Astfel, drept tumora voluminoasă este menționată în literatura de specialitate ca având dimensiuni ce au depășit 4.0 cm în diametru. La o tumoră de o dimensiune mai mare crește șansa de malignitate și se distorsionează anatomia regională, făcând exereza laparoscopică mai dificilă. Deși majoritatea chirurgilor laparoscopici se simt confortabil cu dimensiunile tumorii până la 6.0- 7.0 cm, nu există o limită superioară clară a dimensiunii la care abordul laparoscopic ar fi contraindicat. Literatura disponibilă sugerează o limită superioară arbitrară de aproximativ 10-12 cm în diametru (figura 1) [23, 24, 25].

Studiile lui MacGillivray et al. (2002) și Zografos și colab. (2010) nu au arătat nicio diferență în ceea ce privește morbiditatea pe termen scurt la pacienții cu tumori de dimensiuni mai mari (6.0 - 8.0 cm) comparativ cu cei cu tumori de dimensiuni sub aceste valori. Alți autori (Hobart et al., 2000) au raportat o creștere a timpului operator, a volumului pierderii de sânge, a ratei morbidității intra- și postoperatorii, precum și a numărului de conversie la

operația deschisă în tumorile cu o medie a diametrului de 8.0 cm vs. cele cu o medie de 2,2 cm [26]. Totuși, ei au raportat că timpul operator, pierderea de sânge, spitalizarea și ratele de complicații au fost mai mici în adrenalectomia laparoscopică, comparativ cu intervenția chirurgicală deschisă. Bittner et al. (2013) au raportat constatări similare în favoarea adrenalectomiei laparoscopice realizat într-un studiu mai mare fără nici o conversie. Este necesar a lua în calcul mai mulți factori alături de limita dimensiunii absolute în adrenalectomia laparoscopică: experiența chirurgului, nivelul și capacitățile unității medicale (spitalului), precum și posibilitatea de abordare multidisciplinară a pacienților, care va cuprinde chirurghi, anesteziologi și endocrinologi, care sunt trei factori importanți în selecția pacienților și care pot avea un rol deosebit în evoluția pacienților. Totodată, au fost menționate neconformități între dimensiunile descrise la imagistică preoperator și cele demonstrate de examenul macroscopic postoperator. Astfel, CT poate subestima dimensiunea tumorilor suprarenale de la 12% până la 23% în comparație cu dimensiunea reală determinată de examenul patologic [27].

Conform mai multor surse din literatura de specialitate, conversia la intervenția chirurgicală deschisă este influențată atât de dimensiunea tumorii, precum și de caracterul infiltrativ al carcinomului cortical suprarenal. Astfel, Mac Gillivray et al. (2002) au menționat că scanarea CT preoperatorie poate identifica acele tumori infiltrative susceptibile de a fi carcinom invaziv, iar Bittner et al. (2013) au descoperit că dimensiunea tumorii mai mare de 8 cm crește semnificativ riscul de conversie deschisă în timpul adrenalectomiei laparoscopice cu până la 14 ori. În același timp, Maurice et al. (2017) au observat un risc mai mare de margini chirurgicale pozitive în carcinoamele cortico-suprarenale de peste 10 cm, fiind mai frecvente în abordările minim invazive decât în adrenalectomia deschisă [28, 29, 30].

Abordul laparoscopic în carcinomul adrenocortical de glandă suprarenală este în prezent controversat. În declarația de consens de la cel de-al treilea Simpozion Internațional pentru cancerul suprarenal, au fost menționate de către Porpiglia principiile oncologice pentru rezecția carcinomului cortical suprarenal (figura 2) [31].

Respectarea strictă a acestor principii de rezecție este



**Figura 2.** Principiile oncologice ale rezecției pentru carcinomul adrenocortical de suprarenală

dificilă în timpul adrenalectomiei laparoscopice, astfel abordarea deschisă pare a fi tehnica de elecție. Având o capsulă destul de subțire, tumora este predispusă la rupere în timpul manipularilor de mobilizare și disecție a tumorii, făcând iminent pericolul diseminării canceroase. Totodată, trebuie menționat faptul că exereza carcinomului adrenocortical necesită disecția completă, în bloc cu țesutul celulo-adipos adiacent retroperitoneal din jurul tumorii, ceea ce este mult mai dificil de realizat în tehnica laparoscopică. Această disecție este absolut necesară, deoarece extensia microscopică a tumorii nu poate fi identificată cu precizie pre- și intraoperator și, în prezent, nu există tratamente adjuvante eficiente dacă marginile de rezecție vor fi pozitive. Un alt aspect al carcinomului adrenocortical a fost relatat de către Reibetanz, et al. (2012), care au arătat că carcinomul cortical suprarenal a fost asociat cu o rată de invazie a ganglionilor limfatici de 73% și au sugerat că rezecția glandei trebuie să fie asociată cu înlăturarea a cel puțin 5 ganglioni limfatici regionali, ceea ce va reduce esențial riscul de recidivă a cancerului și, respectiv, a mortalității specifice cancerului. Disecția ganglionilor limfatici se realizează concomitent cu înlăturarea grăsimii periadrenale, perirenale, inclusiv cea din hilul renal. Actualmente, este încă controversată importanța disecției ganglionare latero-aortică și a spațiului inter-aorto-caval [32].

### Discuții

Pentru a determina dacă abordarea chirurgicală în carcinomul cortical suprarenal reprezintă un factor de risc pentru carcinomatoza peritoneală postoperatorie, Lebouilleux, et al. (2010) au analizat 64 de pacienți cu boală în stadiile I până la IV, cu o urmărire mediană de 35 de luni. Astfel, 58 dintre aceștia, au fost supuși suprarenalectomiei deschise și 6 – suprarenalectomiei laparoscopice. Supravegherea pacienților într-un termen de 4 ani a demonstrat apariția carcinomatozei peritoneale la 4 (67%) pacienți din grupul celor care au suportat adrenalectomia laparoscopică și la 15 (27%) cu abord deschis, abordul chirurgical fiind identificat

ca singurul factor de risc [33]. De asemenea, datele raportate de la MD Anderson Cancer Center în 2005 au arătat rezultate similare privind riscul crescut de carcinomatoză peritoneală după adrenalectomia laparoscopică (Gonzalez și colab., 2005). Într-o revizuire retrospectivă, Miller, et al. (2010) au demonstrat că în grupul pacienților care au suportat suprarenalectomie laparoscopică pentru carcinomul adrenocortical au fost depistate margini pozitive a liniei de rezecție la 50% pacienți, comparativ cu 18% în grupul celor cu operații deschise, precum și recurență locală mai rapidă (9.6 vs 19.2 luni) și semnificativă (25% vs 20%). Deși ratele de recidivă locală și generală au fost similare în ambele grupuri, autorii au concluzionat că rezecția laparoscopică nu ar trebui realizată la pacienții cu tumori suspecte sau cunoscute a fi carcinom cortical suprarenal [35]. O meta-analiză bazată pe nouă studii publicate între 2010 și 2014 a raportat un risc mai mare de carcinomatoză peritoneală asociată cu adrenalectomia laparoscopică, deși nu au existat diferențe statistice în ceea ce privește recurența generală, timpul până la recidivă și mortalitatea specifică cancerului în comparație cu adrenalectomia deschisă. (Autorino, et al., 2016) [35]. Pe de altă parte, un studiu de la German Adrenocortical Carcinoma Registry Group care a comparat 117 pacienți supuși adrenalectomiei deschise și 35 de pacienți supuși adrenalectomiei laparoscopice pentru carcinomul cortical suprarenal în stadiile I până la III nu a arătat nicio diferență semnificativă în supraviețuirea specifică bolii și fără recidivă, încălcarea capsulei tumorale, și carcinomatoza peritoneală [36]. Un alt studiu multi-instituțional, pe 201 de pacienți cu carcinom cortical suprarenal, nu a raportat nicio diferență în ceea ce privește mortalitatea la 30 de zile, ratele de ruptură a tumorii intraoperatorii și ratele de rezecție R0 între abordarea minim invazivă și abordarea deschisă [37]. Trebuie menționat faptul că în acest studiu, dimensiunea medie a tumorii a fost de 5,5 cm în grupul minim invaziv, comparativ cu 10,9 cm în grupul deschis. Porpiglia, et al. (2010) au concluzionat că adrenalectomia deschisă și laparoscopică poate fi comparabilă în ceea ce privește supraviețuirea fără

recidivă pentru pacienții cu carcinom cortical suprarenal în stadiile I și II, pe baza unei analize retrospective a 43 de pacienți. Totodată trebuie menționat faptul că, perioada de urmărire de mai puțin de 1 an la unii pacienți este relativ scurtă pentru diagnosticul de recidivă tumorală [38].

Într-un final, o revizuire recentă a Societății Europene de Endocrinologie a concluzionat că nu au existat diferențe în ceea ce privește mortalitatea sau morbiditatea perioperatorie, caracterul complet al rezecției și ratele de supraviețuire fără recidivă și globală între adrenalectomia deschisă și cea minim invazivă [16].

În prezent, nu există o opinie consensuală cu privire la rolul adrenalectomiei laparoscopice în carcinomul cortical suprarenal. Ghidurile National Comprehensive Cancer Network (NCCN) din 2017 și AACE-AAES (2009) recomandă adrenalectomia deschisă pentru carcinomul cortical suprarenal. Cel de-al treilea simpozion internațional pentru cancerul suprarenal [31] a sugerat că adrenalectomia laparoscopică poate fi luată în considerare în incidentaloamele mici, incidentaloamele mari nedeterminate fără necroză sau dovezi de invazie și carcinomul cortical suprarenal mic numai dacă intervenția chirurgicală este limitată la centrele de referință cu cel puțin 20 de cazuri de adrenalectomie laparoscopică pe an, iar principiile vigilenței oncologice sunt respectate, cu evitarea dereglării integrității tumorale și extragerea ei fără fragmentare. Un ghid comun recent (2017) European Society of Endocrinology (ESE), European Society of Endocrine Surgeons (ESSES) și European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) au sugerat că abordarea laparoscopică a unei formațiuni de suprarenală cu un diametru de circa 6 cm (stadiul ENSAT I sau II) fără dovezi de invazie locală sau afectare ganglionară metastatică ca opțiune, ar trebui adresate la centrele cu experiență mare în astfel de tumori [16, 17, 39].

### Managementul perioperator în patologia suprarenalelor

Pregătirea preoperatorie în chirurgia glandelor suprarenale este similară cu cea din majoritatea intervențiilor chirurgicale abdominale. Consultul endocrinologului și anesteziologului preoperator, precum și evaluarea completă a funcționalității sistemelor de organe ale pacientului, sunt esențiale. Decompresia nazogastrică în chirurgia transperitoneală deschisă sau laparoscopică, precum și monitorizarea diurezei intraoperatorii, sunt obligatorii.

*Feocromocitomul*, cunoscut ca tumora cu secreția excesivă de catecolamine din țesutul medular cromafin, poate duce la tahicardie, transpirație, cefalee, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, disfuncție ventriculară stângă și toleranță redusă la glucoză.

În cadrul managementului preoperator este inclus obligator examenul cardiac electrocardiografic și ecocardiografic și evaluarea detaliată a disfuncției poliorganice indusă de hipertensiune arterială. Terapia simpatică preoperatorie cu blocante  $\alpha$ -adrenergice timp de cel puțin 2 săptămâni înainte de operație ajută la controlul hemodinamic și al glicemiei și trebuie continuată până în ziua intervenției chirurgicale. *Fenoxibenzamina* s-a dovedit, în

timp, a fi sigură și eficientă, dar are și efecte adverse de care trebuie ținut cont. Faptul că are acțiune neselectivă poate duce la tahicardie de rebound și poate fi necesară blocarea  $\beta$ -adrenergică. Ca un blocant  $\alpha$ -adrenergic ireversibil necompetitiv, poate determina o hipotensiune arterială prelungită în perioada imediat postoperatorie și alte efecte asupra sistemului nervos central, cum ar fi somnolența. Blocanții  $\alpha$ 1-adrenergici selectivi și competitivi mai noi, cum ar fi *doxazosin*, *prazosin* și *terazosin*, sunt asociați cu mai puțină tahicardie de rebound și mai puține efecte secundare sistemice. Blocarea  $\beta$ -adrenergică, dacă este necesar, trebuie administrată cu prudență la pacienții cu depresie miocardică și administrată numai după terapia cu fenoxibenzamină (până la 3-4 zile după intervenție).

Rolul pregătirii preoperatorii este de a preveni episoadele hipertensive intraoperatorii, iar, la necesitate, de a le gestiona cu medicamente intravenoase cu efect rapid și timp de înjumătățire scurt, cum ar fi *nitroprusiatul*, *fentolamina*, *nitroglicerina* și *nicardipina*. De asemenea, este cunoscut faptul, că crizele hipertensive pot fi provocate intraoperator de manipularea pe glanda suprarenală, de aceea coordonarea dintre echipa chirurgicală și cea anesteziologică este una esențială. Uneori este necesară oprirea temporară a manipulării chirurgicale pe tumoră până la stabilizarea hemodinamică a pacientului. Alte medicații, cum ar fi  $\beta$ -blocantele cu acțiune scurtă, ca *labetalolul* și *esmololul*, sunt, de asemenea, o alegere bună. Odată cu mobilizarea definitivă a feocromocitomului, este necesară repleția agresivă a fluidelor și restabilirea volumului circuitului sanguin, deoarece hipotensiunea arterială poate apărea ca urmare a pierderii bruște a vasoconstricției tonice.

Administrarea lichidelor și utilizarea vasopresoarelor precum fenilefrina, în perioada imediat postoperatorie, ghidate de monitorizarea invazivă, sunt absolut necesare pentru gestionarea hipotensiunii care poate apărea după adrenalectomie. Dereglările hidroelectrolitice și hipoglicemia, care pot, de asemenea, apărea în perioada postoperatorie, necesită a fi corectate cu prudență. Pacienții care rămân hipertensivi în perioada postoperatorie necesită continuarea tratamentului antihipertensiv pentru jugularea hipertensiunii arteriale. Acest fapt confirmă o dată în plus posibilitatea asocierii ambelor tipuri de hipertensiune arterială.

*Sindromul Conn* (hiperaldosteronismul primar) poate duce la tulburări electrolitice și acido-bazice, cum ar fi hipopotasemie și alcaloză; epuizarea sau retenția de lichide; hipertensiune arterială refractară și disfuncții cardiace și aritmii. Cele două caracteristici importante ale acestui sindrom (hipertensiunea și hipokaliemia) trebuie minuțios corectate preoperator, iar pentru aceasta poate fi necesară administrarea unui antagonist al aldosteronului (spironolactonă) [40]. În cazurile în care este diagnosticată o hiperproducție concomitentă și de cortizol (sindrom Cushing subclinic), trebuie luată în considerare o doză de stres de cortizol preoperator și continuată timp de 24 de ore înainte de a reevalua necesitatea unor doze suplimentare de hormoni.

Monitorizarea electroliților postoperator trebuie conti-

nuată în mod regulat, deoarece hiperkaliemia de rebound poate apărea până la 1 lună după intervenție chirurgicală, iar tratamentul antihipertensiv cu medicamente convenționale trebuie administrat după necesitate în fiecare caz aparte.

Hipercortizolismul (*Sindromul Cushing*) manifestat clinic prin mai multe sindroame, precum obezitate, hipertensiune arterială, diabet, miopatie, hipokaliemie, retenție de lichide, evenimente tromboembolice venoase și disfuncție cardiacă, reprezintă desigur o indicație, desi mai rar întâlnită, la intervenția chirurgicală. Riscul de complicații perioperatorii în această patologie poate fi mare, în funcție de gradul de hipercortizolism. Deseori obezitatea asociată cu apnee obstructivă de somn, poate duce la probleme ale căilor respiratorii și ale ventilației în timpul anesteziei, iar miopatia și anomalile de motilitate intestinală pot duce la probleme respiratorii postoperatorii și pneumonie de aspirație. În perioada preoperatorie este necesară evaluarea minuțioasă a echilibrului hidroelectrolitic, a funcției cardiovasculare, monitorizarea glicemiei, dar și aprecierea corectă a funcției imunonutritive. Terapia antitrombotică și antimicrobiană profilactică sunt absolut necesare. De asemenea, trebuie luată în considerare utilizarea inhibitorilor producției de steroizi, cum ar fi ketoconazol sau metirapon, iar inhibitorii pompei de protoni și prokineticele, cum ar fi metoclopramida, au un rol important în reducerea riscului de aspirație.

Este foarte important ca acești pacienți să fie monitorizați minuțios în perioada postoperatorie imediată pentru riscul sporit de depresie respiratorie. În aceeași ordine de idei, analgezia epidurală este recomandată pentru a minimiza

utilizarea analgeziei sistemice opiacee, care poate duce la depresie respiratorie. Utilizarea analgezicelor nesteroidiene, precum și exercițiile de respirație inițiate devreme pot fi luate în considerație în complexul terapeutic postoperator. Terapia de substituție cu steroizi trebuie inițiată în momentul rezecției tumorii și continuată postoperator la toți pacienții, deoarece ei vor avea o funcție suprarenală insuficientă până la recuperarea glandei suprarenale contralaterale. Instabilitatea cardiovasculară și dereglările echilibrului hidro-electrolitic în perioada postoperatorie, și pot fi depistate și corectate doar la o monitorizare completă și atentă a pacientului.

### Concluzii

1. Analiza datelor din literatura de specialitate confirmă faptul creșterii numărului pacienților cu patologie a glandelor suprarenale, care tot mai des necesită intervenții chirurgicale.

2. Chirurgia laparoscopică a devenit un „gold standard” în tratamentul chirurgical al formațiunilor de volum până la 6,0 cm, în lipsa malignității.

3. Excizia laparoscopică a formațiunilor maligne sau suspiciunea la malignitate trebuie realizată cu multă atenție cu respectarea tuturor principiilor vigilenței oncologice și la necesitate de convertit în operație deschisă.

4. Managementul perioperator al formațiunilor suprarenale hormonal active este necesar de realizat permanent în cadrul echipei multidisciplinare și va începe obligatoriu preoperator și va continua postoperator cât va fi nevoie pentru corecția disfuncționalităților endocrine ale pacientului.

### Bibliografie

1. Lim SK, Rha KH. Adrenal surgery. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, eds. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Vol 2. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:2405-2426. Accessed July 6, 2025.
2. Grawitz P. Die sogenannten Lipome der Niere. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med. 1883;93:121-124. (German)
3. Thornton JK. Abdominal nephrectomy for large sarcoma of the left suprarenal capsule: recovery. Trans Clin Soc Lond. 1890;23:150.
4. Mayo CH. Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve: report of case. JAMA. 1927;89:1047-1050.
5. Broster LR, Hill HG, Greenfield JG. Adreno-genital syndrome and unilateral adrenalectomy. Br J Surg. 1932;19:557-570.
6. Young HH. A technique for simultaneous exposure and operation on the adrenals. Surg Gynecol Obstet. 1936;54:179-183.
7. Chute R, Soutter L, Kerr WS Jr. The value of the thoracoabdominal incision in the removal of kidney tumors. N Engl J Med. 1949;241(24):951-960. doi:10.1056/NEJM194912152412401
8. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. N Engl J Med. 1992;327(14):1033. doi:10.1056/NEJM199210013271417
9. Gaur DD. Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device. J Urol. 1992;148(4):1137-1139. doi:10.1016/s0022-5347(17)36842-8
10. Mercan S, Seven R, Ozarmagan S, Tezelman S. Endoscopic retroperitoneal adrenalectomy. Surgery. 1995;118(6):1071-1076. doi:10.1016/s0039-6060(05)80116-3
11. Piazza L, Caragliano P, Scardilli M, Sgroi AV, Marino G, Giannone G. Laparoscopic robot-assisted right adrenalectomy and left ovariectomy (case reports). Chir Ital. 1999;51(6):465-466.
12. Perretta S, Allemann P, Asakuma M, Dallemagne B, Marescaux J. Adrenalectomy using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a transvaginal retroperitoneal approach. Surg Endosc. 2009;23(6):1390. doi:10.1007/s00464-009-0367-9
13. Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007;356(6):601-610. doi:10.1056/NEJMcp065470
14. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19(2):1-25.
15. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2009;15(5):450-453. doi:10.4158/EP.15.5.450
16. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34. doi:10.1530/EJE-16-0467

17. Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(7):712-747. doi:10.6004/jnccn.2009.0050
18. Murphy MM, Witkowski ER, Ng SC, et al. Trends in adrenalectomy: a recent national review. *Surg Endosc*. 2010;24(10):2518-2526. doi:10.1007/s00464-010-0996-z
19. Monn MF, Calaway AC, Mellon MJ, Bahler CD, Sundaram CP, Boris RS. Changing USA national trends for adrenalectomy: the influence of surgeon and technique. *BJU Int*. 2015;115(2):288-294. doi:10.1111/bju.12747
20. Siddiqui SA, Krane LS, Bhandari A, et al. The impact of previous inguinal or abdominal surgery on outcomes after robotic radical prostatectomy. *Urology*. 2010;75(5):1079-1082. doi:10.1016/j.urology.2009.09.004
21. Gill IS, Meraney AM, Thomas JC, Sung GT, Novick AC, Lieberman I. Thoracoscopic transdiaphragmatic adrenalectomy: the initial experience. *J Urol*. 2001;165(6 Pt 1):1875-1881.
22. Giraudo G, Pantuso G, Festa F, Farinella E, Morino M. Clinical role of gasless laparoscopic adrenalectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009;19(4):329-332. doi:10.1097/SLE.0b013e3181ae6240
23. Henry JF, Sebag F, Iacobone M, Mirallie E. Results of laparoscopic adrenalectomy for large and potentially malignant tumors. *World J Surg*. 2002;26(8):1043-1047. doi:10.1007/s00268-002-6666-0
24. MacGillivray DC, Whalen GF, Malchoff CD, Oppenheim DS, Shichman SJ. Laparoscopic resection of large adrenal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(5):480-485. doi:10.1007/BF02557272
25. Zografos GN, Farfaras A, Vasiladis G, et al. Laparoscopic resection of large adrenal tumors [published correction appears in *JSL*. 2012 Jan-Mar;16(1):189. Vasilatou, Evangelina [corrected to Vassilatou, Evangeline]]. *JSL*. 2010;14(3):364-368. doi:10.4293/108680810X12924466007160
26. Hobart MG, Gill IS, Schweizer D, Sung GT, Bravo EL. Laparoscopic adrenalectomy for large-volume (> or = 5 cm) adrenal masses. *J Endourol*. 2000;14(2):149-154. doi:10.1089/end.2000.14.149
27. Lau H, Lo CY, Lam KY. Surgical implications of underestimation of adrenal tumour size by computed tomography. *Br J Surg*. 1999;86(3):385-387. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01048.x
28. MacGillivray DC, Whalen GF, Malchoff CD, Oppenheim DS, Shichman SJ. Laparoscopic resection of large adrenal tumors. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(5):480-485. doi:10.1007/BF02557272
29. Maurice MJ, Bream MJ, Kim SP, Abouassaly R. Surgical quality of minimally invasive adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a contemporary analysis using the National Cancer Database. *BJU Int*. 2017;119(3):436-443. doi:10.1111/bju.13618
30. Bittner JG 4th, Gershuni VM, Matthews BD, Moley JF, Brunt LM. Risk factors affecting operative approach, conversion, and morbidity for adrenalectomy: a single-institution series of 402 patients. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2342-2350. doi:10.1007/s00464-013-2789-7
31. Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, Fiori C, Doherty GM. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer*. 2011;2(6):372-377. doi:10.1007/s12672-011-0095-1
32. Reibetanz J, Jurowich C, Erdogan I, et al. Impact of lymphadenectomy on the oncologic outcome of patients with adrenocortical carcinoma. *Ann Surg*. 2012;255(2):363-369. doi:10.1097/SLA.0b013e3182367ac3
33. Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis?. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1147-1153. doi:10.1530/EJE-09-1096
34. Miller BS, Ammori JB, Gauger PG, Broome JT, Hammer GD, Doherty GM. Laparoscopic resection is inappropriate in patients with known or suspected adrenocortical carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(6):1380-1385. doi:10.1007/s00268-010-0532-2
35. Autorino R, Bove P, De Sio M, et al. Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis of Surgical and Oncological Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1195-1202. doi:10.1245/s10434-015-4900-x
36. Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*. 2010;58(4):609-615. doi:10.1016/j.eururo.2010.06.024
37. Lee CW, Salem AI, Schneider DF, et al. Minimally Invasive Resection of Adrenocortical Carcinoma: a Multi-Institutional Study of 201 Patients. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(2):352-362. doi:10.1007/s11605-016-3262-4
38. Porpiglia F, Fiori C, Daffara F, et al. Retrospective evaluation of the outcome of open versus laparoscopic adrenalectomy for stage I and II adrenocortical cancer. *Eur Urol*. 2010;57(5):873-878. doi:10.1016/j.eururo.2010.01.036
39. Gaujoux S, Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(4):358-376. doi:10.1002/bjs.10414
40. Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):1889-1916. doi:10.1210/jc.2015-4061

Recepționat – 25.02.2025, acceptat pentru publicare – 17.03.2025

**Autor corespondent:** Tatiana Braescu, e-mail: braescu.tatiana1982@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Braescu T, Ungureanu S. Aspecte evolutive de diagnostic și tratament chirurgical ale patologiilor de glandă suprarenală [Evolutionary aspects of diagnostic and surgical treatment of adrenal gland pathologies]. *Arta Medica*. 2025;94(1):17-24.



DOI: 10.5281/zenodo.15880359

UDC: 616.13-055.2

# CONVENTIONAL AND NON-CONVENTIONAL RISK FACTORS FOR PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE IN WOMEN

Igor Spinei<sup>1,2</sup>, Dragoş-Alexandru Lubaş<sup>1</sup>, Dumitru Casian<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> "Nicolae Testemiţanu" State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, Republic of Moldova

<sup>2</sup> Department of Vascular Surgery, Institute of Emergency Medicine, Chişinău, Republic of Moldova

## Summary

**Objectives.** To conduct a scoping review of the scientific literature summarizing current knowledge regarding gender-related differences in conventional and the impact of non-conventional risk factors for peripheral arterial disease (PAD) in women.

**Methods.** A comprehensive literature search was performed across PubMed, MEDLINE, SCOPUS and Google Scholar databases examining the risk factors for PAD. After initial identification of the most relevant articles, forward and backward citation tracking was performed for selection of additional publications. Finally, a total of 49 publications (45 original articles, 2 systematic reviews and 2 clinical practice guidelines) were included and analysed.

**Results.** Conventional factors for the development and progression of PAD have several sex-specific features in women: more significant impact of smoking and diabetes, less effective correction of dyslipidemia and hypertension, frequent association with obesity and osteoporosis. Furthermore, current evidence highlights the importance of non-conventional risk factors for PAD in females: sex-hormones disbalance, reproductive history and adverse obstetric events.

**Conclusions.** There are numerous gender-related peculiarities in the natural evolution of PAD in female patients which may influence the clinical presentation, diagnosis and outcomes of medical and interventional treatment. Further studies are required for a better understanding of sex-related vulnerability mechanisms and elaboration of individualized management.

**Keywords:** peripheral arterial disease, risk factors, reproductive history, women

## Introduction

One of the most worrying health problems, burdening almost 200 million people worldwide, is peripheral arterial disease (PAD) [1, 2, 3, 4]. This pathology is characterized by progressive stenosis and occlusion of peripheral arteries and reduced blood flow to the lower extremities. The primary mechanisms of this process are endothelial dysfunction, reduced nitric oxide (NO) production and availability, vasoconstriction, and arterial stiffness. Proinflammatory mediators, oxidative stress, and metabolic disturbances play a vital role in the comprehension of the pathophysiology of the disease and the conduction of potential therapeutic strategies.

Untreated, PAD may cause complications such as foot ulcers and lead to lower limb amputations, thus increasing the number of major cardiovascular and cerebrovascular adverse events and ultimately elevating the mortality rates [1, 5, 6, 7]. Moreover, the conditions that often occur comorbidly with PAD, such as diabetes and hypertension, significantly increase the risk of acute cardiovascular and cerebrovascular events, further contributing to mortality. While PAD affects both men and women, misdiagnosis in women is more common, leading to delayed or improper treatment [8, 9]. Similarly, the risk factors associated with this disease are mostly studied among the male population. Life-course determinants such as diet, exercise, and smoking are the primary modulators of the development and progression of PAD. Risk factors can be divided into traditional and non-traditional categories for better understanding and management of PAD. Furthermore,

investigating non-traditional elements yields a more complex milieu than conventional risk factors.

The present study aim was to conduct a scoping review of the scientific literature summarizing current knowledge regarding gender-related differences in conventional and impact of non-conventional risk factors for PAD in women.

## Materials and Methods

A comprehensive literature search was performed across PubMed, MEDLINE, SCOPUS and Google Scholar databases examining the following aspects of PAD: (1) prevalence of both traditional and non-traditional risk factors (e.g., smoking, diabetes, hypertension, chronic kidney disease, osteoporosis) with a specific focus on women; (2) sex-specific differences in the progression of PAD and its comorbidities; (3) impact of lifestyle factors such as physical inactivity, diet, and obesity on PAD development; (4) influence of reproductive history, hormone use, and adverse pregnancy outcomes on PAD risk; (5) assessment of the role of socioeconomic status and environmental factors in exacerbating PAD-related negative outcomes among women. After initial identification of the most relevant articles that align with the study aim, forward and backward citation tracking was performed for selection of additional publications. Consistent with the main research question and broad character of the narrative review, the search process was iterative, identifying some additional items with each subsequent search session. Inclusion of a publication in the review was debriefed and the decision was made by

consensus among authors. Finally, a total of 49 publications (45 original articles, 2 systematic reviews and 2 clinical practice guidelines) were included and analysed.

## Results

### Conventional Risk Factors

#### Smoking

Observational studies have shown that active smoking worsens outcomes in patients with PAD, with continued smokers having approximately four-fold increased risk of death, myocardial infarction, vascular graft occlusion, and amputation compared with patients who have quit smoking [10, 11, 12]. A study performed by Ness et al. highlighted that smoking significantly increased the risk of symptomatic PAD in the geriatric population. The study found that smoking was a powerful predictor, raising the risk of disease 2,6 times in men and 4,6 times in women [13].

In the same context, „second-hand” smoke also is emerging as a risk factor for PAD, particularly among women. Brody et al. reported that from 2015 to 2018, 20,8% of non-smoking adults in the United States were exposed to „second-hand” smoke. Exposure was highest among younger adults and non-Hispanic Black adults (39,7%). Rates decreased with higher education and income levels, and „second-hand” smoke exposure declined from 27,7% in 2009 to 20,7% in 2018, likely due to reduced smoking rates and smoke-free policies [14]. The findings are also supported by research done by Baheiraei et al. in Tehran, which found that lower education levels and social class increased women's risk of exposure to „second-hand” smoke in Iran's capital. Specifically, women with only elementary education had higher exposure risk than those with high school or higher education [15].

Even though smoking rates have been on a downward trend since the 1970s, looking at the data for women, the rates have not been so impactful [10, 16]. In recent years, the statistics show that the number of young girls who smoke is almost as high as for boys, contrary to the difference seen between adults [10, 17]. Smoking has been demonstrated to continue impacting the probability of development of PAD for as long as 30 years following smoking cessation, with both the quantity and duration of tobacco use contributing to increased risk [9, 18].

#### Diabetes

Diabetes represents one of the most common risk factors when it comes to PAD, as it raises the incidence of vascular disease by two to four times, with a higher prevalence among women, especially in those with an abnormal ankle-brachial index (ABI) as was observed in the Rotterdam population study [10, 19]. Considering this, Meijer et al. reported a higher incidence of abnormal ABI in female diabetic patients than in males [19]. The evidence for specific diabetes-related risk for atherosclerosis in female patients is weak. Some authors suggested that sex dependent differences in risk for PAD could be more evident in the early course of diabetes and disappear with increase in atherosclerotic burden [9]. It is worth noting that diagnosis of PAD in female diabetic patients may be more problematic compared to males,

because peripheral neuropathy and medial artery calcinosis are more prevalent in this group. Due to the presence of these complications, evaluation of clinical symptoms characteristic for limb ischemia (intermittent claudication, rest pain) and determination of ABI are usually more challenging and less reliable [19].

Recent studies highlight specific risk factors that significantly affect the development of PAD in men and women with type 2 diabetes. According to Cardoso et al., traditional and novel ultrasound markers of arterial stiffness such as carotid intima-media thickness and carotid-femoral pulse wave velocity are related to an increased risk of PAD development and progression. In the study which enrolled 681 participants from a long-term diabetes cohort both parameters independently predicted the decrease in ABI during the follow-up, need for limb revascularization, amputation or patient death. These data suggest that vascular stiffness could play a vital role in the development of vascular complications in diabetics. Secondly, it also emerged that an increase of risk was associated with a longer duration of diabetes and higher HbA1c levels, which indicates a cumulative burden of poor glycaemic control on vascular health [20].

#### Dyslipidaemia

Hypercholesterolemia, an elevated level of triglycerides and impacted balance of low- and high-density lipoproteins are the fundamental pathogenetic mechanism of atherosclerotic PAD development. According to the „Practice Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease” from 2005, each 10 mg/dL of increase in serum cholesterol adds 5 to 10% to the risk of developing PAD [10, 21]. Significant evidence was accumulated during these years supporting use of statins in patients with early and advanced atherosclerosis, aiming not only decrease the levels of cholesterol to the target level but also contributing to the improvement of symptoms (such as prolonging the pain-free walking distance in patients with intermittent claudication, outcomes of revascularization and overall survival [10, 22, 23, 24]. However, there are several specific issues related to the use of statins in female patients with PAD: (1) studies reported that women generally are less likely to receive statin-based therapy – nearly 1,5 times less for standard doses and nearly 3 times less in case of high-intensity regime; (2) women are more likely to present with specific side effects of these drugs like muscular aches and weakness; (3) differences in body composition (less muscle and more adipose tissue) and a higher rate of polypharmacy could impact the drug metabolism [10, 25, 26].

#### Hypertension

Hypertension represents a significant risk factor for the development of PAD, and the probability of PAD increases directly with the level of blood pressure elevation [9, 10, 27, 28, 29]. Hypertension is significantly more common in women than in men with PAD, perhaps related to gender-specific differences in vascular physiology. Data from the Framingham Heart Study indicate that intermittent claudication occurs up to 2.5 times more frequently in men who suffer with hypertension and up to four times more

frequently in women [10, 30]. To manage arterial pressure effectively, reducing it below 140/90 mmHg, angiotensin-converting enzyme inhibitors are commonly used as a first-line treatment. However, their use in women, particularly those of childbearing age, raises concerns due to the potential for adverse fetal outcomes and the increased incidence of side effects such as cough and angioedema. Thus, men are approximately 1,3 times more likely to receive treatment with an angiotensin-converting enzyme [10, 31].

#### Chronic Renal Disease

Chronic kidney disease significantly enhances the risk of developing PAD. Women aged below 70 years who suffer with disturbed renal function, have a significantly higher risk of arteriopathy, with a susceptibility of 1,5 times higher compared to men, which underlines the importance of proactive cardiovascular care in this group [32, 33]. When combined with diabetic nephropathy, the prognosis for PAD becomes even more severe. Currently, there are no clear evidence regarding sex-related differences in the impact of renal pathology upon the evolution of PAD in males and females. Biomarkers such as increased albuminuria and decreased estimated glomerular filtration rate are essential for evaluating kidney function in PAD patients and advancing research on cardiovascular conditions [21, 34].

#### Osteoporosis

The association of PAD with osteoporosis in older women was examined by von Mühlen et al. in the Rancho Bernardo Study [35]. As this study shows, PAD, defined as an ABI  $\leq 0.90$ , may be associated with lower bone mineral density and higher rates of osteoporosis in women, although this is highly age-dependent. The researchers studied 1332 participants, of whom – 15,4% of the women and 13,3% of men suffered with PAD. Women without PAD, as compared to those with PAD, demonstrated considerably higher values of bone mineral density and a lower prevalence of osteoporosis. During 4-year follow-up, presence of PAD was observed to contribute to progressive loss of bone density in females but not in males. The association of PAD and osteoporosis in women disappeared after age adjustment, indicating that age is a strong confounder of the PAD-osteoporosis relationship. Also, von Mühlen et al. found no independent association of PAD with fracture risk in women when adjusted for age and other factors. Even though a relation between PAD and osteoporosis was observed, the fact that this did not provide any predictive value for fractures in women with PAD points out that other factors, such as body mass index, physical activity, and general cardiovascular health, have pivotal importance in both conditions.

#### Obesity and Lack of Physical Activity

Oftentimes, obese patients present themselves with hypertension and diabetes, combining multiple risk factors that induce the development of PAD. Taking into account this bidirectional interplay between PAD and obesity, measures to help with metabolic disorders and weight management should be a priority. In the older population, the prevalence of hypertension is higher among women compared to men, probably due to the natural decline in the production of endogenous estrogens. It has been demonstrated that women

who are hospitalized for surgical interventions related to PAD are generally older and more likely to be obese, further implicating these factors as significant contributors to the risk for PAD. Variations in waist-to-thigh ratio and waist circumference have shown the role of body fat distribution in determining the risk of developing PAD [32, 36, 37].

#### **Non-Conventional Risk Factors**

##### *Sex hormones and reproductive history*

The impact of reproductive history on women's risk of PAD has been the subject of several recent studies. A study conducted by Cortés et al. assessed the relationship between pre-clinical PAD indicators, such as ABI and femoral artery intima-media thickness, and several reproductive history variables, including age at menarche, parity, and menopausal type. In this cross-sectional analysis, which included 707 women from the San Diego Population Study, reproductive variables and PAD markers had modest relationships, especially when examined by type of menopause. In women with natural menopause, ABI was slightly higher among those who had used oral contraceptives; this may indicate the protective vascular effects of hormone exposure. Estrogen has been shown to affect endothelial function and vascular tone, which may explain the observed differences in naturally menopausal women who have previously been exposed to hormones. However, there was no significant association between ABI values and surgical menopause, although this group of women did exhibit a generally more elevated cardiovascular risk profile [38].

In the RATIO study by Van Den Bosch et al., the association between oral contraceptive use and the risk of PAD in young women was investigated using a population-based case-control design. The study included 152 women aged 18-49 years with angiographically confirmed PAD and 925 control cases. The results demonstrated that women using any types of oral contraceptives were 3,8 times more likely to have PAD than those who did not. First-generation oral contraceptives were the most risky, with an odds ratio (OR) of 8,7, followed by third-generation contraceptives – OR 3,0 and second-generation contraceptives – OR 2,6. Although the overall incidence was low, higher levels of oestrogen ( $\geq 50$   $\mu\text{g}$ ) in oral contraceptives were associated with a far higher incidence of PAD, with an OR of 19,8; compared with low-dose formulations, which had an OR of 2,4. The investigators also found a synergistic interaction between the use of oral contraceptives and traditional cardiovascular risk factors, including diabetes, smoking, high blood pressure, and high cholesterol. The OR for smokers using oral contraceptives raised dramatically up to 35,9 indicating a very significant increase in risk. There was no difference in the risk of PAD between oral contraceptives of the second and third generations containing 30  $\mu\text{g}$  of ethinylestradiol. These findings indicate that thorough risk assessment should be performed in contraceptive counselling, as well as the strong association between oral contraceptive use and risk of developing PAD, especially in the presence of other concurrent cardiovascular risk factors [39].

The article by Ben-Ami et al., studied the association

of atherothrombotic occlusive vascular diseases in premenopausal women with adverse pregnancy outcomes. In this retrospective matched case-control study, 101 women below 50 years with cerebrovascular, coronary or peripheral arterial occlusions were matched for age and BMI with a group of healthy controls. The study investigated the classical risk factors for atherosclerotic arteriopathy such as smoking, hypertension, and diabetes, along with specific obstetric complications: preeclampsia, gestational diabetes, intrauterine growth restriction, and preterm delivery.

The study results indicated that the presence of adverse outcomes during pregnancy could be associated with a higher risk for the development of PAD in older age. Intrauterine growth restriction was mentioned to be independently connected to a risk for atherosclerotic arterial occlusions, with an OR of 8,41. Compared with controls, women with vascular diseases expectedly were more likely to smoke, to have hypertension, dyslipidemia, and type II diabetes. This group also demonstrated a higher frequency of adverse obstetric outcomes, including gestational diabetes, premature delivery, and preeclampsia [40].

Another study researched the association between prenatal hypertensive disorders and the risk of later-life development of PAD using data from the Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA study). Researchers analysed results of ABI measurements in 1,697 women. The prevalence of PAD, defined as an ABI  $\leq 0.9$ , was higher in women with a history of hypertension during pregnancy than in those with normotensive pregnancies, even after adjusting for conventional cardiovascular risk factors. The risk of PAD was similar for women with normal blood pressure during pregnancy and nulliparous women. The results of the study show that a history of hypertension during pregnancy is independently associated (OR 1,6) with the development of PAD some decades later and, therefore, helps identify women with increased cardiovascular risk. More than this, it points out the necessity for long-term vascular care in such patients [41].

#### Socioeconomic Status

Socioeconomic status frequently correlates with certain lifestyle choices, such as smoking and dietary patterns that may lead to metabolic disorders and cardiovascular diseases. However, it also determines access to medical care and the presence of chronic stress. According to recent studies, socioeconomic status and environmental factors contribute to the risk and outcomes of PAD, especially among women. Lower socioeconomic status, which is more frequently seen among women in many countries, relates to the higher prevalence of PAD and poor health outcomes [9, 42, 43, 44]. Consequently, environmental pollutants, including industrial air pollution and second-hand smoke, are also risk factors for enhanced cardiovascular diseases among women, which include a higher rate of PAD-related mortality. Residential proximity to busy roads with long-term exposure to traffic pollutants is known to be associated with an increased prevalence of PAD in women but not in men. The role of pollutants points to a potential of action on the quality of the environment as one of the ways to reduce health disparities,

particularly for females who are more vulnerable against PAD [45, 46, 47, 48].

#### Nutrition

It is well established that nutrition plays a role in the development of PAD. Dietary behaviors involving the consumption of high amounts of saturated fats, trans fats, and sugar lead to inflammation and metabolic dysregulation [49]. Fan et al. used the dietary inflammatory index (DII) to assess the inflammatory properties of dietary intake and risk of PAD. This study involved 5,840 participants from the NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) database and demonstrated direct association of high DII score with the prevalence of PAD. Chronic inflammation is one mechanism known to be a contributor to the progression of PAD, and it could be exacerbated by a pro-inflammatory diet. Higher C-reactive protein levels and other inflammatory markers were associated with higher DII scores, indicating a possible link between dietary patterns and systemic inflammation. According to Fan et al., those whose DII score exceeded 2,5 exhibited particular risk, suggesting a threshold beyond which pro-inflammatory diets markedly enhance the risk of PAD. It is worth noting that even though the confounding variables were controlled for in the highest DII quartile, women had a significantly higher risk for developing PAD than men with an OR of 1,54. Another finding in this study supports the important role of socioeconomic factors and lifestyle – women with a low level of physical activity, from low socioeconomic status, and with poor education have higher DII scores, indicating an increased risk for PAD. The results focus on the issues of dietary guidelines that specifically address cardiovascular health in female populations considered to be at high risk [1].

#### **Conclusion**

Along with the well-known significant burden of PAD worldwide, it should be recognized that women are affected at least as commonly as men or even more frequently due to the additive effects of conventional and non-conventional risk factors. The findings of this review emphasize that while well-recognized risk factors for the development of PAD such as smoking, diabetes, dyslipidemia and hypertension have distinctive features in the female population and act in combination with risk factors related to reproductive history and socioeconomic status. These gender-specific factors not only relate to the differences in pathophysiology but also can contribute to atypical clinical manifestation of PAD in women, disparities in diagnosis and outcomes of treatment and, finally, to higher burden of complications.

The challenges associated with early identification and management of conventional and emerging risk factors will require a multi-component approach. It will mainly require specifically targeted lifestyle modification and proactively engaged comorbid management or gender-sensitive health strategies for outcomes to begin improving from PAD. It will be critically required to bring sex-specific knowledge down to bedside practices after researching them to achieve reduced morbidity and mortality of PAD.

## Bibliography

1. Fan H, Zhou J, Huang Y, et al. A Proinflammatory Diet Is Associated with Higher Risk of Peripheral Artery Disease. *Nutrients*. 2022;14(17):3490. Published 2022 Aug 25. doi:10.3390/nu14173490
2. Sigvant B, Lundin F, Wahlberg E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2016;51(3):395-403. doi:10.1016/j.ejvs.2015.10.022
3. Shu J, Santulli G. Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*. 2018;275:379-381. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033
4. Kavurma MM, Boccanfuso L, Cutmore C, et al. A hidden problem: peripheral artery disease in women. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2023;9(4):342-350. doi:10.1093/ehjqcco/qcad011
5. Brevetti G, Giugliano G, Brevetti L, Hiatt WR. Inflammation in peripheral artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1862-1875. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.918417
6. Agnelli G, Belch JJF, Baumgartner I, Giovias P, Hoffmann U. Morbidity and mortality associated with atherosclerotic peripheral artery disease: A systematic review. *Atherosclerosis*. 2020;293:94-100. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.012
7. Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, Rolandsson O, Wahlberg E. Risk factor profiles and use of cardiovascular drug prevention in women and men with peripheral arterial disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(1):39-46. doi:10.1097/HJR.0b013e32831c1383
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
9. Pabon M, Cheng S, Altin SE, et al. Sex Differences in Peripheral Artery Disease. *Circ Res*. 2022;130(4):496-511. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.320702
10. Barochiner J, Aparicio LS, Waisman GD. Challenges associated with peripheral arterial disease in women. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:115-128. doi:10.2147/VHRM.S45181
11. Jonason T, Bergström R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. Effects on the risk of peripheral vascular complications, myocardial infarction and mortality. *Acta Med Scand*. 1987;221(3):253-260.
12. Willigendael EM, Teijink JA, Bartelink ML, Peters RJ, Büller HR, Prins MH. Smoking and the patency of lower extremity bypass grafts: a meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2005;42(1):67-74. doi:10.1016/j.jvs.2005.03.024
13. Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for symptomatic peripheral arterial disease in older persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(3):312-314. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb02652.x
14. Brody DJ, Faust E, Tsai J. Secondhand Smoke Exposure Among Nonsmoking Adults: United States, 2015-2018. *NCHS Data Brief*. 2021;(369):1-8.
15. Baheiraei A, Ghafoori F, Nedjat S, Rahimi Foroushani A. Sociodemographic Characteristics and Secondhand Smoke Exposure among Women. *Tanaffos*. 2013;12(2):41-47.
16. Osler M, Prescott E, Godtfredsen N, Hein HO, Schnohr P. Gender and determinants of smoking cessation: a longitudinal study *Prev Med*. 1999;29(1):57-62. doi:10.1006/pmed.1999.0510
17. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, Asma S; Global Tobacco Surveillance System (GTSS) collaborative group. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet*. 2006;367(9512):749-753. doi:10.1016/S0140-6736(06)68192-0
18. Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette Smoking, Smoking Cessation, and Long-Term Risk of 3 Major Atherosclerotic Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(4):498-507. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.049
19. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med*. 2000;160(19):2934-2938. doi:10.1001/archinte.160.19.2934
20. Cardoso CRL, Melo JV, Santos TRM, Leite NC, Salles GF. Traditional and non-traditional risk factors for peripheral artery disease development/progression in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):54. doi:10.1186/s12933-021-01249-y
21. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation*. 2006;113(11):e463-e654. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174526
22. Buchwald H, Bourdages HR, Campos CT, Nguyen P, Williams SE, Boen JR. Impact of cholesterol reduction on peripheral arterial disease in the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *Surgery*. 1996;120(4):672-679. doi:10.1016/s0039-6060(96)80016-x
23. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol*. 1998;81(3):333-335. doi:10.1016/s0002-9149(97)00904-1
24. Mohler ER 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003;108(12):1481-1486. doi:10.1161/01.CIR.0000090686.57897.F5
25. Cheanvechai V, Harthun NL, Graham LM, Freischlag JA, Gahtan V. Incidence of peripheral vascular disease in women: is it different from that in men?. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(2):314-317. doi:10.1016/j.jtcvs.2003.10.019
26. Bhardwaj S, Selvarajah S, Schneider EB. Muscular effects of statins in the elderly female: a review. *Clin Interv Aging*. 2013;8:47-59. doi:10.2147/CIA.S29686
27. Wisman PP, Tangelder MJ, van Hattum ES, de Borst GJ, Moll FL. Young women with PAD are at high risk of cardiovascular complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(4):441-445. doi:10.1016/j.ejvs.2012.01.006
28. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-189. doi:10.1001/jama.295.2.180
29. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International VErampil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2010;55(1):48-53. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.142240
30. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(1):13-18.

doi:10.1111/j.1532-5415.1985.tb02853.x

31. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151
32. Patel T, Baydoun H, Patel NK, et al. Peripheral Arterial Disease in Women: The Gender Effect. *Cardiovasc Revasc Med*. 2020;21(3):404-408. doi:10.1016/j.carrev.2019.05.026
33. Wang GJ, Shaw PA, Townsend RR, et al. Sex Differences in the Incidence of Peripheral Artery Disease in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(2 Suppl 1):S86-S93. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002180
34. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):718-728. doi:10.1016/S2213-8587(17)30183-3
35. von Mühlen D, Allison M, Jassal SK, Barrett-Connor E. Peripheral arterial disease and osteoporosis in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int*. 2009;20(12):2071-2078. doi:10.1007/s00198-009-0912-3
36. Lu B, Zhou J, Waring ME, Parker DR, Eaton CB. Abdominal obesity and peripheral vascular disease in men and women: a comparison of waist-to-thigh ratio and waist circumference as measures of abdominal obesity. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):253-257. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.027
37. Vouyouka AG, Egorova NN, Salloum A, et al. Lessons learned from the analysis of gender effect on risk factors and procedural outcomes of lower extremity arterial disease. *J Vasc Surg*. 2010;52(5):1196-1202. doi:10.1016/j.jvs.2010.05.106
38. Cortés YI, Parikh N, Allison MA, et al. Women's Reproductive History and Pre-Clinical Peripheral Arterial Disease in Late Life: The San Diego Population Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(8):1105-1115. doi:10.1089/jwh.2018.7080
39. Van Den Bosch MA, Kemmeren JM, Tanis BC, et al. The RATIO study: oral contraceptives and the risk of peripheral arterial disease in young women. *J Thromb Haemost*. 2003;1(3):439-444. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00079.x
40. Ben-Ami S, Oron G, Ben-Haroush A, Blickstein D, Hod M, Bar J. Primary atherothrombotic occlusive vascular events in premenopausal women with history of adverse pregnancy outcome. *Thromb Res*. 2010;125(2):124-127. doi:10.1016/j.thromres.2009.05.017
41. Weissgerber TL, Turner ST, Bailey KR, et al. Hypertension in pregnancy is a risk factor for peripheral arterial disease decades after pregnancy. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):212-216. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.012
42. Vogel B, Acevedo M, Appelman Y, et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385-2438. doi:10.1016/S0140-6736(21)00684-X
43. Backholer K, Peters SAE, Bots SH, Peeters A, Huxley RR, Woodward M. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71(6):550-557. doi:10.1136/jech-2016-207890
44. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK. Sex/gender differences in cardiovascular disease prevention: what a difference a decade makes. *Circulation*. 2011;124(19):2145-2154. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968792
45. Kröger K, Stang A, Kondratieva J, et al. Prevalence of peripheral arterial disease - results of the Heinz Nixdorf recall study. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(4):279-285. doi:10.1007/s10654-006-0015-9
46. Collins TC, Slovut DP, Newton R Jr, et al. Ideal cardiovascular health and peripheral artery disease in African Americans: Results from the Jackson Heart Study. *Prev Med Rep*. 2017;7:20-25. doi:10.1016/j.pmedr.2017.05.005
47. Serra R, Abramo A, Ielapi N, Procopio S, Marino P. Environmental Pollution and Peripheral Artery Disease. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:2181-2190. doi:10.2147/RMHP.S307150
48. Ward-Caviness CK, Kraus WE, Blach C, et al. Associations Between Residential Proximity to Traffic and Vascular Disease in a Cardiac Catheterization Cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(1):275-282. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310003
49. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women. *J Nutr*. 2007;137(4):992-998. doi:10.1093/jn/137.4.992

Received – 15.01.2025, accepted for publication – 27.02.2025

**Corresponding author:** Igor Spinei, e-mail: igor41spinei41@gmail.com

**Conflict of interest Statement:** The authors report no conflicts of interest in this work.

**Funding Statement:** The authors report no financial support.

**Citation:** Spinei I, Lubaș D-A, Casian D. Conventional and non-conventional risk factors for peripheral arterial disease in women. *Arta Medica*. 2025;94(1):25-30.



DOI: 10.5281/zenodo.15880504

UDC: 616.12-008.46-085

# EVALUAREA EFICACITĂȚII TERAPIEI CU INHIBITORI SGLT2 LA PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE PĂSTRATĂ

## EVALUATION OF THE EFFICACY OF SGLT2 INHIBITOR THERAPY IN PATIENTS WITH HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

**Tatiana Cotonet**<sup>1,2</sup>, cercetător științific stagiar, medic rezident cardiolog, **Irina Cabac-Pogorevici**<sup>1,2</sup>, dr. șt. med., conf. univ.

<sup>1</sup> *Disciplina de Cardiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova*

<sup>2</sup> *Laboratorul de Cardiologie, Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate, Chișinău, Republica Moldova*

### Rezumat

**Objective.** Acest review literar își propune evaluarea eficacității clinice și fiziopatologice a inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză tip 2 (SGLT2) la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP), având în vedere lipsa terapiei cu impact dovedit asupra prognosticului acestei categorii.

**Metode.** S-a realizat o analiză a surselor de literatură incluse în bazele de date PubMed, Google Scholar, HINARI, incluzând trialuri clinice majore randomizate (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE), metaanalize relevante, mecanisme fiziopatologice și recomandările actuale ale ghidurilor internaționale (ACC/AHA/HFSA și ESC) privind insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Căutarea a fost efectuată utilizând cuvintele cheie: "SGLT2 inhibitors", "heart failure with preserved ejection fraction", "empagliflozin", "dapagliflozin".

**Rezultate.** Studiile EMPEROR-Preserved și DELIVER au demonstrat că empagliflozin și dapagliflozin reduc semnificativ (cu aproximativ 20%) riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu ICFEP, efecte consistente indiferent de statusul diabetic și spectrul fracției de ejeție peste 40%. Studiul PRESERVED-HF a confirmat îmbunătățirea calității vieții și a capacității funcționale sub tratament cu dapagliflozin. Metaanalizele au consolidat aceste rezultate, evidențiind o reducere consistentă a evenimentelor clinice și beneficii renale suplimentare. Profilul de siguranță s-a dovedit favorabil, cu riscuri minime și gestionabile ale efectelor adverse (infecții genitourinare minore, hipotensiune tranzitorie).

**Concluzii.** Inhibitorii SGLT2 reprezintă prima clasă de medicamente cu dovezi solide privind eficacitatea în tratamentul ICFEP, reducând riscul de internări repetate și ameliorând simptomele și funcționalitatea pacienților. Această clasă terapeutică a fost rapid adoptată de ghidurile internaționale, schimbând fundamental abordarea clinică a pacienților cu ICFEP. Implementarea largă a inhibitorilor SGLT2 este recomandată pentru toți pacienții eligibili, reflectând o schimbare majoră de paradigmă în managementul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată.

**Cuvinte cheie:** insuficiență cardiacă, iSGLT2, empagliflozin, dapagliflozin

### Summary

**Objectives.** This literature review aims to evaluate the clinical and pathophysiological efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), given the historical lack of therapies with proven prognostic benefit for this subgroup.

**Methods.** A comprehensive analysis of literature sources was conducted using databases such as PubMed, Google Scholar, and HINARI. The review included major randomized clinical trials (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE), relevant meta-analyses, pathophysiological mechanisms, and current recommendations from international guidelines (ACC/AHA/HFSA and ESC), regarding heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The search was performed using the following keywords: "SGLT2 inhibitors", "heart failure with preserved ejection fraction", "empagliflozin", "dapagliflozin".

**Results.** The EMPEROR-Preserved and DELIVER studies demonstrated that empagliflozin and dapagliflozin significantly reduce (by approximately 20%) the risk of hospitalization for heart failure in HFpEF patients, with consistent effects regardless of diabetic status and across the ejection fraction spectrum above 40%. The PRESERVED-HF trial confirmed improvements in quality of life and functional capacity with dapagliflozin. Meta-analyses reinforced these findings, showing consistent reductions in clinical events and additional renal benefits. The safety profile proved favorable, with minimal and manageable adverse effects (minor genitourinary infections, transient hypotension).

**Conclusions.** SGLT2 inhibitors represent the first class of medications with robust evidence of efficacy in the treatment of HFpEF, reducing recurrent hospitalizations and improving patients' symptoms and functionality. This therapeutic class has been rapidly adopted into international guidelines, fundamentally changing the clinical approach to HFpEF patients. Broad implementation of SGLT2 inhibitors is recommended for all eligible patients, reflecting a major paradigm shift in the management of heart failure with preserved ejection fraction.

**Keywords:** heart failure, SGLT2 inhibitors, empagliflozin, dapagliflozin

## Introducere

Insuficiența cardiacă (IC) cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP) se caracterizează prin semne și simptome de insuficiență cardiacă la pacienți cu fracție de ejeție a ventriculului stâng păstrată sau moderat redusă ( $\geq 50\%$ ). Aceasta reprezintă peste jumătate din totalul cazurilor de insuficiență cardiacă și are o prevalență în creștere, pe fondul îmbătrânirii populației și al multiplelor comorbidități asociate [1]. Studii epidemiologice au arătat că până la 50% dintre pacienții cu sindrom clinic de insuficiență cardiacă prezintă ICFEP [2]. Profilul tipic al pacientului cu ICFEP este diferit de cel al insuficienței cardiace cu fracție redusă (ICFER): pacienții vârstnici, de sex feminin și cu numeroase comorbidități precum hipertensiune arterială, fibrilație atrială, diabet zaharat, boală pulmonară cronică, boală renală cronică și anemie. Povara bolii este semnificativă – ICFEP determină peste jumătate din spitalizările pentru insuficiență cardiacă și are o mortalitate la 5 ani comparabilă cu ICFER (în jur de 75%) [2]. Cu toate acestea, spre deosebire de ICFER, în ICFEP nu au existat, până de curând, tratamente care să reducă în mod clar morbiditatea și mortalitatea; terapia a fost axată în principal pe controlul simptomelor și pe gestionarea comorbidităților [1, 3, 4].

Diabetul zaharat de tip 2 (DZ tip 2) are o legătură strânsă cu ICFEP. Aproximativ 30-45% dintre pacienții cu ICFEP suferă concomitent de DZ tip 2, iar prezența diabetului este asociată cu prognostic mai rezervat [5]. Studiile au indicat că diabetul crește riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă de 2-5 ori (în special riscul de ICFEP), iar în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, diabetul este un predictor independent de mortalitate și spitalizare, având un impact relativ chiar mai mare în ICFEP decât în ICFER [6]. Mecanismele prin care DZ tip 2 favorizează ICFEP includ disfuncție metabolică miocardică (gluco-lipotoxicitate), acumulare de produse finale de glicare avansată (AGEs) cu fibroză interstițială, inflamație sistemică și afectarea microcirculației coronariene. Astfel, pacienții cu ICFEP și diabet prezintă o nevoie terapeutică deosebit de mare, rezultatele clinice fiind mai nefavorabile [6-8].

Anterior, managementul ICFEP nu dispunea de terapii farmacologice cu beneficii dovedite asupra prognosticului. Multe studii randomizate au eșuat să arate reducerea semnificativă a mortalității sau spitalizărilor în ICFEP, în contrast cu ICFER. De exemplu, studii anterioare cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină (PEP-CHF – perindopril, CHARM-Preserved – candesartan, I-PRESERVE – irbesartan), antialdosteronice (TOPCAT – spironolactonă) sau cu sacubitril/valsartan (PARAGON-HF) nu au atins obiective primare pozitive [7, 9-13]. În schimb, pentru ICFER, există multiple terapii cu beneficii demonstrate (inhibitori ai enzimelor de conversie a angiotensinei (IECA), beta-blocante, antagoniști de receptori mineralocorticoizi (ARM), inhibitor de neprilizină combinat cu un blocant al receptorilor angiotensinei (ARNI), etc). Această neconcordanță evidențiază nevoia critică de noi opțiuni terapeutice pentru ICFEP [6, 8].

Inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză (iSGLT2) au apărut inițial ca agenți antidiabetici orali, însă studiile

cardiovasculare privind pacienți cu DZ tip 2 au relevat beneficii neașteptate asupra insuficienței cardiace [7, 8]. Primele studii clinice majore (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, etc.) au demonstrat în mod consistent că inhibitorii SGLT2 reduc riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă la pacienții cu DZ tip 2 cu risc cardiovascular, concomitent cu încetinirea progresiei bolii renale [14-16]. Aceste efecte benefice au fost observate rapid după inițierea tratamentului și au fost independente de controlul glicemic, sugerând mecanisme de protecție cardiovasculare dincolo de scăderea glucozei. În urma acestor rezultate, ghidurile au recomandat introducerea inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu DZ tip 2 și boală cardiovasculară aterosclerotică sau cu risc înalt, ca medicație de primă linie alături de metformină [17].

Observarea beneficiilor în insuficiența cardiacă a condus la testarea inhibitorilor SGLT2 direct la pacienții cu insuficiență cardiacă, chiar și fără DZ tip 2 [8]. În 2019-2020, două studii clinice cheie de fază III – DAPA-HF (dapagliflozin) și EMPEROR-Reduced (empagliflozin) – au arătat că adăugarea unui iSGLT2 la tratamentul standard al pacienților cu ICFER reduce semnificativ riscul de deces cardiovascular și spitalizare pentru insuficiență cardiacă, atât la diabetici, cât și la non-diabetici cu ICFER [18, 19]. Aceste constatări au introdus inhibitorii SGLT2 ca a patra componentă terapeutică în ICFER, alături de blocantele sistemului renină-angiotensină, beta-blocantele și antagoniștii ai receptorilor de aldosteron. În acest context favorabil, comunitatea științifică a ridicat întrebarea dacă inhibitorii SGLT2 pot oferi beneficii similare și pacienților cu ICFEP – o categorie până acum fără terapie eficientă [4-6, 8]. În continuare, vom prezenta rațiunea utilizării acestor agenți în ICFEP, mecanismele de acțiune, precum și dovezile clinice disponibile din studiile clinice majore (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF etc), metaanalize și recomandările actuale, evidențiind totodată profilul de siguranță și limitările dovezilor.

## Material și metode

A fost realizată o revizuire sistematică și detaliată a literaturii relevante publicate în perioada 2003-2024, pentru a evalua eficacitatea clinică și fiziopatologică a inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată (ICFEP). Căutarea a fost efectuată în bazele de date internaționale PubMed, Google Scholar și HINARI, utilizând cuvintele cheie: "SGLT2 inhibitors", "heart failure with preserved ejection fraction", "empagliflozin" și "dapagliflozin".

Au fost incluse în analiză următoarele tipuri de surse:

- Trialuri clinice majore randomizate, controlate placebo (EMPEROR-Preserved, DELIVER, PRESERVED-HF, SOLOIST-WHF, EMPULSE);
- Metaanalize și analize combinate relevante, care au evaluat datele cumulate privind eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea inhibitorilor SGLT2 în ICFEP;
- Studii care explică mecanismele fiziopatologice ale insuficienței cardiace și efectele pleiotrope ale inhibitorilor SGLT2;

- Recomandările actualizate din ghidurile internaționale recente privind managementul insuficienței cardiace (ACC/AHA/HFSA 2022 și ESC 2021/2023).

Criteriile de includere au fost relevanța față de obiectivele studiului, calitatea metodologică și impactul asupra recomandărilor clinice actuale. Au fost excluse articolele neindexate, opiniile nefundamentate și sursele duplicate. În total, au fost selectate și analizate 47 de articole relevante, conform criteriilor de mai sus, cu accent pe datele recente și robuste (ultimii 5 ani).

### Rezultate

Analiza literaturii disponibile a relevat că inhibitorii SGLT2 sunt eficienți în reducerea evenimentelor clinice majore la pacienții cu ICPEP. Studiile majore (EMPEROR-Preserved și DELIVER) au demonstrat în mod consistent o scădere semnificativă (~20%) a riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, beneficiile fiind similare indiferent de statutul diabetic și constante pe întreg spectru al fracției de ejeție  $\geq 40\%$ . De asemenea, aceste medicamente au fost asociate cu o îmbunătățire semnificativă a calității vieții și a capacității funcționale (confirmate prin scorul KCCQ-CSS și testul de mers de 6 minute). Metaanalizele au confirmat aceste efecte, oferind dovezi suplimentare asupra consistenței beneficiilor cardiovasculare și renale. Profilul de siguranță raportat în literatura analizată a fost foarte bun, inhibitorii SGLT2 fiind bine tolerați, cu efecte adverse minore și gestionabile, cum ar fi infecțiile genito-urinare ușoare sau hipotensiunea tranzitorie.

### Fiziopatologia insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată (ICPEP)

ICPEP reprezintă un sindrom clinic heterogen caracterizat prin disfuncție diastolică – incapacitatea ventriculului stâng de a se relaxa și umple adecvat, în ciuda unei fracții de ejeție sistolice păstrate. Aceasta conduce la creșterea presiunii telediastolice, congestie pulmonară și sistemică, manifestate prin dispnee de efort și edeme [1]. La nivel structural, ICPEP se asociază cu hipertrofie concentrică ventriculară stângă și remodelare fibrotică, ce determină rigiditate miocardică crescută, în contextul unei relaxări lente și a unui cuplaj ventriculo-arterial alterat [1, 20]. Rigiditatea vasculară, în special a aortei, este frecventă și corelată cu hipertensiunea, vârsta avansată și diabetul zaharat.

Mecanismele fiziopatologice sunt puternic influențate de comorbidități metabolice. Inflamația cronică de grad scăzut, indusă de citokine proinflamatorii, reduce biodisponibilitatea oxidului nitric și semnalizarea GMPc, favorizând fibrozarea și hipertrofia cardiacă. Diabetul zaharat tip 2 contribuie prin acumularea de produse finale de glicare (AGEs - advanced glycation end-products (produse finale de glicare avansată), insulinorezistență și stres oxidativ, generând fibroză interstițială și disfuncție endotelială [21]. Obezitatea agravează inflamația și sarcina volumetrică asupra unui ventricul rigid [22].

ICPEP este frecvent asociată cu fibrilație atrială, disfuncție atrială stângă și incompetență cronotropă, care limitează adaptarea la efort. În plus, interacțiunea cardio-renală joacă

un rol major: disfuncția diastolică și congestia sistemică reduc filtrarea glomerulară, perpetuând retenția de volum și activarea neurohormonală (sistemul renină-angiotensină-aldosteron, sistemul nervos simpatic), într-un cerc vicios ce accelerează remodelarea cardiacă și deteriorarea renală [1].

Această complexitate fiziopatologică explică eșecul terapiei unidirecționale. Astfel, abordările moderne vizează mecanisme multiple – remodelarea, inflamația, funcția renală și statusul metabolic. În acest context, inhibitorii SGLT2 reprezintă o strategie promițătoare prin acțiunea lor multifactorială asupra parametrilor hemodinamici, metabolici, inflamatori și renali [4, 5].

### Justificarea utilizării inhibitorilor SGLT2 în ICPEP (mecanisme de acțiune)

Inhibitorii SGLT2 acționează prin blocarea cotransportului sodiu-glucoză de tip 2 la nivelul tubului contort proximal renal, reducând reabsorbția glucozei și a sodiului din filtratul glomerular [5, 21]. Consecința imediată este glicozuria și diureza osmotică, cu pierdere calorică (glucoză) și reducerea volumului intravascular. Acest mecanism primar explică eficacitatea lor ca antidiabetice orale (scăderea HbA1c cu aproximativ 0,6–0,8% și reducerea greutateii cu 2-3 kg în medie [5, 6]. Însă beneficiile cardiovasculare observate cu iSGLT2 depășesc cu mult ceea ce s-ar atribui doar îmbunătățirii glicemiei sau efectului diuretic modest, mai ales că efectele apar rapid (în primele săptămâni de tratament) și au fost documentate și la pacienți fără diabet [4, 6, 18]. Acest fapt sugerează un întreg spectru de efecte pleiotrope extra-glicemice responsabile de protecția cardio-renală [4, 6, 20].

Principalele mecanisme prin care inhibitorii SGLT2 pot ameliora insuficiența cardiacă (inclusiv ICPEP) includ:

**Efecte hemodinamice (diuretic-natriuretice):** Prin inhibarea cotransportului iSGLT2, aceste medicamente provoacă diureză osmotică și natriureză. Rezultă scăderea volumului intravascular și reducerea volumului telediastolic ventricular, ceea ce atenuează congestia pulmonară și edemele periferice. S-a observat și o scădere modestă a tensiunii arteriale (în medie 3-5 mmHg) și a rigidității arteriale, îmbunătățind rezistența vasculară periferică și funcția ventriculară. Reducerea volumului plasmatic duce la creșterea hematocritului (concentrarea elementelor figurate) cu 2-4%, un efect consecvent în studiile clinice. Un hematocrit mai mare înseamnă capacitate de transport a oxigenului crescută, ameliorând oxigenarea tisulară și înlăturând parțial deficitul de aport O<sub>2</sub> la organe (inimă, mușchi). În plus, inhibitorii SGLT2 par să restabilească feedback-ul tubuloglomerular în rinichi: natriureza crescută duce la livrarea unui conținut mai mare de Na<sup>+</sup> la aparatul juxtaglomerular, care prin macula densa semnalează vasoconstricția arteriolelor aferente, reducând hiperfiltrarea glomerulară [23]. Acest efect protejează filtrele renale pe termen lung și reduce stresul hemodinamic asupra cordului (scăzând volumul de revenire venoasă și congestia). Concomitent, s-a evidențiat creșterea producției endogene de eritropoietină la nivel renal, stimulând eritropoeza – mecanism ce explică parțial creșterea hematocritului.

**Efecte metabolice:** Inhibitorii SGLT2 induc un statut metabolic similar postului alimentar. Pierderea de glucoză și calorii prin urină determină mobilizarea depozitelor de grăsime (scăderea masei grase viscerale) și creșterea oxidării lipidice. Se observă o creștere ușoară a corpurilor cetonice circulante, în special beta-hidroxibutirat. Cetonemia moderată este considerată benefică, deoarece cetonele reprezintă un substrat energetic preferențial pentru miocardul suferind: sunt oxidate mai eficient decât acizii grași liberi, furnizând ATP cu consum mai mic de oxigen. Astfel, se presupune că SGLT2 re-energizează miocardul afectat prin schimbarea carburantului către cetone ("shift metabolic cetogen") [24]. De asemenea, se ameliorează profilul metabolic general: scădere ponderală, reducerea ușoară a glicemiei și insulinoresistenței, scăderea acidului uric seric și îmbunătățirea profilului lipidic (scădere ușoară a trigliceridelor și creștere HDL-colesterol) [4-6, 21]. Reducerea uricemiei este relevantă deoarece hiperuricemia se asociază cu hipertensiune și disfuncție endotelială; iSGLT2 favorizează eliminarea uraților la nivel renal odată cu glucoza [5, 21, 22].

**Efecte pe miocard (directe):** Deși iSGLT2 nu este exprimat în cardiomiocite, tot mai multe dovezi indică efecte benefice asupra celulelor cardiace. Unul dintre mecanismele propuse este inhibarea transportatorului sodiu-hidrogen de tip 1 (NHE-1) în cardiomiocite de către iSGLT2. NHE-1 este responsabil de extruziunea protonilor din celulă în schimbul  $\text{Na}^+$ ; suprastimularea sa (cum se întâmplă în insuficiența cardiacă) duce la acumulare de  $\text{Na}$  intracelular, care secundar crește calciul intracelular prin schimbătorul  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ . Rezultă supraîncărcare de  $\text{Ca}^{2+}$ , rigidizând cardiomiocitele și contribuind la disfuncția diastolică. Inhibitorii SGLT2, independent de acțiunea renală, par să reducă această încărcare de sodiu și calciu intracelulară patologică, îmbunătățind relaxarea miocardului [25].

În concordanță, studii preclinice au arătat că empagliflozina reduce stresul oxidativ și inflamația la nivelul cardiomiocitelor izolate de IC-FEP și îmbunătățește relaxarea vaselor coronariene (vasodilație endotelio-dependentă), ceea ce poate diminua rigiditatea camerelor cardiace și crește perfuzia miocardică. De asemenea, empagliflozina în unele studii clinice a ameliorat parametri ai funcției diastolice fără a modifica semnificativ nivelul de fibroză, sugerând un efect predominant pe proprietățile active ale miocardului (relaxare activă) mai degrabă decât pe remodelare structurală fibrotică [4-6, 25]. Totuși, unele date indică și scăderea markerilor de fibroză miocardică sub tratament iSGLT2, probabil secundar reducerii stimulilor profibrotici (inflamație, angiotensină II, AGEs).

**Efecte anti-inflamatorii și antioxidante:** Inhibitorii SGLT2 exercită acțiuni de modulare imună și reducere a stresului oxidativ. S-a documentat scăderea nivelurilor circulante de citokine proinflamatorii (TNF- $\alpha$ , IL-6) și a stresului oxidativ sistemic la pacienții tratați, independent de controlul glicemic [23, 26]. La nivelul cordului, aceste efecte se traduc prin reducerea inflamației locale în miocard și a disfuncției endoteliale microvasculare. Un studiu efectuat pe cardiomiocite prelevate de la pacienți cu IC-FEP a arătat

că expunerea la empagliflozin scade semnificativ stresul oxidativ intracelular și expresia citokinelor proinflamatorii, ceea ce s-a corelat cu îmbunătățirea proprietăților de relaxare ale celulelor [15]. Reducerea inflamației poate atenua cascada patogenă descrisă în IC-FEP (disfuncție endotelială → fibroză miocardică) [1, 20, 22]. În plus, prin scăderea glucotoxicității, iSGLT2 pot reduce formarea de AGEs și activarea căilor oxidative asociate hiperglicemiei cronice [4, 5, 25, 26].

**Efecte reno-protectoare:** Având în vedere suprapunerea frecventă a disfuncției renale la pacienții cu IC-FEP, protecția renală conferită de SGLT2 contribuie indirect la ameliorarea insuficienței cardiace. Inhibitorii SGLT2 scad presiunea intraglomerulară (datorită restaurării feedback-ului tubuloglomerular menționat, cu vasoconstricție a arteriolei aferente) și reduc albuminuria. Studiile clinice au arătat încetinirea declinului ratei de filtrare glomerulară (RFG) la administrarea de iSGLT2, cu 30-50%, și reducerea riscului de insuficiență renală terminală, necesitând dializă, la pacienții cu boală renală diabetică și nediabetică [23, 27]. În IC, încetinirea deteriorării funcției renale menține eficacitatea tratamentelor diuretice și evită acumularea de toxine uremice care pot agrava miocardul [1, 20, 21]. Mai mult, reducerea volumului circulant și a congestiei venoase renale cu iSGLT2 îmbunătățește perfuzia renală și poate rupe cercul vicios al sindromului cardio-renal [4, 23, 27]. Consecința finală este stabilizarea funcției renale și, implicit, reducerea spitalizărilor pentru decompensări cardiorenale [4, 21, 27].

**Efecte asupra sistemului nervos simpatic:** Un mecanism emergent propus sugerează că iSGLT2 ar avea și efect de simpato-inhibiție. O ipoteză este că prin reducerea reabsorbției tubulare de sodiu și scăderea volumului, s-ar diminua stimularea reflexă a sistemului nervos simpatic [28]. De asemenea, normalizarea semnalizării la nivelul glomerului ar putea trimite mai puține semnale de activare simpatică (dat fiind că hipoperfuzia maculei dense crește tonusul simpatic renal).

Spre deosebire de alte clase antidiabetice (de ex. inhibitorii DPP-4) care scad glicemia dar nu au arătat beneficii cardiovasculare notabile, inhibitorii SGLT2 s-au evidențiat tocmai prin aceste efecte, extrapolând dincolo de controlul glicemic. Faptul că beneficiile clinice apar rapid și sunt prezente și la pacienți nediabetici confirmă că mecanismele enumerate mai sus joacă un rol major [23-28]. Astfel, rațiunea de a utiliza iSGLT2 în IC-FEP este puternic susținută de capacitatea lor de a ataca simultan mai multe verigi patologice: reduc supraîncărcarea de volum și presiune, îmbunătățesc relaxarea diastolică, scad rigiditatea vasculară, scad inflamația și stresul oxidativ miocardic, „recalibrează” metabolismul cardiac și protejează rinichii. Acest profil multimodal este deosebit de atrăgător într-o boală complexă ca IC-FEP, unde un tratament eficient trebuie să abordeze atât inima, cât și factorii extracardiaci (rinichi, metabolism, vase). Nu în ultimul rând, experiența clinică în IC-FEP a demonstrat deja că inhibitorii SGLT2 pot reduce semnificativ evenimentele de insuficiență cardiacă, ceea ce a încurajat evaluarea lor și în IC-FEP [4-8].

Tabelul 1

Principalele trialuri clinice cu inhibitori SGLT2 la pacienți cu ICFEP (fracție de ejeție moderat redusă sau păstrată)

| Studiu (an)                     | Populație ICFEP                                                           | Intervenție (durată)                          | Rezultat primar (compus CV)                                                                                                                                                                                      | Observații cheie                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EMPEROR-Preserved</b> (2021) | N=5.988, FE >40%, NYHA II–III, ~50% diabetici                             | Empagliflozin 10 mg vs placebo (med. 26 luni) | ↓ Risc relativ cu 21% al decesului CV sau spitalizării pentru IC (13.8% vs 17.1% pacienți); beneficii observate indiferent de DZ tip 2                                                                           | Reducere determinată în principal de ↓ 29% a spitalizărilor pentru IC; nici o scădere semnificativă a mortalității CV; profil de siguranță similar placebo (fără creșteri ale hipotensiunii, injurii renale, etc.)                                                                                                         |
| <b>DELIVER</b> (2022)           | N=6.263, FE >40% (34% FE 41–49%, restul ≥50%), NYHA II–III, 45% diabetici | Dapagliflozin 10 mg vs placebo (med. 28 luni) | ↓ Risc relativ cu 18% al agravării IC sau decesului CV (16.4% vs 19.5% pacienți); spitalizare IC/urgentă: mortalitate CV nesemnificativ ↓ (7.4% vs 8.3%, )                                                       | Eficacitate constantă pe subgrupuri: beneficii similare la pacienți cu și fără DZ, și în toate categoriile de FE ≤49%, 50–59% și ≥60% (fără heterogenitate). Nici o diferență semnificativă în mortalitate totală. Toleranță bună: rate scăzute și egale de amputări (0,6% vs 0,8%) și hipoglicemii (0,2% vs 0,2%).        |
| <b>PRESERVED-HF</b> (2021)      | N=324, FE medie ~60%, ICFEP simptomatic (NYHA II–III), 40% diabetici      | Dapagliflozin 10 mg vs placebo (12 săpt.)     | <b>Parametri funcționali:</b> Îmbunătățire semnificativă a statusului de sănătate cardiac la 12 săpt. (KCCQ-CSS ↑ cu +5,8 puncte vs placebo, P=0,001); Creștere distanță la 6MWT: +20 metri vs placebo (P=0,007) | Primul studiu care demonstrează ameliorarea capacității funcționale și a calității vieții în ICFEP sub iSGLT2. Beneficiile au apărut rapid (3 luni) și consistent la subgrupuri (atât cu, cât și fără DZ tip 2; atât FE 45–60%, cât și >60%). Profil de siguranță bun pe termen scurt, fără diferențe notabile vs placebo. |

**Notă:** KCCQ-CSS = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (scor de evaluare a simptomelor și funcției fizice în IC); 6MWT = testul de mers 6 minute; NYHA = clasa New York Heart Association (II–III – majoritatea pacienților aveau simptome ușoare sau moderate); DZ = diabet zaharat; CV = cardiovascular; IC = insuficiență cardiacă; FE = fracția de ejeție a ventriculului stâng.

### Sinteza studiilor clinice relevante în ICFEP (iSGLT2)

În ultimii ani, au fost realizate mai multe studii clinice randomizate pentru a evalua efectul inhibitorilor SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată sau ușor redusă. Dintre acestea, cele mai importante sunt **EMPEROR-Preserved** (empagliflozin), **DELIVER** (dapagliflozin) – ambele studii de mare amploare axate pe rezultate clinice și studii de dimensiuni mai mici axate pe parametri funcționali, cum este **PRESERVED-HR** [18, 29, 30]. De asemenea, rezultatele meta-analizelor și ale unor studii ne oferă o imagine mai integrată a eficacității. Tabelul 1 sintetizează caracteristicile și rezultatele principalelor studii clinice privind iSGLT2 în ICFEP.

Două studii clinice majore – **EMPEROR-Preserved** și **DELIVER**, fiecare cu ~6000 de pacienți – au confirmat eficiența inhibitorilor SGLT2 în ICFEP. **EMPEROR-Preserved** (2021) a fost primul studiu care a demonstrat o reducere semnificativă a riscului de spitalizare pentru IC sau deces cardiovascular la pacienți cu Fracția de ejeție (FE) >40%, tratați cu empagliflozin 10 mg, comparativ cu placebo [18]. Beneficiul observat a fost determinat în principal de reducerea spitalizărilor pentru decompensare cardiacă (scădere cu 29%), în timp ce mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea totală nu au fost semnificativ influențate.

Efectul protector s-a menținut independent de statusul diabetic, subliniind mecanismele pleiotrope ale clasei [4, 6, 18]. Analizele pe subgrupuri au sugerat eficiența de-a lungul întregului spectru de FE ≥40%, deși s-a observat o posibilă atenuare a efectului la pacienții cu FE aproape normală [29, 30]. În ceea ce privește profilul de siguranță, empagliflozina

a fost bine tolerată, cu o incidență a evenimentelor adverse similară cu placebo, fără toxicități emergente relevante [4, 18, 30].

Studiul **DELIVER** (2022) a consolidat dovezile privind eficiența inhibitorilor SGLT2 în ICFEP, testând dapagliflozin 10 mg la o populație largă cu FE >40%, inclusiv pacienți cu fracție moderat redusă (ICFmr) [29]. Rezultatele au arătat o reducere semnificativă cu 18% a riscului compozit de deces cardiovascular sau agravare a insuficienței cardiace, diferența fiind determinată în principal de scăderea spitalizărilor sau vizitelor urgente pentru decompensare, similar cu datele din **EMPEROR-Preserved** [31]. Mortalitatea cardiovasculară și cea totală nu au fost influențate semnificativ în mod individual, dar tendințele au fost concordante cu cele observate anterior.

Un aspect esențial al studiului a fost analiza detaliată pe subgrupuri, care nu a evidențiat nicio variație a eficacității în funcție de fracția de ejeție – beneficiul fiind menținut atât în ICFmr (41–49%), cât și în ICFEP cu FE ≥60% [29–31]. De asemenea, eficiența tratamentului a fost constantă indiferent de statusul glicemic, confirmând efectul benefic al clasei iSGLT2 și la pacienții non-diabetici [4, 6, 18].

Profilul de siguranță a fost foarte favorabil: evenimentele adverse grave, cum ar fi amputările sau hipoglicemia severă, au fost rare și comparabile cu placebo [18, 29, 30]. Deși infecțiile genito-urinare nu au fost detaliate extensiv, datele anterioare sugerează o incidență redusă și gestionabilă, în special la femeile cu diabet..

În ansamblu, **DELIVER** a demonstrat că dapagliflozina oferă beneficii similare cu cele observate pentru

empagliflozină, întărind conceptul unui efect de clasă și extinzând indicația iSGLT2 la întreaga populație cu insuficiență cardiacă și FE >40% [18, 29, 31].

Studiul PRESERVED-HF (2021) a adus o contribuție importantă la înțelegerea beneficiilor iSGLT2 în ICPEP, concentrându-se nu pe evenimentele clinice majore, ci pe parametri de stare de sănătate și funcționalitate, aspecte esențiale în viața cotidiană a pacienților. Într-un lot de 324 de pacienți cu ICPEP simptomatică (NYHA clasa II–III, FE medie de ~60%), administrarea de dapagliflozin 10 mg timp de 12 săptămâni a fost comparată cu placebo într-un design randomizat, dublu-orb [30].

Rezultatele au arătat o ameliorare semnificativă a scorului KCCQ-CSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire – Clinical Summary Score*), cu o creștere medie de +5,8 puncte față de placebo – un prag considerat clinic relevant, indicând îmbunătățirea percepută de pacient a simptomelor și a capacității fizice [8, 29, 30]. În paralel, s-a înregistrat o creștere a distanței parcurse la testul de mers 6 minute (6MWT), cu +20,1 metri față de placebo, sugerând o îmbunătățire obiectivă a capacității de efort [8, 30].

Aceste efecte pozitive s-au manifestat rapid (după 3 luni) și au fost constante în subgrupurile analizate, indiferent de valoarea fracției de ejeție (FE <60% vs ≥60%) sau de prezența diabetului zaharat, consolidând ideea că beneficiile iSGLT2 în ICPEP nu sunt limitate la un anumit fenotip metabolic sau funcțional. Spre deosebire de EMPEROR-Preserved și DELIVER, axate pe reducerea spitalizărilor și a mortalității, PRESERVED-HF demonstrează că dapagliflozina îmbunătățește și parametrii subiectivi și obiectivi ai calității vieții, adresând direct componenta funcțională a sindromului ICPEP, frecvent neglijată în studiile clinice [32].

În ceea ce privește profilul de siguranță, dapagliflozina a fost foarte bine tolerată, cu o rată de întrerupere a tratamentului similară cu placebo și fără semnale noi de toxicitate [18, 29, 30]. Aceste rezultate susțin utilizarea dapagliflozinei nu doar ca agent cu efecte favorabile prognostice, ci și ca intervenție simptomatică eficientă, cu potențial de a îmbunătăți activitatea fizică zilnică și starea generală a pacienților cu ICPEP [8, 18, 29, 30].

Pe lângă aceste studii, merită menționate studii care, deși nu s-au axat exclusiv pe ICPEP cronic, aduc informații relevante:

Studiul SOLOIST-WHF (2020) a investigat sotagliflozin, un inhibitor dual SGLT1/2, la pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută, inclusiv cei cu fracție de ejeție păstrată (~20% din total). Rezultatul compozit (deces cardiovascular, spitalizare sau vizită urgentă pentru IC) a fost semnificativ redus, iar analiza subgrupului cu ICPEP a indicat un beneficiu comparabil. Deși studiul a fost întrerupt prematur și a avut o durată mediană scurtă de urmărire (~9 luni), rezultatele sugerează că inițierea timpurie a unui inhibitor SGLT2 în faza acută a IC este posibilă și eficientă, inclusiv în ICPEP [33].

Această ipoteză a fost susținută și de studiul EMPULSE (2022), care a demonstrat că inițierea empagliflozinei în spital, la pacienți cu IC acută indiferent de FE (~45% cu FE >40%), a îmbunătățit rezultatele clinice la 90 de zile față de

placebo [34]. Astfel, utilizarea inhibitorilor SGLT2 poate începe în siguranță încă din perioada de spitalizare, odată cu stabilizarea hemodinamică, fără a aștepta externarea.

În ansamblu, studiile clinice randomizate validează utilizarea inhibitorilor SGLT2 ca primă clasă de medicamente cu eficacitate dovedită în ICPEP. Trialurile EMPEROR-Preserved și DELIVER au arătat o reducere consistentă a riscului de spitalizare pentru IC (~20%), cu un efect neutru asupra mortalității, dar robust din punct de vedere simptomatic și funcțional (confirmat de PRESERVED-HF) [32]. Eficiența s-a menținut pe întreg spectrul de FE >40% și independent de statusul diabetic, ceea ce susține aplicabilitatea largă a acestei clase în toate formele de insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție neredusă.

Prin urmare, inhibitorii SGLT2 reprezintă un progres terapeutic major în ICPEP, aducând pentru prima dată beneficii clinice clare într-o zonă în care alte clase de medicamente nu au reușit să demonstreze eficacitate convingătoare [4, 29–34].

### Eficacitatea inhibitorilor SGLT2: meta-analize și dovezi

Pentru a înțelege imaginea de ansamblu a beneficiilor inhibitorilor SGLT2 în insuficiența cardiacă, inclusiv ICPEP, sunt utile analizele combinate ale studiilor [32]. Acestea pot crește puterea statistică pentru a detecta efecte mai subtile (cum ar fi influența asupra mortalității) și pentru a verifica consistența beneficiilor în diverse subgrupuri [32, 33]. De asemenea, metaanalizele permit integrarea datelor din studiile axate pe ICPEP cu cele din IC, având în vedere continuitatea efectelor de-a lungul spectrului FE [31, 32].

O meta-analiză publicată la finele anului 2020 a inclus 7 trialuri randomizate, totalizând de circa 16.820 pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu iSGLT2 vs placebo [35]. Această analiză, realizată înainte de raportarea EMPEROR-Preserved, a arătat deja reducerea semnificativă a principalelor evenimente de insuficiență cardiacă în populația globală de IC: SGLT2 au scăzut riscul compozit de primă spitalizare pentru IC sau deces cardiovascular (CV) cu 23% riscul de spitalizare pentru IC cu 29% și chiar mortalitatea cardiovasculară cu 13% [32, 35]. Beneficiile erau consistente indiferent de prezența diabetului. Cu alte cuvinte, încă din 2020 existau indicii agregate că iSGLT2 ar putea aduce beneficii și în ICPEP, deși dovezile erau indirecte [4,18].

Ulterior, odată cu publicarea rezultatelor EMPEROR-Preserved și DELIVER în 2021–2022, s-au efectuat mai multe analize combinate țintite pe ICPEP. Una dintre cele mai importante este analiza de meta-regresie a efectului în funcție de fracția de ejeție. Datele sugerează că nu există o pierdere semnificativă a eficacității iSGLT2 la valorile înalte ale FE. De exemplu, combinând datele din EMPEROR-Preserved (empagliflozin) și DELIVER (dapagliflozin), se obține o populație de circa 12.000 pacienți cu FE >40%, la care inhibitorii SGLT2 au redus riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă într-un mod consistent (reducere relativă de 20%) pe tot intervalul FE [31]. Astfel, inhibitorii SGLT2 par să beneficieze pacienții cu insuficiență cardiacă

indiferent de fracția de ejeție, susținând conceptul că ICfEP și ICfER împărtășesc unele mecanisme tratabile comune [6, 8].

Metaanalizele confirmă totodată avantajele renoprotectoare ale iSGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă. O analiză agregată a DAPA-HF și DELIVER a arătat că pacienții tratați cu dapagliflozin au avut o rată de declin a RFG semnificativ mai lentă față de placebo (diferență +0,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> per an) [36]. Aceasta confirmă că beneficiile observate în studiile dedicate bolii renale cronice (ex. DAPA-CKD) se extind și la populația cu insuficiență cardiacă. Îmbunătățirea sau stabilizarea funcției renale are consecințe importante: reduce progresia spre stadii avansate de nefropatie și asigură păstrarea eficacității altor medicamente (ex. permite continuarea terapiei cu diuretice, antialdosteronice etc. fără compromiterea rinichiului) [37].

În ansamblu, dovezile agregate întăresc concluziile individuale ale studiilor: inhibitorii SGLT2 îmbunătățesc semnificativ prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă (atât cu FE redusă, cât și păstrată) prin reducerea consistentă a evenimentelor de insuficiență cardiacă (spitalizări, episoade de agravare) [30, 32]. Efectul asupra mortalității generale pare favorabil (o reducere modestă dar reală la nivel de clasă), deși în ICfEP strict beneficiul de supraviețuire rămâne de cuantificat mai precis.

Un alt aspect pe care meta-analizele l-au evidențiat este lipsa oricăror penalități semnificative de siguranță – niciun semn în îngrijorător nu a apărut când s-au cumulat mii de pacienți tratați cu SGLT2, confirmând tolerabilitatea excelentă. Nu s-a observat creștere a riscului de hipotensiune severă, de hiperpotasemie sau de afectare renală acută comparativ cu placebo, contrar unor temeri teoretice. Dimpotrivă, beneficiile renale reduc riscul de injurie renală acută prin prevenirea congestiei renale și hiperfiltrării. Până și un posibil "efect advers" al clasei – scăderea ușoară inițială a RFG ("dip-ul" de RFG cu 3-5 ml/min la start) – a fost reinterpretată: analize detaliate au arătat că pacienții care prezintă această scădere tranzitorie la inițierea iSGLT2 au de fapt evenimente CV și renale mai bune, sugerând că scăderea este un semn al restabilirii auto-reglării glomerulare. Așadar, metaanalizele confirmă că inhibitorii SGLT2 reprezintă un progres real în tratamentul insuficienței cardiace în ansamblu și, în particular, aduc pentru prima dată dovadă de eficacitate într-o populație (ICfEP) unde multiple alte terapii au eșuat [11-13, 26, 30, 32, 36].

### **Tolerabilitate și riscuri asociate tratamentului cu iSGLT2**

Inhibitorii SGLT2 sunt în general bine tolerați și siguri la pacienții cu insuficiență cardiacă, inclusiv ICfEP, aspect confirmat de experiența clinică și de multiple studii de amploare. Profilul lor de siguranță a fost documentat extensiv, atât în studii dedicate diabetului, cât și în cele cardiologice și nefrologice. Cele mai frecvente reacții adverse sunt cele genitourinare, în special infecțiile micotice vulvovaginale la femei și balanitele la bărbați, care apar cu o incidență scăzută, în general ușor de tratat și rar motiv de întrerupere a terapiei [38]. Infecțiile de tract urinar pot fi ușor mai

frecvente, dar sunt de obicei joase, necomplicate și tratabile. Datorită efectului lor diuretic osmotic, pot apărea episoade de deshidratare sau hipotensiune ortostatică, în special la vârstnici sau pacienți tratați concomitent cu diuretice de ansă [39]. Acestea pot fi prevenite prin ajustarea atentă a medicației diuretice și menținerea unei hidratari adecvate.

Un efect biochimic asociat este creșterea modestă a corpurilor cetonice și a LDL-colesterolului, fără a se corela cu evenimente clinice adverse. Cetoacidoza diabetică euglicemică, deși foarte rară și aproape exclusiv la pacienții cu DZ tip 2 insulino-dependenți, reprezintă o urgență care necesită atenție specială în situații de stres metabolic. Important este faptul că acest risc nu se aplică pacienților fără diabet, cum sunt mulți dintre cei cu ICfEP. Alte semnale de siguranță, precum cel legat de amputațiile membrelor inferioare, ridicat inițial în studiul CANVAS cu canagliflozin, nu au fost confirmate de studiile ulterioare cu empagliflozin și dapagliflozin. În DELIVER, de exemplu, incidența amputațiilor a fost similară între grupurile tratate și placebo [29, 31, 36]. De asemenea, temerile legate de riscul de fracturi osoase sau dezechilibre minerale nu s-au confirmat în studiile EMPEROR-Preserved sau DECLARE [16, 18, 31].

Pe plan renal, inhibitorii SGLT2 sunt considerați nefroprotectori. Scăderea tranzitorie a ratei de filtrare glomerulară observată la inițiere reflectă o adaptare hemodinamică și nu o afectare renală propriu-zisă. La pacienții cu ICfEP, empagliflozin este utilizabil în siguranță până la RFG de 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, iar dapagliflozin până la 25–30 ml/min. Nu există dovezi de risc crescut de hiperpotasemie, ba chiar s-a observat o incidență ușor redusă a acesteia, ceea ce oferă un avantaj față de alte clase utilizate frecvent în IC [23, 26, 27].

În concluzie, inhibitorii SGLT2 se remarcă printr-un profil de siguranță favorabil în contextul insuficienței cardiace. Ei nu provoacă bradicardie, nu cresc semnificativ creatinina sau potasiul, nu sunt asociați cu tuse sau angioedem, iar efectul lor diuretic este blând și bine tolerat [24,35]. Se administrează oral, o dată pe zi, și pot fi combinați în siguranță cu toate celelalte clase terapeutice folosite în IC [32]. În studiile cu ICfEP, ratele de întrerupere din cauza efectelor adverse au fost similare cu placebo [30, 35]. Clinicienii trebuie doar să monitorizeze statusul volemic, să ajusteze eventual dozele de diuretic, să educe pacientul privind igiena și semnele precoce de infecții genitourinare, să urmărească glicemia în cazul diabeticilor și să încurajeze o hidratare adecvată [38, 39]. În sinteză, beneficiile clinice ale inhibitorilor SGLT2 în ICfEP se obțin fără penalizări majore de siguranță, ceea ce le conferă o poziție privilegiată în algoritmul terapeutic [32].

### **Implicații clinice și recomandări ale ghidurilor**

Descoperirea efectelor benefice ale inhibitorilor SGLT2 în ICfEP a marcat o schimbare majoră în practica clinică [4, 18]. După o perioadă îndelungată în care tratamentul era limitat la controlul simptomelor și al comorbidităților, această clasă terapeutică oferă pentru prima dată o intervenție cu impact asupra prognosticului: reducerea spitalizărilor și îmbunătățirea capacității funcționale [8, 30-32].

Această evoluție s-a reflectat rapid în ghidurile interna-

ționale. În 2022, ghidul ACC/AHA/HFSA a introdus pentru prima dată o recomandare specifică pentru ICfEP, acordând inhibitorilor SGLT2 o recomandare de clasă IIa (nivel de evidență B) pentru reducerea riscului de spitalizare și deces cardiovascular [40]. Astfel, SGLT2i sunt considerați o opțiune rezonabilă de tratament în ICfEP, în baza rezultatelor EMPEROR-Preserved și DELIVER [18, 29, 31, 36]. Prin comparație, alte terapii precum antagoniștii mineralocorticoizi (spironolactona) sau ARNI (sacubitril/valsartan) au primit recomandări de clasă IIb, reflectând un nivel mai scăzut de certitudine [40].

În Europa, ghidul ESC (2021) a fost publicat înainte de apariția studiului DELIVER și a oferit o recomandare de clasă I pentru SGLT2i doar în ICfEP [17]. Totuși, în urma noilor dovezi, un consens recent ACC (2023) recomandă administrarea unui inhibitor SGLT2 tuturor pacienților cu ICfEP, în absența contraindicațiilor [41]. Mai mult, eficiența demonstrată pe întreg spectrul fracției de ejeție (inclusiv în insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție moderat redusă și FE  $\geq 60\%$ ) susține ideea că delimitarea terapeutică strictă între ICfEP și ICfEP devine tot mai puțin relevantă, iar managementul insuficienței cardiace tinde spre o abordare uniformă și patogenetic orientată, indiferent de FE [42].

**Integrarea inhibitorilor SGLT2 în practica clinică la pacienții cu ICfEP:** Având acum la dispoziție aceste medicamente, abordarea unui pacient cu ICfEP trebuie să includă evaluarea indicației pentru iSGLT2. În absența contraindicațiilor, aproape toți pacienții cu ICfEP simptomatic ar trebui să primească un astfel de tratament, deoarece beneficiul potențial (scăderea riscului de internare și ameliorarea simptomelor) este foarte important, iar riscurile sunt mici. Aceasta reprezintă o schimbare față de paradigma anterioară, în care accentul era pus aproape exclusiv pe controlul tensiunii arteriale, al frecvenței ventriculare (dacă fibrilație atrială) și al congestiei cu diuretice [20, 40]. Desigur, și aceste măsuri rămân esențiale – terapia ICfEP trebuie să fie multimodală: modificarea stilului de viață (dietă hiposodată, efort fizic moderat adaptat – reabilitare cardiacă, scădere ponderală la obezi), tratamentul agresiv al comorbidităților (HTA, DZ, apnee de somn, anemie deficitară etc.), menținerea ritmului sinusal dacă posibil (controlul FA (fibrilației atriale)). Introducerea unui iSGLT2 vine să potențeze toate aceste măsuri prin acțiunile sale pleiotrope

**Selecția pacienților:** Virtual, orice pacient cu criterii de diagnostic ICfEP (simptome IC, FE  $\geq 50\%$ , dovada disfuncției diastolice sau a N-terminal pro-peptid natriuretic de tip B (NT-proBNP) crescut) poate fi candidat. Evidențele cele mai solide sunt la pacienți cu FE  $>40\%$  și NT-proBNP elevat (cum au fost cei din EMPEROR/DELIVER) – adică cei la care ICfEP este clară și deja a necesitat spitalizare sau are manifestări clinice [30, 36, 42]. Pentru pacienții cu FE intermediară (41-49%, adică ICfmr), ghidurile deja consideră că se tratează similar cu ICfEP (inclusiv iSGLT2 clasa I) [36, 40, 42]. Pentru FE foarte înalte ( $>65-70\%$ ) neasociate cu factori de risc evidenți, decizia poate fi individualizată (de exemplu, la un pacient cu ICfEP din amiloidoză, SGLT2 pot fi folosiți – nu sunt contraindicați – dar nu știm cât de mult

ajută acea patologie specifică) [41, 42]. În schimb, la ICfEP "metabolică" (cu obezitate, diabet, HTA) – care reprezintă majoritatea – SGLT2i sunt cu atât mai logici, atacând tocmai aceste componente [4, 18, 21, 22].

**Dozare și monitorizare:** Dozele folosite sunt standard (empagliflozin 10 mg/zi, dapagliflozin 10 mg/zi – nu necesită titrare ca alte medicamente de IC). Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de greutate sau prezența diabetului; se folosește doza cardiologică fixă. Monitorizarea implică control clinic la 1 lună după inițiere pentru a verifica tensiunea, funcția renală și eventual glicemia (la diabetici) [4, 23, 24, 38]. În general, se poate anticipa o mică scădere a TA și RFG; dacă TA sistolică scade sub 100 mmHg și pacientul are amețeli, se reevaluează regimul (poate se reduc alți vasodilatatori dacă posibil). Interacțiuni medicamentoase notabile nu există – SGLT2i pot fi combinate fără probleme cu beta-blocante, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) /blocant al receptorilor de angiotensină II (BRA), ARNI, antagoniști al receptorilor mineralocorticoizi (ex. spironolactonă), diuretice, nitrati etc. Singura atenționare este cu diureticele de ansă, cum am menționat, pentru a evita potențarea excesivă a diurezei [43].

**Educația pacientului:** Este esențial de explicat pacientului beneficiul așteptat ("Acest medicament vă poate ține departe de spital și vă poate face să vă simțiți mai bine pe termen lung") și modul de administrare corect [44]. Pacientul trebuie să știe să bea lichide suficiente, să mențină igiena intimă (în special femeile, pentru a preveni candidoza), să raporteze prompt eventuale simptome de infecție genitală sau urinare. Diabeticii trebuie să monitorizeze glicemia și corpii cetonici (dacă sunt pe insulină și se simt rău). Un aspect practic: continuitatea tratamentului – dat fiind că ICfEP este o afecțiune cronică, iSGLT2 trebuie luați zilnic pe termen nedefinit (ca beta-blocantul sau inhibitorul RAAS în ICfEP). Ei nu trebuie opriți decât dacă intervine o reacție adversă serioasă sau o nouă contraindicație (de ex. sarcină – la femeile de vârstă fertilă se va discuta anticoncepția deoarece iSGLT2 sunt contraindicați în sarcină) [45].

**Aspecte speciale și limite:** Cu toate că entuziasmul este justificat, trebuie menționat că ICfEP rămâne un sindrom heterogen și este improbabil ca o singură terapie să rezolve toate problemele. Inhibitorii SGLT2 reprezintă un pilon nou, dar nu neglijează celelalte componente: de exemplu, la un pacient cu ICfEP etiologie amiloidoză TTR (transtiretină), tratamentul specific (tafamidis) va fi esențial pe lângă iSGLT2 [20]. La pacienții cu ICfEP sever (NYHA III–IV) și congestie refractară, terapia de resincronizare sau transplantul (acolo unde sunt indicat) rămân considerate. Un alt aspect este durată: studiile au urmărit pacienții circa 2-3 ani; nu știm dacă pe termen de 5-10 ani SGLT2i vor continua să confere protecție (deși anticipăm că da, dacă pacienții aderă la tratament) [30, 42, 45]. Va fi importantă și calitatea vieții pe termen lung: de exemplu, ameliorarea KCCQ observată la 3 luni în PRESERVED-HF trebuie confirmată că se menține pe ani – lucru de așteptat, dat fiind și în DAPA-HF sau EMPEROR pacienții pe iSGLT2 și-au păstrat scoruri KCCQ mai bune decât placebo [8, 30, 42, 46].

În concluzie, implementarea inhibitorilor SGLT2 în

ICFEP este deja în curs, ghidurile îi recomandă cu tărie, iar clinicienii au acum un instrument terapeutic eficace pentru o categorie de pacienți considerată multă vreme “orfană” de tratamente eficiente. Este o schimbare de paradigmă care promite să îmbunătățească atât longevitatea, cât și calitatea vieții pacienților cu acest sindrom complex.

### Concluzii

Terapia cu inhibitori SGLT2 reprezintă o avansare majoră în managementul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată. După decenii în care ICFEP a fost definită de lipsa unui tratament eficient, dovezile clinice apărute în ultimii ani demonstrează clar că această clasă de medicamente reduce evenimentele clinice adverse și ameliorează starea pacienților cu ICFEP. Atât empagliflozin (EMPEROR-Preserved) cât și dapagliflozin (DELIVER) au arătat scăderi consistente (20%) ale riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, beneficiu obținut indiferent de prezența diabetului și pe tot spectrul de fracție de ejeție peste 40% [31, 42]. În paralel, dapagliflozin a demonstrat în PRESERVED-HF că poate îmbunătăți capacitatea de efort și simptomele în doar 3 luni de tratament. Aceste rezultate poziționează inhibitorii SGLT2 ca fiind prima terapie cu impact dovedit în istoria ICFEP [30].

Mecanistic, SGLT2i oferă o abordare integrată a ICFEP, abordând multiple componente: reduc congestia prin efect diuretic moderat, scad rigiditatea miocardică prin influențe metabolice și ionice favorabile, reduc inflamația și stresul oxidativ și protejează funcția renală. Practic, acționează atât asupra simptomelor (prin decongestionare și îmbunătățirea funcției de pompă a inimii și a condiției fizice), cât și asupra substratului patologic (încetinesc degradarea funcțională a cordului și rinichilor, reduc incidența decompensărilor acute).

Profilul de siguranță al acestor medicamente în ICFEP este excelent: nu induc efecte adverse hemodinamice semnificative și nu necesită monitorizări speciale în afara celor uzuale (funcție renală periodic, verificarea infecțiilor micotice, etc.). Efectele adverse cunoscute (infecții genito-urinare ușoare, risc minim de cetoacidoză la diabetici) sunt gestionabile și mult depășite de beneficiile clinice nete. Astfel, bilanțul risc-beneficiu este puternic în favoarea utilizării SGLT2i la acești pacienți [38, 39].

Introducerea SGLT2 în practica clinică pentru ICFEP are potențialul de a reduce povara asupra sistemelor de sănătate (mai puține spitalizări repetate, scăderea costurilor

asociate insuficienței cardiace) și, cel mai important, de a oferi pacienților ani de viață mai bine trăiți – cu mai puține internări și cu capacitate funcțională mai bună. Ghidurile actuale reflectă aceste beneficii, acordând SGLT2i un loc central în schema terapeutică a ICFEP [30, 32, 46].

Desigur, ICFEP rămâne o entitate complexă și heterogenă. Există în continuare aspecte de investigat: de pildă, magnitudinea beneficiului iSGLT2 poate varia în funcție de fenotipul pacientului (ex. se observă că pacienții cu obezitate marcată par să beneficieze foarte mult, dat fiind componenta metabolică puternică; rămâne de evaluat dacă pacienții cu ICFEP non-metabolic – cum ar fi cei cu amiloidoză cu transtiretină sau cardiomiopatie hipertrofică – au același grad de beneficiu) [20-22, 31]. De asemenea, nu s-a demonstrat încă o reducere convingătoare a mortalității la pacienții cu ICFEP strict (deși meta-analizele sugerează o posibilă reducere modestă) [32, 35]. Prin urmare, limitările actuale ale dovezilor includ: perioada de urmărire relativ scurtă (2-3 ani) – nu știm dacă curba de supraviețuire se desparte mai mult în timp; lipsa datelor la anumiți sub-grupuri (ex. pacienți NYHA IV, FE >65% cu cardiomiopatie restrictive pure etc.); și interogația dacă combinarea iSGLT2 cu alte terapii potențial benefice (ex. ARNI, antialdosteronice) ar aduce câștiguri aditive în ICFEP. Studii viitoare vor încerca să răspundă acestor întrebări. De exemplu, se testează terapii combinate: un trial clinic (EMPEREAL) investighează dacă asocierea unui polidiuretic (empagliflozin plus un diuretic tiazidic) poate îmbunătăți suplimentar simptomele ICFEP față de monoterapia standard. Alte cercetări explorează efectele iSGLT2 asupra fibrozei miocardice cuantificate prin tehnici imagistice (IRM cardiacă) pentru a vedea dacă există remodelare structurală [47].

În rezumat, după apariția inhibitorilor SGLT2, perspectiva pacienților cu ICFEP s-a îmbunătățit semnificativ. Această terapie scade spitalizările și probabil prelungeste viața, totul cu un profil de siguranță foarte bun. SGLT2i s-au adăugat astfel listei scurte de intervenții dovedite în insuficiența cardiacă și, notabil, au umplut un gol terapeutic în ICFEP. Adoptarea pe scară largă a acestor medicamente, conform ghidurilor actuale, este de așteptat să reducă povara bolii și să ofere pacienților cu ICFEP o speranță și o calitate a vieții mai bune decât era posibil anterior. Comunitatea medicală asistă astfel la o schimbare de paradigmă: ICFEP nu mai este o “insuficiență cardiacă de care nu ne putem atinge”, ci o afecțiune tratabilă, în care putem, în sfârșit – „să smulgem o victorie împotriva unui adversar formidabil”.

### Bibliografie

1. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-515. doi:10.1038/nrcardio.2014.83
2. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):591-602. doi:10.1038/nrcardio.2017.65
3. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655
4. Heath R, Johnsen H, Strain WD, Evans M. Emerging Horizons in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Role of SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Ther.* 2022;13(2):241-250. doi:10.1007/s13300-022-01204-4
5. Saisho Y. SGLT2 Inhibitors: the Star in the Treatment of Type 2 Diabetes?. *Diseases.* 2020;8(2):14. doi:10.3390/diseases8020014

6. Singh AK, Singh R, Misra A. Do SGLT-2 inhibitors exhibit similar cardiovascular benefit in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction? *J Diabetes*. 2021;13(7):596-600. doi:10.1111/1753-0407.13182
7. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017;135(8):724-735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593
8. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2021;42(6):700-710. doi:10.1093/eurheartj/ehaa943
9. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-2345. doi:10.1093/eurheartj/ehl250
10. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5
11. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2456-2467. doi:10.1056/NEJMoa0805450
12. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-1392. doi:10.1056/NEJMoa1313731
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-1620. doi:10.1056/NEJMoa1908655
14. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137(4):323-334. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038
15. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-1534. doi:10.1093/eurheartj/ehv728
16. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606-617. doi:10.1016/S2213-8587(19)30180-9
17. Voors AA. Novel Recommendations for the Treatment of Patients With Heart Failure: 2023 Focused Update of the 2021 ESC Heart Failure Guidelines. *J Card Fail*. 2023;29(12):1667-1671. doi:10.1016/j.cardfail.2023.08.017
18. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1925-1934. doi:10.1007/s13300-020-00889-9
19. Verma S. The DAPA-HF trial marks the beginning of a new era in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):e8-e10. doi:10.1093/cvr/cvz328
20. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023;329(10):827-838. doi:10.1001/jama.2023.2020
21. Park JJ. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Heart Failure in Diabetes. *Diabetes Metab J*. 2021;45(2):146-157. doi:10.4093/dmj.2020.0282
22. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014;164(4):345-356. doi:10.1016/j.trsl.2014.04.010
23. Ellison DH. SGLT2 inhibitors, hemodynamics, and kidney protection. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2021;321(1):F47-F49. doi:10.1152/ajprenal.00092.2021
24. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61(10):2098-2107. doi:10.1007/s00125-018-4669-0
25. Chen S, Coronel R, Hollmann MW, Weber NC, Zuurbier CJ. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):45. doi:10.1186/s12933-022-01480-1
26. Llorens-Cebrià C, Molina-Van den Bosch M, Vergara A, Jacobs-Cachá C, Soler MJ. Antioxidant Roles of SGLT2 Inhibitors in the Kidney. *Biomolecules*. 2022;12(1):143. doi:10.3390/biom12010143
27. Nespoux J, Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(12):1329-1339. doi:10.1042/CS20171298
28. Scheen AJ. Effect of SGLT2 Inhibitors on the Sympathetic Nervous System and Blood Pressure. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):70. doi:10.1007/s11886-019-1165-1
29. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1217-1225. doi:10.1002/ehf.2249
30. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med*. 2021;27(11):1954-1960. doi:10.1038/s41591-021-01536-x
31. Sattar N, Butler J, Lee MMY, et al. Body mass index and cardiorenal outcomes in the EMPEROR-Preserved trial: Principal findings and meta-analysis with the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(4):900-909. doi:10.1002/ehf.3221
32. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5
33. Pitt B, Bhatt DL, Szarek M, et al. Effect of Sotagliflozin on Early Mortality and Heart Failure-Related Events: A Post Hoc Analysis of SOLOIST-WHF. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8 Pt 1):879-889.
34. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J*. 2023;44(1):41-50. doi:10.1093/eurheartj/ehac530
35. Butler J, Usman MS, Khan MS, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in heart failure: systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3298-3309. doi:10.1002/ehf2.13169

36. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med.* 2022;28(9):1956-1964. doi:10.1038/s41591-022-01971-4
37. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(2):274-282. doi:10.1093/ndt/gfz290
38. Scheen AJ. An update on the safety of SGLT2 inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(4):295-311. doi:10.1080/14740338.2019.1602116
39. Singh M, Kumar A. Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Curr Drug Saf.* 2018;13(2):84-91. doi:10.2174/1574886313666180226103408
40. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA guideline for the management of heart failure. *J Card Fail.* 2022;28(5):e1-e167. doi:10.1016/j.cardfail.2022.02.010
41. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1835-1878. doi:10.1016/j.jacc.2023.03.393
42. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286
43. Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose cotransporters type 2 (SGLT2) inhibitors, new oral glucose-lowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(4):295-304. doi:10.1007/s40262-013-0128-8
44. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):157-174. doi:10.1002/ejhf.2008
45. Hawley CE, Lauffenburger JC, Paik JM, Wexler DJ, Kim SC, Paterno E. Three Sides to the Story: Adherence Trajectories During the First Year of SGLT2 Inhibitor Therapy Among Medicare Beneficiaries. *Diabetes Care.* 2022;45(3):604-613. doi:10.2337/dc21-1676
46. Gao M, Bhatia K, Kapoor A, et al. SGLT2 Inhibitors, Functional Capacity, and Quality of Life in Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e245135. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.5135
47. Dhingra NK, Mistry N, Puar P, et al. SGLT2 inhibitors and cardiac remodelling: a systematic review and meta-analysis of randomized cardiac magnetic resonance imaging trials. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4693-4700. doi:10.1002/ehf2.13645

---

Recepționat – 28.02.2025, acceptat pentru publicare – 20.03.2025

**Autor corespondent:** Tatiana Cotonet, e-mail: tatianacotonet14@gmail.com

**Declarația de conflict de interes:** Autorii declară lipsa conflictului de interes.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Cotonet T, Cabac-Pogorevici I. Evaluarea eficacității terapiei cu inhibitori SGLT2 la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție păstrată [Evaluation of the efficacy of SGLT2 inhibitor therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction]. *Arta Medica.* 2025;94(1):31-41.



DOI: 10.5281/zenodo.15880678  
UDC: 616.718.72-001.5

# FRACTURILE DE CALCANEU: ETIOLOGIE, PATOFIZIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE, CLASIFICARE ȘI DIAGNOSTIC

## FRACTURES OF THE CALCANEUS: ETIOLOGY, PATHOPHYSIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS

**Mihaela Sîrmeatnicov**<sup>1,2</sup>, doctorand, asist. univ., **Nicolae Caproș**<sup>1</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. univ., șef catedră, **Gheorghe Buruiană**<sup>1</sup>, asist. univ.

<sup>1</sup> Catedra de ortopedie și traumatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup> IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

### Rezumat

**Obiective.** Revizuirea conceptelor actuale privind etiologia, patofiziologia, epidemiologia, clasificarea și diagnosticul pacienților cu fracturi intraarticulare de calcaneu.

**Metode.** Au fost studiate surse literare din bazele de date PubMed, Hinari, SpringerLink, National Center of Biotechnology Information și Medline privind etiologia, patofiziologia, epidemiologia, clasificarea și diagnosticul fracturilor de calcaneu, folosind cuvintele cheie: „fracturi intraarticulare de calcaneu”, „etiologie”, „patofiziologie”, „epidemiologie”, „clasificare” și „diagnostic”, fiind selectate 24 de surse bibliografice relevante, reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

**Rezultate.** Fracturile de calcaneu constituie aproximativ 1-2% din numărul total de fracturi și aproximativ 60% dintre fracturile tarsiene la adulți. Circa 60-75% din fracturile calcaneului sunt intraarticulare cu implicarea fațetei posterioare a calcaneului, în 5-10% cazuri sunt bilaterale și mai puțin de 10% sunt deschise. Principalele cauze care determină fracturile de calcaneu sunt: căderile de la înălțime și aterizarea pe călcâi cu încărcarea axială a osului (60%), accidente rutiere, fracturi de stres la sportivi, traumatismul direct la nivelul calcaneului. Cel mai frecvent (80-90%) fractura de calcaneu apare la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 45 de ani, cu predilecție (70%) la muncitorii din industrie în timpul lucrului. La femei, incidența maximă a acestor fracturi este constatată la vârsta de 60-70 de ani. Deși există mai multe clasificări ale fracturilor de calcaneu în funcție de criterii diferite (Bohler, 1931; Crosby și Fitzgibbons, 1990; Eastwood, 1993; Zwipp, 1993), cel mai frecvent sunt folosite sistemele de clasificare Sanders (1993) bazată pe imagistica prin tomografie computerizată coronală și Essex-Lopresti (1952) bazată pe radiografia laterală.

**Concluzii.** Diagnosticul fracturii de calcaneu se bazează pe anamneză, examenul clinic și pe investigații imagistice. Anamneza reliefează mecanismul de producere al fracturii, simptomatologia de debut și afecțiunile asociate. Examenul clinic evidențiază semnele de fractură și tipul fracturii. Radiografia de gleznă și picior antero-posterioară, laterală, oblică, de tip Harris și de tip Broden pune în evidență liniile de fractură, deformarea calcaneului și gravitatea leziunilor adiacente. Tomografia computerizată oferă imagini detaliate ale leziunii, o vizualizare și caracterizare mai bună a articulației subtalare, a liniilor de fractură și a fragmentelor deplasate, obținând criteriile de clasificare a severității, de evaluare ulterioară și de planificare a tratamentului.

**Cuvinte-cheie:** fracturi de calcaneu, etiologie, patofiziologie, epidemiologie, clasificare, diagnostic

### Summary

**Objectives.** To review current concepts regarding etiology, pathophysiology, epidemiology, classification, and diagnosis of patients with intraarticular calcaneal fractures.

**Methods.** Literary sources from PubMed, Hinari, SpringerLink, National Center of Biotechnology Information, and Medline databases were studied regarding etiology, pathophysiology, epidemiology, classification, and diagnosis of calcaneal fractures, using the keywords: "intraarticular calcaneal fractures", "etiology", "pathophysiology", "epidemiology", "classification", and "diagnosis", with 24 relevant bibliographic sources selected representative for the materials published on the topic of this review article.

**Results.** Calcaneal fractures constitute approximately 1-2% of the total number of fractures and approximately 60% of tarsal fractures in adults. About 60-75% of calcaneal fractures are intraarticular involving the posterior facet of the calcaneus, 5-10% of cases are bilateral, and less than 10% are open. The main causes that determine calcaneal fractures are: falls from height and landing on heels with axial loading of the bone (60%), road traffic accidents, stress fractures in athletes, direct trauma at the calcaneal level. Most frequently (80-90%), calcaneal fractures occur in men aged between 20 and 45 years, with predilection (70%) in industrial workers during work. In women, the maximum incidence of these fractures is observed at the age of 60-70 years. Although there are several classifications of calcaneal fractures based on different criteria (Bohler, 1931; Crosby and Fitzgibbons, 1990; Eastwood, 1993; Zwipp, 1993), the most frequently used classification systems are Sanders (1993) based on coronal computed tomography imaging and Essex-Lopresti (1952) based on lateral radiography.

**Conclusions.** The diagnosis of calcaneal fracture is based on medical history, clinical examination, and imaging investigations. Medical history reveals the mechanism of fracture production, debut symptomatology, and associated conditions. Clinical examination highlights fracture signs and fracture type. Ankle and foot radiography in anteroposterior, lateral, oblique, Harris-type, and Broden-type views reveals fracture lines, calcaneal deformation, and severity of adjacent lesions. Computed tomography provides detailed images of the lesion, better visualization and characterization of the subtalar joint, fracture lines and displaced fragments, obtaining classification criteria for severity, subsequent evaluation, and treatment planning.

**Keywords:** calcaneal fractures, etiology, pathophysiology, epidemiology, classification, diagnosis

## Introducere

Calcaneul este osul tarsal cel mai frecvent fracturat, reprezentând 60% din fracturile tarsale și 1-2% din fracturile membrului inferior. Circa 75% din fracturile calcaneului sunt intraarticulare cu implicarea fațetei posterioare a calcaneului și până la 10% sunt bilaterale [1, 2]. Aceste leziuni devastatoare apar, de obicei, ca urmare a unei traume de energie mare prin căderi de la înălțime sau accidente de autovehicule care provoacă încărcare axială. Până la 70% din fracturile de calcaneu au loc la muncitorii din industrie în timpul lucrului [3].

Majoritatea fracturilor de calcaneu sunt constatate la bărbați, aproximativ 80-90% de cazuri la bărbații tineri apti de muncă cu vârstele cuprinse între 20 și 45 de ani, reprezentând astfel o adevărată problemă socială și economică. Impactul economic în urma fracturilor de calcaneu este uriaș, deoarece aproximativ 20% dintre pacienți sunt complet inapți de muncă până la 3 ani și cel puțin parțial afectați până la 5 ani de la traumatism; unii pacienți au dificultăți în revenirea la locul de muncă de dinainte de accidentare – reduc substanțial nivelul de activitate sau nu revin niciodată la funcția anterioară [4, 5].

În contextul celor expuse, scopul acestui articol este de a revizui conceptele actuale privind etiologia, patofiziologia, epidemiologia, clasificarea și diagnosticul pacienților cu fracturi intraarticulare de calcaneu.

## Material și metode

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a publicațiilor științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date *PubMed*, *Hinari* (*Health Internet Work Access to Research Initiative*), *SpringerLink*, *National Center of Biotechnology Information* și *Medline*. Criteriile de selectare a articolelor au inclus datele contemporane despre etiologia, patofiziologia, epidemiologia, clasificarea și diagnosticul pacienților cu fracturi intraarticulare de calcaneu după următoarele cuvinte cheie: „fracturi intraarticulare de calcaneu” folosite în diferite combinații cu cuvintele „etiologie”, „patofiziologie”, „epidemiologie”, „clasificare” și „diagnostic” pentru a maximiza randamentul căutării.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 1990-2024. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică și meta-analiză, care conțineau informații relevante și concepte contemporane privind etiologia, patofiziologia, epidemiologia, clasificarea și diagnosticul pacienților cu fracturi intraarticulare de calcaneu. Adicional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane privind etiologia, patofiziologia, epidemiologia, clasificarea și

diagnosticul pacienților cu fracturi intraarticulare de calcaneu.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicațiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, au fost excluse din lista publicațiilor, generate de motorul de căutare.

## Rezultate

După procesarea informației, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date *PubMed*, *Hinari*, *SpringerLink*, *National Center of Biotechnology Information*, *Medline* conform criteriilor de căutare, au fost găsite 205 articole care abordează tematica privind etiologia, patofiziologia, epidemiologia, clasificarea și diagnosticul pacienților cu fracturi intraarticulare de calcaneu. După analiza primară a titlurilor, 32 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. După trecerea repetată a acestor surse în revistă, au fost selectate, în cele din urmă, 24 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 24 de articole, inclusiv 3 publicate în anul 2024, care au fost considerate reprezentative pentru tema acestui articol de sinteză.

Publicațiile, conținutul cărora nu reflecta tema abordată, deși au fost selectate de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date *HINARI* sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, au fost, ulterior, excluse din listă.

**Definiție.** Fractura reprezintă întreruperea continuității unei structuri osoase, iar calcaneul este cel mai fracturat os tarsian. Fractura calcaneului reprezintă o afecțiune ortopedică care necesită intervenție medicală imediată [1].

**Anatomie.** Înțelegerea anatomiei și articulațiilor calcaneului este crucială pentru diagnosticarea și tratarea fracturilor de calcaneu. Piciorul este alcătuit din șapte oase tarsiene, cinci oase metatarsiene și paisprezece falange. Calcaneul, cel mai mare dintre oasele tarsiene, este neregulat, formează proeminența călcâiului, se articulează superior cu talusul și anterior cu cuboidul. Anatomia calcaneului este foarte complexă, datorită structurii cu multe fațete a osului și articulațiilor cu multe axe articulare în orientări tridimensionale [1, 6, 7, 8, 9, 10]. Calcaneul are o formă cuboidală, cu 6 fețe și 4 fațete articulare:

1. fața anterioară – este fața cu suprafața cea mai mică și la acest nivel se găsește o suprafață articulară triunghiulară pentru osul cuboid, formându-se astfel articulația calcaneo-cuboidală;

2. fața posterioară – este cea mai mare suprafață de încărcare a greutății, este convexă, constituind tuberozitatea calcaneană unde se inseră tendonul lui Ahile;

3. fața superioară – prezintă două părți distincte, una articulară și una non-articulară. Partea non-articulară reprezintă aproximativ o treime din această față și este situată posterior, pentru a lua parte la formarea călcâiului. Partea articulară este situată anterior celei non-articulare și prezintă trei fațete articulare pentru talus: anterioară, medie și posterioară. Fațeta posterioară este separată de cea medie printr-un șanț calcanean, care împreună cu omologul său de la nivelul feței inferioare a talusului formează un canal numit sinusul tarsian.

4. fața inferioară (plantară) – prezintă posterior două proeminențe, procesul medial al tuberozității calcaneene și procesul lateral al tuberozității calcaneene, formând împreună, posterior, tuberozitatea calcaneană. Anterior se observă o altă proeminență numită tuberculul calcanean.

5. fața laterală – prezintă anterior o proeminență numită tuberculul peronier, superior și inferior aflându-se două șanțuri unde se inserează două tendoane pentru mușchii peronieri;

6. fața medială – este concavă, fiind limitată anterior de *sustentaculum tali*, o proeminență ce prezintă superior o suprafață articulară pentru fațeta articulară mijlocie și inferior un șanț pentru tendonul mușchiului flexor lung al halucelui. Prin concavitatea feței mediale trec artera tibială, nervul tibial și tendonul tibial posterior [1, 7, 10, 11].

Astfel, calcaneul are 4 suprafețe articulare: fațetele posterioară, medială și anterioară se articulează cu talusul, formând articulația subtalară, în timp ce suprafața distală se articulează cu cuboidul, formând articulația calcaneo-cuboidală. Medial, *sustentaculum tali* susține fațeta mijlocie și oferă un șanț pentru tendonul flexor lung al halucelui inferior. Tuberozitatea se află pe suprafața postero-superioară a calcaneului, iar tuberculul peronier pe suprafața laterală, pe sub care trece tendonul mușchiului peronier lung. Procesul anterior al calcaneului este situat distal și servește drept origine pentru ligamentul bifurcat, care se inseră pe oasele cuboid și navicular [1, 8, 11, 12].

Calcaneul îndeplinește trei funcții majore: 1) acționează ca bază și suport pentru greutatea corporală, 2) susține coloana laterală a piciorului și acționează ca articulație principală pentru inversare/eversiune și 3) acționează ca un braț de pârghie pentru complexul muscular gastrocnemian [1, 5, 8, 11, 12].

**Etiologie și patofiziologie.** Calcaneul are o structură osoasă compusă din mai multe sisteme de travee. La nivel subtalar se delimitează o zonă de minimă rezistență. Aici, de obicei, se produce o înfundare subtalară. Calcaneul este format dintr-o corticală, a cărei grosime variază pe diferite suprafețe, fiind mai groasă la nivelul talusului. Talusul este un masiv osos compact, de 4-5 mm, opac la razele X. Ultimul este rezistent, dar, fiind situat pe un țesut fragil, cedează. Deși, Malgaigne a descris pentru prima dată fractura calcaneană în 1843, aceste fracturi nu au fost diagnosticate constant până la dezvoltarea radiografiei simple la sfârșitul anilor 1890 [13].

Mecanismul fracturilor de calcaneu poate varia de la traume de mare energie, care duc la încărcarea axială a osului (căderi de la înălțime și aterizarea pe călcâi – 71,5%) până la traume cu energie scăzută (sport). Sunt mai multe cauze

care determină fracturile de calcaneu. Peste 60% din cazuri sunt cauzate de o sarcină axială, de obicei datorată căderii de la înălțime cu aterizare pe călcâi, cu un compromis bilateral mai mic de 10%. O altă cauză a fracturilor de calcaneu sunt accidente rutiere în care picioarele pasagerului sunt apăsate ferm pe podeaua vehiculului. Acestea sunt mecanismele predominante, dar mai sunt și alte cauze: săritul pe suprafețe dure, traumatismele contondente, foarte rar fracturi de stres la o suprasolicitare. Majoritatea leziunilor provoacă aplatizarea, lărgirea, scurtarea calcaneului cu deformarea piciorului [3, 5, 6, 10, 11, 12, 14].

Astfel, principalele cauze care determină fracturile de calcaneu sunt: căderi de la înălțime și aterizarea pe călcâi, accidente rutiere, fracturi de stres la sportivi, traumatismul direct la nivelul calcaneului [1, 6, 12]. Există o serie de factori de risc care pot determina apariția fracturilor de calcaneu: osteoporoza, diabetul zaharat, neuropatia periferică, osteomalacia și terapia cu imunosupresoare pe termen lung [9, 14].

**Epidemiologie.** Fracturile de calcaneu sunt un tip relativ rar, deoarece constituie aproximativ 1-2% din numărul total de fracturi și aproximativ 60% dintre fracturile tarsiene la adulți. Circa 60-75% din fracturile calcaneului sunt intraarticulare cu implicarea feței posterioare a calcaneului, în 5-10% cazuri sunt bilaterale și mai puțin de 10% sunt deschise [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16].

Cel mai frecvent (80-90%) fractura calcaneului apare la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 45 ani, cu predilecție (70%) la muncitorii din industrie în timpul lucrului [1, 3, 8]. La femei, incidența maximă a acestor fracturi este constatată la vârsta de 60-70 ani [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 15, 16].

Incidența anuală a fracturilor de calcaneu a fost de 11,5 cazuri la 100.000 de persoane, de 2,4-3,1 ori mai frecventă la bărbați decât la femei. La bărbați, incidența anuală a fost de 16,5-17,3 cazuri la 100.000 de persoane, cu o incidență maximă la vârsta de 20-29 de ani (21,6 cazuri la 100.000 de persoane). La femei, incidența anuală a fost de 5,5-6,26 cazuri la 100.000 de persoane [17].

Studiile au arătat că rata FICD (fracturi intraarticulare cu deplasare) reprezintă 74,7-90,4%, peste 70% dintre pacienții cu fracturi de calcaneu prezintă leziuni suplimentare, inclusiv în 63% din cazuri se asociază afectarea articulației calcaneo-cuboidale, 10,3-14,5% sunt combinate cu leziuni ale coloanei vertebrale și 26% sunt asociate cu alte leziuni ale extremităților [1, 3, 4, 6, 13].

Așadar, fracturile de calcaneu constituie aproximativ 1-2% din numărul total de fracturi și aproximativ 60% dintre fracturile tarsiene la adulți. Circa 60-75% din fracturile calcaneului sunt intraarticulare cu implicarea feței posterioare a calcaneului, în 5-10% cazuri sunt bilaterale și mai puțin de 10% sunt deschise. Mecanismul fracturilor de calcaneu poate varia de la traume de mare energie până la traume cu energie scăzută. Principalele cauze care determină fracturile de calcaneu sunt: căderile de la înălțime și aterizarea pe călcâi cu încărcarea axială a osului (60%), accidente rutiere, fracturi de stres la sportivi, traumatismul direct la nivelul calcaneului. Cel mai frecvent (80-90%) fractura de calcaneu apare la bărbații cu vârsta cuprinsă între

20 și 45 ani, cu predilecție (70%) la muncitorii din industrie în timpul lucrului. La femei, incidența maximă a acestor fracturi este constatată la vârsta de 60-70 ani.

**Clasificare.** Este util să existe un sistem de clasificare pentru a prezice rezultatul, pentru a măsura impactul tratamentului și pentru a determina eficiența unui sau altui tratament. Deși, există mai multe clasificări ale fracturilor de calcaneu în funcție de criterii diferite, cel mai frecvent sunt folosite sistemele de clasificare Sanders (1993) bazată pe imagistica TC (tomografie computerizată) coronală și Essex-Lopresti (1952) bazată pe radiografia laterală [1, 6, 8, 11, 14, 18].

Din punct de vedere anatomic, fracturile calcaneului pot fi divizate în două categorii generale, în funcție de implicarea articulației calcaneo-talare (Bohler, 1931):

1. Fracturi intraarticulare (implică articulațiile talo-calcaneană și calcaneo-cuboidală), reprezentând 60-75%:

- cu înfundare talamică: verticală, orizontală, cominutivă;
- cu separare: retrotalamice, transtalamice, pretalamice.

2. Fracturi extraarticulare (nu afectează articulațiile și nu implică fațeta posterioară), reprezentând 25-40%:

- fracturile apofizei anterioare;
- fracturile tuberozității;
- fractura corpului calcaneului (în acest subtip este inclusă și fractura Lover sau Don Juan, determinată de căderi de la înălțime și aterizarea pe călcâi);
- fractura proeminenței mediale (sustentaculum tali) [3, 9, 13, 15, 18, 19].

Clasificarea Essex-Lopresti (1952) este bazată pe imagini radiografice laterale:

1. Fractura „în limbă” – linia de fractură primară trece prin fațeta posterioară, formând două fragmente, iar cea secundară este orientată posterior, aflându-se sub fațeta posterioară.

2. Fractura cu înfundare articulară - linia de fractură primară trece prin fațeta posterioară, iar a doua prin spatele fațetei posterioare [1, 4, 6, 15].

Clasificarea FIC (fracturi intraarticulare de calcaneu) a Asociației pentru Traumatologie și Ortopedie (1990):

1. tipul A – fractura apofizei anterioare;
2. tipul B – fractura sustentaculum tali, tubercului peronier sau corpului calcaneu;
3. tipul C – fractura tuberozității posterioare [15].

Clasificarea radiologică Bohler apreciază gravitatea fracturii talamice cu înfundare:

- înfundare de gradul I: unghiul Bohler are o valoare mai mică de 25°;
- înfundare de gradul II: unghiul Bohler este egal cu 0°;
- înfundare de gradul III: unghiul Bohler este inversat [13].

TC, prin informațiile detaliate pe care le oferă, a îmbunătățit semnificativ evaluarea fracturilor de calcaneu. Există 4 sisteme de clasificare ale TC pentru aceste fracturi – Crosby și Fitzgibbons (1990), Eastwood (1993), Zwipp (1993) și Sanders (1993). Însă, ultima clasificare este cea mai frecvent aplicată în practica medicală [18, 20].

Clasificarea Crosby și Fitzgibbon corelează rezultatele clinice cu cele bazate pe TC (1990):

- Nedeplasate (diastaza și/sau deprimarea fragmentelor <2 mm)

- Deplasate (diastaza și/sau deprimarea fragmentelor >2 mm, fragmentele sunt mari și fără cominuție)

- Cominutive (fragmentele sunt mici cu cominuție) [18].

Sistemul de clasificare Sanders (1993) utilizează imaginile TC coronale pentru a determina numărul de fragmente articulare (I-IV) în punctul cel mai lat al fațetei posterioare la nivelul *sustentaculum tali*. Fracturile Sanders tip I sunt nedeplasate sau au o deplasare <2 mm din poziția anatomică, în timp ce fracturile de tip II au o linie de fractură în fața posterioară cu deplasare. Acestea sunt separate în baza localizării liniilor de fractură de la lateral la medial – A, B, C. Fracturile de tip III au 2 linii de fractură în fața posterioară și sunt divizate în AB, AC sau BC pe baza celor 2 linii de fractură. Fracturile de tip IV au 3 sau mai multe linii de fractură [3, 5, 15, 18].

Clasificarea Sanders a FIC se bazează pe fragmentarea fațetei posterioare:

1. Tipul I – fractură fără deplasare sau cu deplasare minimă (<2 mm din poziția anatomică), indiferent de numărul liniilor de fractură.

2. Tipul II – fractura prezintă 2 fragmente ale fațetei posterioare (o linie de fractură) și există trei subtipuri în funcție de localizarea medială sau laterală a liniei de fractură:

- IIa corespunde liniei de fractură ce trece prin porțiunea laterală a fațetei posterioare;

- IIb corespunde liniei de fractură ce trece prin porțiunea centrală a fațetei posterioare;

- IIc corespunde liniei de fractură ce trece prin porțiunea medială a fațetei posterioare.

3. Tipul III – fractura prezintă 3 fragmente (două linii de fractură) și are trei variante în funcție de poziția și locația liniilor de fractură, care adesea se asociază cu alte linii de fractură care nu implică fațeta posterioară:

- III ab – corespunde unei linii de fractură ce trece prin porțiunea laterală a fațetei posterioare și o a doua linie prin porțiunea centrală;

- III ac – corespunde fracturilor determinate de o linie de fractură ce trece prin porțiunea laterală și o alta linie de fractură ce trece prin porțiunea medială a fațetei posterioare;

- III bc – liniile de fractură trec prin partea centrală și cea medială a fațetei posterioare.

4. Tipul IV – fractura prezintă 4 sau mai multe fragmente (trei sau mai multe linii de fractură) [1, 4, 6, 11, 15, 18, 19].

Acest sistem de clasificare este utilizat pe scară largă în planificarea tratamentului și are, de asemenea, valoare prognostică, inclusiv și peste 10 ani [1, 6, 11, 14, 21]. Fracturile de calcaneu Sanders de tipurile II, III și IV sunt clasificate colectiv drept FICD ale fragmentelor [21].

Așadar, deși există mai multe clasificări ale fracturilor de calcaneu în funcție de criterii diferite (Bohler, 1931; Crosby și Fitzgibbons, 1990; Eastwood, 1993; Zwipp, 1993), cel mai frecvent sunt folosite sistemele de clasificare Sanders (1993) bazată pe imagistica prin TC coronală și Essex-Lopresti (1952) bazată pe radiografia laterală.

**Semne și simptome.** Simptomatologia debutează la scurt timp după momentul producerii traectului de fractură,

zona dureroasă fiind identificată cu ușurință. Pacientul cu fractură de calcaneu prezintă o serie de semne și simptome caracteristice, de intensitate variabilă, de obicei, imediat după traumatism sau accident. Intensitatea tabloului clinic variază în funcție de gravitatea fracturii (localizarea traiectului de fractură și gradul deplasării): traumatismele ușoare generează o simptomatologie suportabilă, de tipul durere, edem, echimoze, în timp ce în traumatismele severe poate fi și fractură deschisă de calcaneu [6, 13, 22].

Principalele simptome acuzate de pacienții cu fractură de calcaneu sunt: durere submaleolară și retromaleolară, deformarea regiunii calcaneene (câlcâiul se scurtează și se lungeste), pierderea reliefului bimalleolar și ahilian, aplatizarea bolții plantare, edem, echimoze și flictene la nivelul câlcâiului, dureri, incapacitatea sau dificultatea de a suporta greutatea pe piciorul afectat cu mobilitate limitată a articulației, inversare/eversiune limitată sau absentă a piciorului, afectarea funcționalității piciorului [3, 5, 12, 13, 19, 22].

Un hematom care se extinde distal la talpa piciorului este patognomonic pentru fractura de calcaneu și este cunoscut sub numele de „semnul Mondor” [19].

**Diagnostic.** Diagnosticul fracturii de calcaneu se bazează pe anamneză, examenul clinic și pe investigații imagistice [1, 9, 15].

Suspiciunea diagnosticului de fractură de calcaneu este clinică, dar această fractură poate fi trecută cu vederea în cazul fracturii cu fragmente mai mici, în cazurile de politraumatism sau în cazurile când pacienții nu au acuzat durere [1, 9, 15].

Anamneza reliefează mecanismul de producere al fracturii, simptomatologia de debut, perioada de la apariția primelor simptome până la consultul medical, afecțiunile asociate, stilul de viață și medicația pacientului la domiciliu [6, 15].

Examenul clinic evidențiază semnele de fractură (edem, deformarea regiunii calcaneene, echimoze, flictene, dispariția reliefului maleolar și ahilian, distorsiuni ale anatomiei normale în jurul câlcâiului), tipul fracturii (deschisă sau închisă), pulsul bilateral la nivelul arterei tibiale posterioare și la nivelul arterei pedioase, timpul de recolorare capilară bilateral. Întrucât în aproximativ 10% din cazuri se asociază fractura calcaneului controlateral, trebuie examinate riguros ambele extremități inferioare [1, 3, 5, 11, 15].

Radiografia este prima și cea mai la îndemână investigație imagistică recomandată în cazul fracturilor. Pentru a obține o viziune de ansamblu, din toate planurile anatomice, există 5 incidente pentru evaluarea pacienților cu fracturi ale calcaneului. Sunt necesare radiografiile de gleznă și picior antero-posterioară (arată posibila extensie a liniei de fractură în articulația calcaneo-cuboidiană și orice patologie asociată la mijlocul piciorului), de profil sau laterală (confirmă fractura, determină înălțimea calcaneului, unghiul Bohler și unghiul Gissane) și oblică (evaluează procesul anterior al calcaneului și articulația calcaneo-cuboidiană). Acestea pot fi completate cu radiografia axială de calcaneu de tip Harris (se poate observa deformarea sau lărgirea tuberozității, fragmentarea peretelui lateral și poziția câlcâiului) și de tip

Broden (permite vizualizarea fațetei posterioare a calcaneului și articulația subtalară prin rotația internă a piciorului la 45°, menținând glezna în poziție neutră, pentru a evalua incongruența, compresia sau rotația fațetei posterioare). Examinarea clișeele radiografice pune în evidență liniile de fractură, deformarea calcaneului și gravitatea leziunilor adiacente. Radiografia este foarte importantă atât în confirmarea diagnosticului cât și în clasificarea fracturilor în baza criteriilor Bohler și Gissane [1, 5, 8, 10, 11, 12, 13].

A fost constatată o asociere semnificativă între localizarea liniei primare de fractură cu clasa Sanders ( $r=0,636$ ;  $p<0,001$ ) și cu unghiul Bohler ( $r=-0,287$ ;  $p<0,005$ ). O linie medială de fractură primară a fost corelată cu implicarea articulației calcaneo-cuboide ( $r=0,247$ ;  $p<0,015$ ), fațetei anterioare ( $r=0,241$ ;  $p<0,001$ ) și fațetei medii ( $r=0,344$ ;  $p<0,003$ ). Pe măsură ce linia de fractură s-a deplasat medial, cominuiția a crescut și unghiul Bohler a scăzut. Fracturile calcaneale intraarticulare, care prezintă o linie medială de fractură primară, sunt asociate cu un model de fractură mai sever, cu cominuiție mai severă, depresie articulară și implicarea unei suprafețe articulare adiacente mai mari [23]. O înțelegere mai bună a modelului fracturilor calcaneale contribuie la clasificarea fracturii, planificarea preoperatorie și dezvoltarea conceptelor de fixare [16].

Deși radiografia convențională este folosită de obicei pentru evaluarea inițială a leziunii calcaneale, aceasta are dezavantajele tipice ale imaginii bidimensionale. Evaluarea modernă a fracturilor calcaneului se bazează în mare măsură pe TC – cel mai important și mai fiabil instrument de diagnostic pentru studiul fracturilor calcaneului, în primul rând în cazul fracturilor cominutive sau intraarticulare. Scanarea prin TC include 2 planuri: transversal – paralel cu suprafața plantară a piciorului și semi-coronal – perpendicular pe fațeta posterioară. Metoda oferă imagini detaliate ale leziunii, o vizualizare și caracterizare mai bună a articulației subtalare, a liniilor de fractură și a fragmentelor deplasate, obținând criteriile de clasificare a severității, de evaluare ulterioară și de planificare a tratamentului. Metoda a demonstrat cu siguranță o puternică asociere dintre severitatea fracturii și depresia unghiului Bohler. Diagnosticarea completă pentru selectarea metodei de tratament nu este posibilă fără utilizarea TC [6, 7, 15, 19, 22, 24].

Așadar, diagnosticul fracturii de calcaneu se bazează pe anamneză, examenul clinic și pe investigații imagistice. Anamneza reliefează mecanismul de producere al fracturii, simptomatologia de debut, perioada de la apariția primelor simptome până la consultul medical, afecțiunile asociate, stilul de viață și medicația pacientului la domiciliu. Examenul clinic evidențiază semnele de fractură, tipul fracturii, pulsul bilateral la nivelul arterei tibiale posterioare și la nivelul arterei pedioase. Radiografia de gleznă și picior antero-posterioară, laterală, oblică, de tip Harris și de tip Broden pune în evidență liniile de fractură, deformarea calcaneului și gravitatea leziunilor adiacente. Evaluarea modernă a fracturilor calcaneului se bazează în mare măsură pe TC. Metoda oferă imagini detaliate ale leziunii, o vizualizare și caracterizare mai bună a articulației subtalare, a liniilor de

fractură și a fragmentelor deplasate, obținând criteriile de clasificare a severității, de evaluare ulterioară și de planificare a tratamentului.

### Concluzii

1. Fracturile de calcaneu constituie aproximativ 1-2% din numărul total de fracturi și aproximativ 60% dintre fracturile tarsiene la adulți. Circa 60-75% din fracturile calcaneului sunt intraarticulare cu implicarea fațetei posterioare a calcaneului, în 5-10% cazuri sunt bilaterale și mai puțin de 10% sunt deschise.

2. Principalele cauze care determină fracturile de calcaneu sunt: căderile de la înălțime și aterizarea pe călcâi cu încărcarea axială a osului (60%), accidente rutiere, fracturi de stres la sportivi, traumatismul direct la nivelul calcaneului. Cel mai frecvent (80-90%) fractura de calcaneu apare la bărbații cu vârsta cuprinsă între 20 și 45 ani, cu predilecție (70%) la muncitorii din industrie în timpul lucrului. La femei, incidența maximă a acestor fracturi este constatată la vârsta de 60-70 de ani.

3. Deși există mai multe clasificări ale fracturilor de calcaneu în funcție de criterii diferite (Bohler, 1931; Crosby și Fitzgibbons, 1990; Eastwood, 1993; Zwipp, 1993), cel mai frecvent sunt folosite sistemele de clasificare Sanders (1993) bazată pe imagistica prin tomografie computerizată coronală și Essex-Lopresti (1952) bazată pe radiografia laterală.

4. Diagnosticul fracturii de calcaneu se bazează pe anamneză, examenul clinic și pe investigații imagistice. Anamneza reliefează mecanismul de producere al fracturii, simptomatologia de debut și afecțiunile asociate. Examenul clinic evidențiază semnele de fractură și tipul fracturii. Radiografia de gleznă și picior antero-posterioară, laterală, oblică, de tip Harris și de tip Broden pune în evidență liniile de fractură, deformarea calcaneului și gravitatea leziunilor adiacente. Tomografia computerizată oferă imagini detaliate ale leziunii, o vizualizare și caracterizare mai bună a articulației subtalare, a liniilor de fractură și a fragmentelor deplasate, obținând criteriile de clasificare a severității, de evaluare ulterioară și de planificare a tratamentului.

### Bibliografie

1. Allegra PR, Rivera S, Desai SS, Aiyer A, Kaplan J, Gross CE. Intra-articular Calcaneus Fractures: Current Concepts Review. *Foot Ankle Orthop.* 2020;5(3):2473011420927334. doi:10.1177/2473011420927334
2. Giannini S, Cadossi M, Mosca M, et al. Minimally-invasive treatment of calcaneal fractures: A review of the literature and our experience. *Injury.* 2016;47 Suppl 4:S138-S146. doi:10.1016/j.injury.2016.07.050
3. Herrera-Pérez M, Oller-Boix A, Valderrabano V, et al. Fracturas de calcáneo: controversias y consensos [Calcaneal fractures: controversies and consensus]. *Acta Ortop Mex.* 2018;32(3):172-181. (Spanish)
4. Volpin G, Cohen Z, Kirshner G, Shtarker H. Displaced intra-articular calcaneal fractures: current concepts and modern management. *Journal of Foot and Ankle Surgery (Asia Pacific).* 2014;1(1):24-31.
5. Epstein N, Chandran S, Chou L. Current concepts review: intra-articular fractures of the calcaneus. *Foot Ankle Int.* 2012;33(1):79-86. doi:10.3113/FAI.2012.0079
6. Davis D, Seaman T, Newton E. Calcaneus fractures. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430861/>
7. Barei DP, Bellabarba C, Sangeorzan BJ, Benirschke SK. Fractures of the calcaneus. *Orthop Clin North Am.* 2002;33(1):263-x. doi:10.1016/s0030-5898(03)00084-1
8. Razik A, Harris M, Trompeter A. Calcaneal fractures: Where are we now?. *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2018;13(1):1-11. doi:10.1007/s11751-017-0297-3
9. Liu Z, Hou G, Zhang W, et al. Calcaneal tuberosity avulsion fractures - A review. *Injury.* 2024;55(2):111207. doi:10.1016/j.injury.2023.111207
10. Gotha HE, Zide JR. Current Controversies in Management of Calcaneus Fractures. *Orthop Clin North Am.* 2017;48(1):91-103. doi:10.1016/j.ocl.2016.08.005
11. Maskill JD, Bohay DR, Anderson JG. Calcaneus fractures: a review article. *Foot Ankle Clin.* 2005;10(3):463-vi. doi:10.1016/j.fcl.2005.03.002
12. Turkmen F, Korucu IH, Sever C, Göncü G, Kaçira BK, Toker S. Calcaneal fractures, treatments and problems. *Clin Res Foot Ankle.* 2014;2:138. doi:10.4172/2329-910X.1000138
13. Gornea F. Ortopedie și traumatologie. Chișinău, Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic Medicina; 2010. (Romanian)
14. Galluzzo M, Greco F, Pietragalla M, et al. Calcaneal fractures: radiological and CT evaluation and classification systems. *Acta Biomed.* 2018;89(1-S):138-150. doi:10.23750/abm.v89i1-S.7017
15. Box M, Domingue G, Werthmann N, Szatkowski J, Riehl J. Calcaneus fractures. In: Riehl J, Szatkowski J, eds. *Current Fracture Care.* London, UK: IntechOpen; 2024. Available at: <https://www.intechopen.com/chapters/89058>
16. Shi G, Lin Z, Liu W, et al. 3D mapping of intra-articular calcaneal fractures. *Sci Rep.* 2023;13(1):8827. doi:10.1038/s41598-023-34711-w
17. Zhu Y, Li J, Liu S, et al. Socioeconomic factors and lifestyles influencing the incidence of calcaneal fractures, a national population-based survey in China. *J Orthop Surg Res.* 2019;14(1):423. doi:10.1186/s13018-019-1493-2
18. Jiménez-Almonte JH, King JD, Luo TD, Aneja A, Moghadamian E. Classifications in Brief: Sanders Classification of Intraarticular Fractures of the Calcaneus. *Clin Orthop Relat Res.* 2019;477(2):467-471. doi:10.1097/CORR.0000000000000539
19. Badillo K, Pacheco JA, Padua SO, Gomez AA, Colon E, Vidal JA. Multidetector CT evaluation of calcaneal fractures. *Radiographics.* 2011;31(1):81-92. doi:10.1148/rq.311105036
20. Swords MP, Alton TB, Holt S, Sangeorzan BJ, Shank JR, Benirschke SK. Prognostic value of computed tomography classification systems for intra-articular calcaneus fractures. *Foot Ankle Int.* 2014;35(10):975-980. doi:10.1177/1071100714548196

21. Sanders R, Fortin P, DiPasquale T, Walling A. Operative treatment in 120 displaced intraarticular calcaneal fractures. Results using a prognostic computed tomography scan classification. Clin Orthop Relat Res. 1993;(290):87-95.
  22. Swanson SA, Clare MP, Sanders RW. Management of intra-articular fractures of the calcaneus. Foot Ankle Clin. 2008;13(4):659-678. doi:10.1016/j.fcl.2008.09.006
  23. Silhanek AD, Ramdass R, Lombardi CM. The effect of primary fracture line location on the pattern and severity of intraarticular calcaneal fractures: a retrospective radiographic study. J Foot Ankle Surg. 2006;45(4):211-219. doi:10.1053/j.jfas.2006.04.010
  24. Mladenović M, Milenković S, Stojiljković P, Krstić A. Sanders type III calcaneal fracture fixed with a locking angular plate: a case report. Acta Fac Med Naiss. 2022;39(3):371-379.
- 

Recepționat – 10.03.2025, acceptat pentru publicare – 22.03.2025

**Autor corespondent:** Mihaela Siromeatnicov, e-mail: mihaela.siromeatnicov@usmf.md

**Declarația de conflict de interese:** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Siromeatnicov M, Caproș N, Buruiană G. Fracturile de calcaneu: etiologie, patofiziologie, epidemiologie, clasificare și diagnostic [Fractures of the calcaneus: etiology, pathophysiology, epidemiology, classification and diagnosis]. Arta Medica. 2025;94(1):42-48.



DOI: 10.5281/zenodo.15880901

UDC: [616.98:578.834.1-036.21+614.4]:004

# PERSPECTIVE ASUPRA DIGITALIZĂRII SUPRAVEGHERII EPIDEMIOLOGICE A COVID-19

## PERSPECTIVES ON THE DIGITALIZATION OF COVID-19 EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE

**Alexandr Dascalov**, medic epidemiolog, master în Managementul Sănătății Publice, doctorand  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

### Rezumat

**Obiective.** Scopul principal al articolului este de a evalua modul în care tehnologiile digitale sunt utilizate pentru monitorizarea și gestionarea pandemiei, evidențiind beneficiile, provocările și implicațiile etice asociate.

**Metode.** Articolul se bazează pe o revizuire exhaustivă a literaturii existente și a studiilor de caz relevante privind utilizarea digitalizării în supravegherea epidemiologică a COVID-19. Se examinează diversele tehnologii și metode utilizate, precum aplicațiile mobile, analiza datelor masive, inteligența artificială și internetul lucrurilor în contextul gestionării pandemiei.

**Rezultate.** Articolul evidențiază că digitalizarea supravegherii epidemiologice a jucat un rol semnificativ în gestionarea și controlul pandemiei de COVID-19. Utilizarea tehnologiilor digitale a permis colectarea rapidă și eficientă a datelor, monitorizarea transmiterii virusului, identificarea rapidă a focarelor și implementarea măsurilor de intervenție. Cu toate acestea, au fost semnalate și anumite provocări, cum ar fi preocupările legate de confidențialitatea datelor, accesul inegal la tehnologie și riscul de discriminare.

**Concluzii.** Digitalizarea supravegherii epidemiologice a COVID-19 aduce atât beneficii, cât și provocări. Pentru a maximiza avantajele și a minimiza riscurile, trebuie să se acorde o atenție deosebită aspectelor etice, cum ar fi confidențialitatea datelor și nediscriminarea, și să se asigure accesul echitabil la tehnologiile digitale pentru sprijinirea eforturilor de sănătate publică.

**Cuvinte cheie:** digitalizare, supraveghere epidemiologică, COVID-19, tehnologii, direcții

### Summary

**Objectives.** The main aim of the article is to assess the utilization of digital technologies in monitoring and managing the pandemic, highlighting the benefits, challenges, and associated ethical implications.

**Methods.** The article relies on a comprehensive review of existing literature and relevant case studies regarding the use of digitalization in COVID-19 epidemiological surveillance. Various technologies and methods are examined, including mobile applications, big data analysis, artificial intelligence, and the Internet of Things in the context of pandemic management.

**Results.** The article emphasizes that the digitalization of epidemiological surveillance has played a significant role in managing and controlling the COVID-19 pandemic. The use of digital technologies has enabled rapid and efficient data collection, virus transmission monitoring, rapid outbreak identification, and intervention measures implementation. However, certain challenges have been highlighted, such as concerns regarding data confidentiality, unequal access to technology, and the risk of discrimination.

**Conclusions.** The digitalization of COVID-19 epidemiological surveillance brings both benefits and challenges. To maximize the benefits and minimize the risks, special attention must be paid to ethical aspects such as data confidentiality and non-discrimination, and ensuring equitable access to digital technologies to support public health efforts.

**Keywords:** digitalization, epidemiological surveillance, COVID-19, technologies, directions

### Introducere

Apariția și reapariția unor boli infecțioase precum gripa aviară și cea porcină, Ebola, Zika și, mai recent, COVID-19, au ridicat gradul de îngrijorare în rândul publicului și al comunității științifice cu privire la amenințarea pe care aceste boli o reprezintă pentru sănătatea publică la nivel global. Aceste evenimente au stârnit multiple dezbateri privitor la modul în care bolile infecțioase trebuie gestionate și despre eficacitatea răspunsurilor adoptate, toate acestea în contextul schimbărilor din domeniul tehnologiei [1].

În era noilor tehnologii digitale, s-a conturat un domeniu emergent în cadrul epidemiologiei, numit „epidemiologie digitală”. Acest nou domeniu utilizează tehnologii digitale

și instrumente informatice pentru a colecta, analiza și interpreta datele legate de răspândirea bolilor infecțioase și evenimentele de sănătate publică. Scopul fundamental al epidemiologiei digitale este să îmbunătățească procesele de supraveghere, cercetare și luare a deciziilor în controlul bolilor. Prin integrarea tehnologiilor digitale în practica epidemiologică, acest domeniu aduce noi perspective și abordări în gestionarea și înțelegerea bolilor infecțioase. Utilizând algoritmi avansați de analiză a datelor și platforme digitale de colaborare și comunicare, epidemiologia digitală își propune să ofere soluții mai rapide, mai precise și mai eficiente pentru monitorizarea și controlul bolilor, contribuind astfel la protejarea sănătății publice la nivel

global. [2].

Conform lui Hollis et al. (anul publicării), epidemiologia digitală a bolilor infecțioase reprezintă o disciplină emergentă în cadrul Big Data, cu scopul de a facilita detectarea mai rapidă a focarelor de boală și de a îmbunătăți supravegherea, alături de alte beneficii, cum ar fi reducerea poverii administrative [3]. Această abordare integrează datele masive generate de tehnologiile digitale și de instrumentele informatice cu metodele și practicile tradiționale ale epidemiologiei, permițând analiza rapidă și eficientă a informațiilor despre răspândirea bolilor. Prin utilizarea algoritmilor de inteligență artificială și a modelelor predictive, epidemiologia digitală poate identifica pattern-uri și tendințe în datele epidemiologice, ajutând la anticiparea și gestionarea eficientă a riscurilor pentru sănătatea publică. De asemenea, această disciplină poate reduce povara administrativă prin automatizarea proceselor de colectare și analiză a datelor, permițând epidemiologilor să se concentreze mai mult pe interpretarea rezultatelor și elaborarea de strategii de intervenție. Prin urmare, epidemiologia digitală reprezintă un instrument valoros în lupta împotriva bolilor infecțioase, contribuind la îmbunătățirea capacității de răspuns și la protejarea sănătății publice [4].

Dezvoltarea accelerată a noilor tehnologii a avut un impact profund asupra modului în care cetățenii din statele dezvoltate își gestionează sănătatea și monitorizează starea lor de bine. De exemplu odată cu avansul tehnologic, accesul la analiza secvențelor ADN-ului în vederea monitorizării stării de sănătate și a activității fizice a devenit mai accesibil pentru o parte a populației [5]. Cetățenii se înscriu în programe și platforme online pentru a primi alerte legate de gripă și alte informații medicale relevante pentru ei, și își administrează sănătatea cu ajutorul aplicațiilor specializate. Cu apariția unei noi generații de senzori și trackere, această formă de supraveghere individuală este pe cale să devină tot mai prezentă și mai semnificativă într-o varietate de domenii. Dispozitivele inteligente precum ceasurile, brățările și alte gadget-uri conectate la internet sunt deja disponibile pe piață, iar sisteme avansate de monitorizare a sănătății sunt în curs de dezvoltare, promițând o integrare subtilă și neinvazivă în viața de zi cu zi a oamenilor [4, 6].

Toate acestea converg înspre conceptul de e-sănătate, reprezentând o abordare inovatoare ce folosește tehnologiile informatice și comunicațiile electronice pentru îmbunătățirea accesului la servicii medicale și optimizarea asistenței medicale [7]. Unul dintre principalele obiective ale e-sănătății constă în integrarea tuturor datelor relevante pentru sănătate, indiferent de sursa acestora, într-un dosar electronic de sănătate. Acest dosar electronic de sănătate servește apoi ca o bază comprehensivă de informații pentru deciziile legate de sănătate, atât la nivel personal, cât și profesional. De asemenea, e-sănătatea oferă și utilizatorilor o mai mare autonomie și implicare în gestionarea propriilor lor date de sănătate, permițându-le să-și monitorizeze și să-și gestioneze mai eficient starea de sănătate și să ia decizii informate cu privire la propria lor bunăstare [8, 9].

În multe țări, dosarul medical electronic este deja în uz sau este pe cale să fie introdus. În societățile cu un nivel

înalt de penetrare a serviciilor digitale, cum ar fi de exemplu Estonia, s-a făcut chiar un pas mai departe: „eEstonia” își deschide în prezent sistemul de sănătate digitalizat pentru Big Data și intenționează să-l extindă într-un „Sistem de informații despre sănătate 2.0” care este destinat să lucreze cu datele personale ale pacienților în timp real [10].

Aceste noi realizări par să dea startul unei noi ere în medicină, cunoscută sub numele de „medicină personalizată” sau „medicină individualizată”, care pune accentul în principal pe nevoile individuale în loc de cele ale grupurilor [11].

Toate datele personale generate inițial în scopuri individuale trebuie interpretate prin prisma epidemiologiei (digitale), fie pentru diagnostic, prevenire fie pentru tratament, și necesită analize statistice, clasificări și corelații statistice. În acest context, progresele realizate de epidemiologia digitală permit realizarea acestei analize statistice instantaneu și continuu, dar și predictiv, cu accent pe anticiparea și prevenirea evenimentelor posibile. Prin urmare, epidemiologia digitală devine din ce în ce mai importantă în activitatea practică de zi cu zi, având un impact profund asupra implementării măsurilor de control și răspuns, inclusiv în cazul pandemiei de COVID-19 [12].

*Scopul principal* al prezentului articol de reviu al literaturii este de a evalua modul în care tehnologiile digitale sunt utilizate pentru monitorizarea și gestionarea pandemiei, evidențiind beneficiile, provocările și implicațiile etice asociate.

## Metode de cercetare

### 1. Căutarea literaturii

Pentru a obține o imagine comprehensivă și actualizată asupra digitalizării în supravegherea epidemiologică a COVID-19, am efectuat o căutare exhaustivă a literaturii în diverse surse de informații. Aceste surse includ:

*Baze de date specializate.* Am explorat bazele de date academice precum PubMed, Web of Science, Scopus și Google Scholar pentru a identifica studii și articole științifice relevante în domeniul sănătății publice, epidemiologiei și tehnologiei informaționale.

*Organizații și instituții de cercetare.* Am accesat site-urile web ale organizațiilor internaționale de sănătate precum Organizația Mondială a Sănătății (OMS), Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) și Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) pentru a identifica rapoarte, ghiduri și studii relevante.

*Reviste științifice și conferințe.* Am căutat lucrări publicate în reviste științifice de prestigiu în domeniul sănătății publice și al tehnologiei informaționale. De asemenea, am analizat lucrările prezentate la conferințe și simpozioane relevante pentru subiectul nostru de interes.

### 2. Criterii de includere/excludere

Selecția literaturii pentru reviu a fost realizată pe baza următorilor criterii:

*Relevanța tematică.* Am inclus articole și studii care au abordat direct digitalizarea supravegherii epidemiologice a COVID-19, concentrându-ne pe aspectele legate de utilizarea tehnologiilor informaționale în monitorizarea și gestionarea

pandemiei.

**Calitatea și credibilitatea.** Am prioritizat lucrările publicate în reviste științifice recunoscute, rapoarte oficiale ale organizațiilor internaționale și studii realizate de experți cu expertiză în domeniul sănătății publice și al tehnologiei informaționale.

**Acoperirea geografică și temporală.** Am căutat literatură care reflectă diversitatea geografică și temporală a implementării și impactului digitalizării în supravegherea COVID-19, atât la nivel global, cât și la nivel regional sau național.

**Reproducibilitatea și relevanța practică.** Am inclus lucrări care prezintă rezultate și concluzii reproducibile și care au aplicabilitate practică în gestionarea actuală a pandemiei și a riscurilor de sănătate publică asociate cu COVID-19.

**Excluderea surselor redundante sau irelevante.** Am evitat să includem lucrări care prezintă conținut redundant sau irelevant pentru obiectivele și întrebările de cercetare ale reviei noastre, asigurându-ne că analiza noastră este coerentă și relevantă.

Prin aplicarea acestor metode și criterii de cercetare, am asigurat că reviu literaturii este fundamentat pe surse credibile și relevante, oferind o perspectivă cuprinzătoare și informativă asupra digitalizării în supravegherea epidemiologică a COVID-19.

## Rezultate

### **Direcțiile de digitalizare a serviciilor de sănătate în contextul COVID-19 - experiența altor state**

În decursul anului 2019, o nouă tulpină de coronavirus, numită SARS-CoV-2, a fost identificată pentru prima dată în orașul Wuhan, China. Ceea ce a început ca un focar localizat a devenit rapid o pandemie globală, punând la încercare sistemele de sănătate și resursele umane din întreaga lume [13].

Răspândirea rapidă și necontrolată a virusului a subliniat necesitatea unor instrumente eficiente de supraveghere epidemiologică pentru a gestiona evoluția pandemiei și a limita impactul său asupra sănătății publice. Drept urmare Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a cerut implementarea de mecanisme coordonate pentru a sprijini răspunsul la focare, iar soluțiile digitale de sănătate au fost identificate ca fiind una dintre cele mai promițătoare abordări pentru a face față acestei noi provocări [14].

Pandemia de COVID-19 a fost unică din multiple perspective. În primul rând, aceasta s-a distins prin numărul ridicat de persoane infectate la nivel global, precum și prin transmisibilitatea și spectrul severității clinice al virusului. Comparativ cu evenimentele similare din trecutul recent, cum ar fi gripa pandemică, epidemiile de Ebola sau Zika virus, pandemia de COVID-19 a avut un impact mult mai amplu și mai profund asupra comunităților și economiilor din întreaga lume [15].

Pe de altă parte pandemia de COVID-19 este prima de magnitudine globală în era digitală. Soluțiile digitale de sănătate, care au atins un anumit nivel de dezvoltare, dar care nu sunt încă larg implementate și acceptate, au jucat un rol major în răspunsul la această pandemie [16].

Noile soluții digitale pot sprijini eficient instituțiile în timpul unei pandemii, facilitând distribuția imediată pe scară largă a informațiilor, urmărind transmiterea în timp real, creând locuri virtuale pentru întâlniri sau operațiuni de zi cu zi și oferind consultații de telemedicină pentru pacienți. Cu toate acestea, unele strategii și instrumente digitale de sănătate pot întâmpina provocări asociate cu barierele de acces, acceptabilitate și probleme etice [17-19].

De exemplu, unele guverne au răspuns la această urgență de sănătate publică cu o gamă largă de instrumente de supraveghere concepute pentru a identifica și urmări persoanele care pot fi infectate. Aceste măsuri au intensificat dezbaterile despre confidențialitatea individuală și supravegherea guvernamentală asupra propriilor cetățeni [20].

Pandemia COVID-19 a oferit un punct de plecare pentru a dezbate modul în care soluțiile digitale implementate în domeniul sănătății ar trebui valorificate pentru a aborda această situație de criză fără precedent [21-23].

Noile modele de gestionare a sănătății au fost esențiale în timpul pandemiei de COVID-19. Din cauza ratei ridicate de transmitere a COVID-19, majoritatea țărilor au impus măsuri restrictive stricte, ceea ce a făcut ca comunicarea și vizitele între pacienți și medici să devină o provocare [16, 19, 23].

În era tehnologiilor digitale de sănătate, accentul s-a mutat către noi modele, cum ar fi: telemedicina (vizite virtuale, asistență și consultații virtuale) [24, 25], aplicații mobile pentru monitorizarea la distanță a pacienților [26, 27] și platforme online pentru evaluarea riscurilor, screening și triaj [28, 29].

### **Telemedicină și sisteme de monitorizare a pacientului la distanță**

Telemedicina oferă pacienților posibilitatea de a primi îngrijire medicală în confortul propriului domiciliu, reducând astfel riscul de expunere la COVID-19 în mediile aglomerate precum secțiile de urgență sau cele de triaj. Această metodă nu doar asigură îngrijire sigură pentru cei afectați de COVID-19, ci facilitează și gestionarea aspectelor medicale de rutină, inclusiv prescrierea electronică a medicamentelor (e-rețete) [30]. Pe lângă aceste aspecte, personalul medical poate monitoriza simptomele pacienților în timp real, oferind recomandări medicale valoroase atunci când este necesar și menținând pacienții stabili acasă, departe de spitalele supraîncărcate [31].

În plus, aceste instrumente pot servi ca resurse utile pentru a colecta rapid informații semnificative despre cohorte mari de pacienți pentru a studia evoluția simptomelor lor în timp real. Această abordare sporește înțelegerea diferitelor forme clinice de manifestare a COVID-19 la persoanele infectate și permite investigarea consecințelor sale pe termen lung asupra sănătății [32].

Astfel, în contextul telemedicinii, recent în Luxemburg, a fost demarat un studiu de cohortă prospectiv numit Predi-COVID, având ca scop investigarea factorilor asociați cu severitatea bolii COVID-19. Acest studiu a utilizat date din sistemul național de supraveghere, care acoperă practic toți pacienții testați pozitiv pentru COVID-19. De asemenea,

datele din sistem sunt combinate cu eșantionarea biologică, rezultatele electronice raportate de pacienți și colecții de date digitale inovatoare. Printre acestea, se numără și înregistrările vocale realizate prin smartphone, care identifică biomarkerii vocali ai sindroamelor respiratorii. Această abordare integrată permite o analiză cuprinzătoare a evoluției bolii și a factorilor care influențează severitatea acesteia [33].

### ***Triaj și evaluarea riscurilor***

Pandemia cauzată de virusul COVID-19 a generat anxietate și incertitudine în rândul populațiilor. Pentru a optimiza alocarea resurselor, telemedicina bazată pe videoconferințe poate fi utilizată nu doar pentru a crește confortul pacienților, ci și pentru a efectua un triaj medical eficient [25, 31].

Hollander et al. au subliniat că telemedicina poate funcționa ca un sistem de triaj în diferite faze. Prima etapă este „triajul premergător”, în care pacienții sunt clasificați ca posibil infectați cu COVID-19 sau neinfecțati înainte de a ajunge la spital. De asemenea, telemedicina permite o monitorizare atentă a pacienților mai puțin sever afectați la domiciliu, facilitând comunicarea continuă [34]. A doua fază a triajului are loc în spital și este denumită „modelul furnizorului de triaj”. În această fază, pacienții cu risc crescut de COVID-19 sunt examinați prin evaluarea rapidă a caracteristicilor clinice și testare. Pacienții sunt ținuti în saloane de urgență izolate, unde li se oferă planșete pentru a comunica cu personalul medical [34].

Pentru a reduce riscul de infecție în rândul personalului medical, spitalele au implementat, de asemenea, monitorizarea electronică a unității de terapie intensivă [35]. De exemplu, în câteva țări au fost inițiate programe de telemedicină în cadrul spitalelor. Un robot este introdus în camera unui pacient infectat cu COVID-19 pentru a monitoriza semnele vitale și semnele cardiace, și pentru a facilita comunicarea între pacient și personalul medical, atunci când este necesar. Toate mișcările robotului sunt controlate de asistenți medicali sau medici de la distanță, din afara camerei [32].

Platforme de urmărire a simptomelor bazate pe site-uri web, cum ar fi [maladiecoronavirus.fr](https://www.maladiecoronavirus.fr) în Franța [36] și [beatcovid19now.org](https://beatcovid19now.org) în Australia [37], au fost rapid dezvoltate pentru a ajuta indivizii să evalueze riscul de infectare cu SARS-CoV-2. Utilizatorii erau îndrumați să răspundă la întrebări relevante, care sunt folosite pentru a alimenta algoritmi de predicție a riscurilor. Pe baza acestor date, platformele ofereau recomandări, inclusiv sfaturi pentru apelarea unei linii de asistență sau pentru a rămâne acasă și a urma ghidurile internaționale. De asemenea, chatbot-urile, cum ar fi Symptoma, au furnizat asistență digitală în evaluarea riscului de COVID-19 [38].

### ***Comunicarea digitală pe parcursul pandemiei***

Comunicarea dintre liderii politici și autoritățile științifice a fost una de maximă importanță în timpul pandemiei de COVID-19 [39].

De la debutul pandemiei COVID-19, dezinformarea, „știrile false” și teoriile conspiraționiste despre originea,

răspândirea și tratamentul bolii au circulat pe internet, în comunicatele guvernamentale, în rețelele de socializare și prin mesaje SMS [40].

Aceste probleme de comunicare au generat confuzie și neîncredere, având consecințe negative atât la nivel individual, cât și comunitar. Pentru a furniza cele mai utile informații în timp util Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a stabilit la nivel internațional, precum și la nivel național și regional, o comunicare digitală eficientă a riscurilor prin intermediul unei campanii active de informare factuală care utilizează diverse canale digitale. Astfel, strategiile de comunicare eficientă ajută la gestionarea fricii oamenilor și au crescut probabilitatea ca aceștia să respecte măsurile impuse în timpul pandemiei. Comunicarea riscurilor promovează implicarea comunității, previne sau reduce răspândirea zvonurilor și diminuează amenințările la adresa sănătății publice. Cu toate acestea, o comunicare deficitară a riscurilor poate genera confuzie, frustrare și neîncredere în lideri în viitor. Comunicarea în timpul epidemiei trebuie să fie nu doar clară și lipsită de ambiguitate, ci și să ajungă rapid la populația țintă, inclusiv lucrătorii din domeniul sănătății, autoritățile locale și publicul larg [39-41].

De exemplu, ghidurile privind practicarea distanțării sociale au fost percepute ca fiind neclare și susceptibile la interpretări greșite. Acestea ar fi trebuit să fie însoțite de mesaje mai directe, cum ar fi „rămâneți acasă”, în special pentru a clarifica conceptul de distanțare socială, în special pentru grupurile vulnerabile sau pentru tineri [41].

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) utilizează termenul „distanță fizică” alături de „distanțare socială” pe pagina sa web pentru a sublinia această necesitate. Cu toate acestea, a fost important să se promoveze contactul social, în special pentru persoanele în vârstă. Metodele digitale par a fi soluții promițătoare, deoarece le permit oamenilor să mențină distanța fizică în timp ce rămân informați sau în contact cu ceilalți; de exemplu, platforma de mesagerie WhatsApp furnizează alerte de sănătate în diferite limbi [41].

În plus, sănătatea digitală poate juca un rol major la nivel guvernamental. Au fost luate inițiative guvernamentale pentru a furniza ghiduri și informații pe site-urile guvernamentale, cu scopul de a informa populația cu privire la comportamentul adecvat în timpul pandemiei. Majoritatea acestor inițiative au fost susținute de ghidurile emise de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și de Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) [42].

Utilizarea aplicațiilor sau a serviciilor de mesagerie instantanee pentru a permis ministerelor sau agențiilor de sănătate din diverse state să contacteze lucrătorii din domeniul sănătății de la distanță și să furnizeze informații oficiale cu privire la numărul de cazuri, simptome și măsuri de prevenire. Toate acestea reprezintă doar câteva exemple de măsuri eficiente care au fost folosite în pandemia de COVID-19 [43].

O consecință crucială a unei strategii deficitare de comunicare a riscurilor poate fi creșterea probabilității nivelului de anxietate în rândul populației. Informațiile contradictorii și supraexpunerea la titluri senzaționaliste din mass-media și din social media pot afecta sănătatea mentală

a oamenilor și pot amplifica nivelul general de frică. Izolarea practică pe timpul pandemiei de COVID-19 avea potențial de a agrava această problemă, deoarece expunerea crescută la social-media și zvonuri, precum și lipsa comunicării și dezbaterii în lumea reală, pot contribui la această creștere a anxietății [39, 40].

În consecință, perioadele de carantină și izolare au consolidat importanța dezvoltării instituționale a strategiilor digitale. Prin urmare, în timpul pandemiei de COVID-19, planurile oficiale de comunicare trebuiau să promoveze canale de comunicare digitală ușor accesibile și diverse în toate etapele și în scopuri diferite (comunicare globală, regională și comunitară). Aceste canale ar fi trebuit să fie integrate într-un sistem informațional complex, servind drept instrument de comunicare și pentru detectarea și susținerea persoanelor cu risc [44].

Un exemplu de strategie de comunicare care a fost implementată rapid și eficient pentru a contracara frica și zvonurile în rândul populației a fost trimiterea de mesaje de către guvernul din Singapore prin intermediul platformei WhatsApp [45].

În cele din urmă, este crucial să se dezvolte o strategie pentru a implica și populațiile marginalizate și vulnerabile. Această strategie ar trebui să includă diverse mijloace de comunicare, inclusiv platforme digitale, și să folosească un limbaj adecvat, simplu și nediscriminatoriu. Totodată, este important să se țină cont de diferențele în ceea ce privește alfabetizarea în materie de sănătate [39].

#### **Utilizarea datelor digitale pentru modelarea transmiterii, evoluției și percepției COVID-19**

Monitorizarea activităților online sau a rețelelor de socializare în scopuri de sănătate publică a fost investigată încă din primele zile de apariție ale epidemiologiei digitale la începutul anilor 2000. Scopul principal a fost să surprindă tendințele legate de sănătate și să modeleze focarele de boală. Cele mai renumite exemple de supraveghere a sănătății pe internet au fost dezvoltate pentru a prezice incidența gripei, precum Google Flu Trends [46], sau pentru a obține informații de pe platformele de socializare, cum ar fi Twitter, despre gripa, rujeolă, virusul Zika, și virusul Ebola [47].

Deși au un potențial ridicat pentru sănătatea publică, aceste studii au fost criticate pentru lipsa lor de teoretizare și de metodologie adecvată, ceea ce poate face dificilă compararea rezultatelor lor și ridică întrebări cu privire la siguranța utilizării lor pentru a formula măsuri de sănătate publică eficiente în lumea reală [47].

Pentru a depăși ideea simplistă că Twitter este doar un "teren de joacă uriaș" pentru cercetători, inițiativele de utilizare a datelor de pe Twitter pentru a studia focarul COVID-19 ar trebui să se bazeze pe lecțiile învățate din greșelile anterioare, adoptând o abordare mai riguroasă și beneficiind de o sursă deschisă a datelor [48].

În cadrul cercetării epidemiologice moderne, analiza datelor online a devenit o unealtă esențială pentru monitorizarea și previzionarea bolilor infecțioase. Diverse surse de date, cum ar fi Google Trends, căutările Wikipedia și indicii precum Baidu și Weibo din China, au fost investigate

pentru a evalua utilitatea lor în contextul sănătății publice [47].

Studiile recente au evidențiat corelații semnificative între activitățile online și incidența bolilor, cu date care pot prezice vârfurile de cazuri cu o anticipare de până la 10-14 zile față de datele oficiale. De exemplu, în China, căutările pe internet și interacțiunile pe rețelele de socializare legate de COVID-19 au prezentat tendințe paralele cu incidența zilnică a bolii [49].

Aceste constatări subliniază potențialul enorm al analizei datelor online în suplimentarea metodelor tradiționale de supraveghere a sănătății publice și în oferirea unei perspective avansate asupra evoluției epidemiilor. Cu toate acestea, cercetările din acest domeniu necesită o abordare riguroasă și o atenție deosebită acordată metodologiei, pentru a asigura fiabilitatea și validitatea rezultatelor obținute.

Deși rapoartele sunt limitate până în prezent, există perspective promițătoare privind utilitatea acestor surse de date în identificarea timpurie a simptomelor mai puțin frecvente asociate cu COVID-19. Această abordare ar putea urmări un model similar celui utilizat în detectarea semnalelor slabe de farmacovigilență din mediul social și identificarea efectelor secundare ale medicamentelor. Un avantaj principal al acestor surse de date este că pot fi accesate rapid și la un cost redus în fazele incipiente ale epidemiei [50].

Cu toate acestea, utilizarea activităților online sau a datelor provenite de pe rețelele de socializare în scopul prezicerii incidenței bolilor nu a fost niciodată implementată în mod prospectiv și în timp real pentru orientări de sănătate publică la scară largă. De obicei, astfel de previziuni sunt realizate retrospectiv de algoritmi instruiți pentru a reproduce cât mai fidel datele din „standardul de aur”, cum ar fi cele obținute de CDC [50]. Pandemia COVID-19 ar putea reprezenta primul caz în care este efectuată o astfel de analiză prospectivă, combinând datele din sursele standard de supraveghere a bolilor cu datele provenite de pe rețelele de socializare sau din activitățile de urmărire pentru a îmbunătăți precizia generală a predicțiilor epidemiologice [47].

Analiza datelor provenite din rețelele de socializare este de o importanță crucială în timpul pandemiei COVID-19, oferind o perspectivă în timp real asupra reacțiilor și comportamentului oamenilor în fața evoluției pandemiei. Această analiză poate acoperi aspecte precum sentimentele individuale, nivelul de anxietate și stres, dar și opiniile colective, temerile, sau speranțele legate de tratamente sau vaccinuri [47]. De asemenea, identificarea și contracararea propagării știrilor false despre COVID-19 sunt de o importanță crucială în era noastră digitală modernă [48]. Această abordare ar putea contribui la gestionarea mai eficientă a discuțiilor și acțiunilor legate de COVID-19 și ar trebui să fie continuată și extinsă pentru a asigura un răspuns cât mai informațional și corect posibil în fața pandemiei.

#### **Digitalizarea supravegherii epidemiologice în COVID-19**

Pandemia COVID-19, similar cu alte crize globale din istoria omenirii, a generat perturbări de sănătate și economice fără precedent în numeroase țări. Cu toate acestea, în paralel,

această nouă situație a stimulat tranziția către soluții digitale în diverse industrii și în societatea în ansamblu.

Un exemplu elocvent al acestei tranziții este sectorul educației; de la școlile primare până la universități, s-au dezvoltat noi strategii de predare la distanță, trecând de la lecții în sălile de clasă la conferințe live sau cursuri online [51].

Similar, organizațiile din domeniul îngrijirii sănătății au răspuns la pandemia COVID-19 adoptând rapid soluții digitale și tehnologii avansate [31, 32]. În timpul unei pandemii, tehnologia digitală poate atenua sau chiar rezolva multe dintre provocările întâlnite, îmbunătățind astfel furnizarea asistenței medicale. Instrumentele digitale au fost aplicate pentru a răspunde nevoilor acute apărute ca rezultat direct sau indirect al pandemiei, cum ar fi aplicațiile pentru monitorizarea pacienților sau serviciile de urgență pentru triaj la distanță [4, 22].

Cu toate acestea, multe dintre soluțiile dezvoltate și implementate în timpul pandemiei de COVID-19 ar putea fi consolidate pe termen lung, contribuind la definirea și adoptarea unor noi modele digitale de îngrijire. Printre acestea, se remarcă supravegherea persoanelor aflate în carantină la domiciliu și monitorizarea pe scară largă a populației [6, 30, 32].

Revizuirea literaturii realizată în cadrul acestui articol sugerează că tehnologiile digitale pot juca un rol crucial nu doar în diagnosticarea COVID-19, ci și în implementarea măsurilor de profilaxie și supraveghere.

Judson et al. (2020) au implementat Coronavirus Symptom Checker, un instrument digital de auto-triaj și auto-programare destinat pacienților, pentru a aborda pandemia COVID-19. Acesta oferă pacienților acces 24 de ore pe zi la recomandări personalizate și îmbunătățește capacitatea clinicilor prin auto-triaj, auto-programare și evitarea contactului inutil în persoană. Rezultatele indică faptul că majoritatea pacienților care au utilizat acest instrument nu au necesitat contact suplimentar cu sistemul de sănătate în zilele următoare [52].

Un alt aspect de o importanță fundamentală în contextul digitalizării asistenței medicale este supravegherea epidemiologică. Analiza noastră relevă faptul că prevenirea și supravegherea sunt adesea tratate împreună în literatura de specialitate, deoarece „prevenirea COVID-19” poate fi privită ca „prevenirea răspândirii ulterioare”, proces care este în mare parte realizat prin supraveghere. În cazul pandemiei COVID-19, supravegherea și prevenirea se suprapun în mod evident, deoarece riscul de infecție poate fi redus prin implementarea eficientă a unui plan de supraveghere și controlul interacțiunilor dintre persoanele infectate și populația sănătoasă.

Un studiu efectuat de Ferretti et al. (2020) a investigat parametrii esențiali ai propagării epidemiei COVID-19, cu scopul de a estima contribuțiile diferitelor căi de transmitere și de a determina cerințele pentru izolarea cu succes a cazurilor și urmărirea contactelor. Răspândirea rapidă a virusului face ca urmărirea manuală a contactelor să fie impracticabilă. O soluție propusă este implementarea unei aplicații de urmărire a contactelor, care să creeze o

înregistrare temporară a interacțiunilor de proximitate între indivizi și să alerteze imediat contactele apropiate recente ale cazurilor diagnosticate, solicitându-le să se autoizoleze. Cu toate acestea, o limitare semnificativă a acestui tip de tehnologie de urmărire este că pentru a fi eficientă, trebuie să fie utilizată de o parte semnificativă a populației [53].

Un exemplu ilustrativ al eficacității unei aplicații mobile pentru urmărirea contactelor este dat de implementarea realizată de guvernul chinez în Wuhan [54].

În provincia Hubei, a fost introdus un sistem de screening bazat pe coduri QR, destinat monitorizării mișcării populației, în special în cadrul transportului public. Cu ajutorul tehnologiei big data și al telefoanelor mobile, fiecare cetățean a fost asignat unul dintre cele trei coduri disponibile: verde (indicând siguranță), galben (semnificând necesitatea de precauție) și roșu (interzicând accesul) [55].

O implementare similară a fost realizată și în Taiwan. Prin intermediul sistemului de înregistrare al cetățenilor și a cardurilor de intrare ale străinilor, autoritățile au putut monitoriza persoanele cu risc crescut de infecție cu COVID-19, datorită călătoriilor recente în zonele afectate. Cei identificați ca având un risc sporit au fost supravegheați electronic prin intermediul telefoanelor mobile și au fost incluși într-un sistem de intrare în carantină. Pentru a obține rapid eliberarea formularului de imigrație, aceștia au fost obligați să completeze un formular de declarație de sănătate, care necesită scanarea unui cod QR ce conduce la un formular online, fie înainte de plecarea către Taiwan, fie la sosirea pe teritoriul țării [56].

Revizuirea literaturii relevă că un alt mijloc semnificativ de control al răspândirii unei epidemii este monitorizarea și supravegherea căutărilor pe internet și a activității pe rețelele sociale.

Wang et al. (2020) au demonstrat utilizarea platformei de socializare chineză WeChat pentru a colecta date zilnice privind frecvența cuvintelor cheie asociate cu SARS-CoV-2. Autorii au constatat că frecvențele mai multor cuvinte-cheie legate de COVID-19 au prezentat un comportament neobișnuit într-o perioadă anterioară izbucnirii focarului în China. Acest lucru a condus la concluzia că rețelele sociale pot oferi o nouă abordare pentru detectarea timpurie a focarelor de boală [56].

Similar, termenii italieni pentru „tuse” și „febră” au fost monitorizați în Google Trends pentru a furniza informații utile în prevenirea focarului COVID-19 din Italia. Această analiză a evidențiat o asociere semnificativă între căutările online și numărul de internări sau decese spitalicești în următoarele două săptămâni [57].

Aceste două studii demonstrează că monitorizarea informațiilor de sănătate publică de la motoarele de căutare bazate pe web poate juca un rol semnificativ în predicția viitoarelor focare de COVID-19. Acest lucru este complementar sistemelor tradiționale de supraveghere a sănătății publice și arată potențialul utilizării datelor online în anticiparea și gestionarea eficientă a pandemiilor.

În plus, o tehnologie care poate contribui la colectarea automată, descentralizată și la distanță a datelor în scopuri de supraveghere este IoT (Internet of Things - Internetul

Obiectelor). Un sistem inteligent de supraveghere a bolilor bazat pe IoT a demonstrat potențialul său în controlul pandemiei [58]. De fapt, având în vedere că majoritatea oamenilor utilizează smartphone-uri și tehnologii portabile și au acces la internet, această tehnologie poate contribui la limitarea răspândirii pandemiei prin colectarea și analiza automată a datelor obținute implicit.

Deși tehnologia din spatele aplicațiilor de supraveghere și urmărire a contactelor prezintă un potențial convingător, ridică numeroase preocupări. Cea mai evidentă problemă este utilizarea ulterioară a unui instrument de supraveghere dezvoltat pentru un scop precis (cum ar fi aplicația pentru monitorizarea mișcării oamenilor în cazul Chinei și Taiwanului), care poate rămâne în uz după soluționarea crizei [54-56].

Confidențialitatea trebuie să fie o preocupare principală pentru factorii de decizie politică și o provocare cheie pentru proiectanții și inginerii care dezvoltă astfel de instrumente digitale pentru controlul epidemiei.

Pentru a respecta acest principiu, o abordare preferabilă este să se monitorizeze răspândirea virusului și să se alerteze utilizatorii fără a colecta date personale. Un exemplu promițător în acest sens a fost furnizat de Yasaka et al. (2020), care au descris o aplicație de probă a conceptului pentru urmărirea contactelor, care nu necesită înregistrare sau divulgare a datelor private, cum ar fi locația [59].

Deși articolele menționate anterior se concentrează pe supravegherea și prevenirea în cazul pacienților ambulatori și al populației generale, o perspectivă interesantă asupra supravegherii pacienților internați provine din studiul lui Lin et al. (2020), care descrie un sistem potențial de supraveghere activă cu servicii de tehnologie informațională (IT) pentru identificarea pacienților spitalizați la care tratamentul cu antibiotice nu a dus la o îmbunătățire semnificativă a pneumoniei [60].

Per total se observă faptul că tehnologiile digitale discutate în literatura științifică analizată în prezentul articol se concentrează în principal pe domeniile diagnosticului, prevenirii și supravegherii, ceea ce se poate datora fazelor de urgență ale pandemiei COVID-19.

### **Considerațiuni etice în procesul de digitalizare a supravegherii epidemiologice a COVID-19**

Colectarea și prelucrarea datelor prin tehnologii digitale în domeniul sănătății publice sunt promovate la nivel global de către guverne și companii private ca remedii strategice pentru combaterea pandemiei COVID-19. Cu toate acestea, limitele etice și legale ale implementării acestor instrumente digitale pentru supravegherea și controlul bolilor rămân neclare. În întreaga lume, a apărut o dezbatere în continuă evoluție cu privire la avantajele și riscurile mobilizării instrumentelor digitale în sănătatea publică [61].

Cele mai bune practici în domeniul digitalizării supravegherii epidemiologice a COVID-19 includ următoarele:

- 1) Colectarea strictă a datelor relevante pentru scopurile stabilite.
- 2) Anonimizarea, pseudo-anonimizarea sau agregarea

datelor cât mai devreme posibil pentru a proteja confidențialitatea și intimitatea indivizilor.

3) Ștergerea promptă a datelor cu caracter personal după finalizarea procesului de prelucrare, conform reglementărilor și politicilor aplicabile.

4) Respectarea pe deplin a drepturilor persoanelor vizate, inclusiv dreptul la confidențialitate și protecția datelor personale.

5) Demontarea infrastructurii și a sistemelor de supraveghere după încheierea epidemiei sau a situației de urgență, pentru a evita utilizarea neautorizată sau răspândirea ulterioară a datelor.

Conform surselor bibliografice utilizarea digitalizării în supravegherea epidemiologică a COVID-19 implică anumite principii etice de bază pentru a asigura respectarea drepturilor individuale și protejarea intimității datelor personale [62-64]. Aceste principii includ:

1) *Consensul și participarea voluntară.* Utilizarea tehnologiilor digitale ar trebui să se bazeze pe consimțământul informat și voluntar al utilizatorilor. Persoanele trebuie să fie informate cu privire la modul în care datele lor vor fi colectate, stocate și utilizate și să aibă posibilitatea de a refuza participarea fără consecințe negative.

2) *Transparența și responsabilitatea.* Autoritățile și organizațiile care colectează și utilizează datele ar trebui să fie transparente în privința proceselor lor și a modului în care datele sunt utilizate în supravegherea epidemiologică. Acestea trebuie să fie responsabile pentru protejarea datelor și să asigure că există mecanisme adecvate de control și supraveghere.

3) *Confidențialitatea și anonimatul.* Datele colectate ar trebui să fie protejate împotriva accesului neautorizat și să fie utilizate numai în scopul specific al supravegherii epidemiologice. Se recomandă utilizarea unor metode de anonimizare și criptare pentru a proteja identitatea indivizilor.

4) *Limitarea scopului și minimalizarea datelor.* Colectarea datelor ar trebui să fie limitată strict la informațiile necesare pentru supravegherea epidemiologică și să fie minimalizată pentru a evita colectarea excesivă de informații personale.

5) *Echitatea și non-discriminarea.* Utilizarea tehnologiilor digitale în supravegherea epidemiologică ar trebui să fie realizată într-un mod care să respecte principiile de echitate și non-discriminare. Datele nu ar trebui să fie utilizate pentru a perpetua sau accentua inegalitățile sociale sau să conducă la discriminare împotriva anumitor grupuri.

6) *Accesul la drepturile și serviciile esențiale.* Utilizarea digitalizării în supravegherea epidemiologică ar trebui să asigure că toți cetățenii au acces egal la informații și la serviciile esențiale de sănătate, indiferent de statutul lor socio-economic sau de accesul lor la tehnologie.

7) *Evaluarea impactului și revizuirea constantă.* Impactul utilizării tehnologiilor digitale în supravegherea epidemiologică ar trebui să fie evaluat în mod regulat pentru a identifica posibilele efecte negative și pentru a ajusta practicile în consecință. Este important să existe o revizuire continuă a politicilor și a proceselor pentru a asigura respectarea principiilor etice și a drepturilor individuale.

Respectarea acestor principii etice este crucială pentru a asigura că utilizarea digitalizării în supravegherea epidemiologică a COVID-19 este eficientă și, în același timp, respectă drepturile și demnitatea umană a indivizilor.

### Concluzii

Digitalizarea supravegherii epidemiologice a COVID-19

prezintă atât oportunități semnificative, cât și provocări importante. Pentru a maximiza beneficiile și a minimiza riscurile, este crucial să se acorde o atenție deosebită aspectelor etice, precum confidențialitatea datelor și nediscriminarea. În plus, este important să se asigure că tehnologiile digitale sunt accesibile și utilizate în mod echitabil pentru a sprijini eforturile de sănătate publică în gestionarea pandemiei.

### Bibliografie

1. Eckmanns T, Füller H, Roberts SL. Digital epidemiology and global health security; an interdisciplinary conversation. *Life Sci Soc Policy*. 2019;15(1):2.
2. Velasco E. Disease detection, epidemiology and outbreak response: the digital future of public health practice. *Life Sci Soc Policy*. 2018;14(1):7.
3. Hollis S, Stollow J, Rosenthal M, Morreale SE, Moses L. Go.Data as a digital tool for case investigation and contact tracing in the context of COVID-19: a mixed-methods study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1717.
4. da Fonseca MH, Kovalski F, Picinin CT, Pedrosa B, Rubbo P. E-Health Practices and Technologies: A Systematic Review from 2014 to 2019. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(9):1192.
5. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology (Basel)*. 2023;12(7):997.
6. Enam A, Torres-Bonilla J, Eriksson H. Evidence-Based Evaluation of eHealth Interventions: Systematic Literature Review. *J Med Internet Res*. 2018;20(11):e10971.
7. Pourrazavi S, Kouzekanani K, Bazargan-Hejazi S, et al. Theory-based E-health literacy interventions in older adults: a systematic review. *Arch Public Health*. 2020;78:72.
8. Huang J, Chan SC, Ko S, et al. Associations between adoption of eHealth management module and optimal control of HbA1c in diabetes patients. *npj Digital Medicine*. 2023;6(1):67.
9. Barati Jozan MM, Ghorbani BD, Khalid MS, Lotfata A, Tabesh H. Impact assessment of e-trainings in occupational safety and health: a literature review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1187.
10. Häggglund M, Kharko A, Hagström J, et al. The NORDeHEALTH 2022 Patient Survey: Cross-Sectional Study of National Patient Portal Users in Norway, Sweden, Finland, and Estonia. *J Med Internet Res*. 2023;25:e47573.
11. Moreira AG, Kamat D. Personalized Medicine. *Pediatr Ann*. 2022;51(10):e379-e380.
12. Steinhauser S, Raptis G. Design propositions for nudging in healthcare: Adoption of national electronic health record systems. *Digit Health*. 2023;9:20552076231181208.
13. To KK, Sridhar S, Chiu KH, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):507-535.
14. World Health Organization. Responding to community spread of COVID-19: interim guidance, 7 March 2020. 2020.
15. Zaidi AK, Singh RB. Epidemiology of COVID-19. Progress in molecular biology and translational science. 2024;202:25-38.
16. Maccaro A, Audia C, Stokes K, et al. Pandemic Preparedness: A Scoping Review of Best and Worst Practices from COVID-19. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(18):2572.
17. Dong E, Ratcliff J, Goyea TD, et al. The Johns Hopkins University Center for Systems Science and Engineering COVID-19 Dashboard: data collection process, challenges faced, and lessons learned. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(12):e370-e376.
18. Skirbekk H, Magelssen M, Conradsen S. Trust in healthcare before and during the COVID-19 pandemic. *BMC Public Health*. 2023;23(1):863.
19. Erler KS, Robinson EM, Bandini JJ, et al. Clinical Ethics Consultation During the First COVID-19 Pandemic Surge at an Academic Medical Center: A Mixed Methods Analysis. *HEC Forum*. 2023;35(4):371-388.
20. Khan D, Park M, Burkholder J, et al. Tracking COVID-19 in the United States With Surveillance of Aggregate Cases and Deaths. *Public Health Rep*. 2023;138(3):428-437.
21. Koumpourou Y. Digital Health Innovations in the Battle against COVID-19: A Global Perspective. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(13):1892.
22. Valencia VF, Ortegón JDC, Valderrama BAP, Rueda MA. Are Digital Solutions Enough to Address the Impact of the COVID-19 Pandemic? *Acad Radiol*. 2023;30(4):778.
23. Towett G, Snead RS, Grigoryan K, Marczika J. Geographical and practical challenges in the implementation of digital health passports for cross-border COVID-19 pandemic management: a narrative review and framework for solutions. *Global Health*. 2023;19(1):98.
24. Romaszko-Wojtowicz A, Jaśkiewicz Ł, Jurczak P, Doboszyńska A. Telemedicine in Primary Practice in the Age of the COVID-19 Pandemic-Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(9):1541.
25. Freire MP, Silva LG, Meira ALP, Louvison MCP. Telemedicine in healthcare access during the covid-19 pandemic: a scoping review. *Rev Saude Publica*. 2023;57(suppl 1):4s.
26. Gheisari M, Ghaderzadeh M, Li H, et al. Mobile Apps for COVID-19 Detection and Diagnosis for Future Pandemic Control: Multidimensional Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2024;12:e44406.
27. Holl F, Schobel J, Swoboda WJ. Mobile Apps for COVID-19: A Systematic Review of Reviews. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(2):139.
28. Azer SA, Alhudaithi D, AlBuqami F, AlWaily H, AlRabah R, AlKhashan R. Online learning resources and social media platforms used by medical students

- during the COVID-19 pandemic. *BMC Med Educ.* 2023;23(1):969.
29. Brum AA, Vasconcelos GL, Duarte-Filho GC, Ospina R, Almeida FAG, Macêdo AMS. ModInterv COVID-19: An online platform to monitor the evolution of epidemic curves. *Appl Soft Comput.* 2023;137:110159.
30. McMullin JL. Telemedicine - A silver lining to the COVID-19 pandemic. *Am J Surg.* 2023;226(2):161-162.
31. Baughman DJ, Botros PA, Waheed A. Technology in Medicine: Telemedicine. *FP Essent.* 2024;537:14-20.
32. Tiwari BB, Kulkarni A, Zhang H, Khan MM, Zhang DS. Utilization of telehealth services in low- and middle-income countries amid the COVID-19 pandemic: a narrative summary. *Glob Health Action.* 2023;16(1):2179163.
33. Fischer A, Badier N, Zhang L, et al. Long COVID Classification: Findings from a Clustering Analysis in the Predi-COVID Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):16018.
34. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1679-1681.
35. Gabaldi CQ, Cypriano AS, Pedrotti CHS, et al. Is it possible to estimate the number of patients with COVID-19 admitted to intensive care units and general wards using clinical and telemedicine data? *Einstein (Sao Paulo).* 2024;22:eA00328.
36. Denis F, Fontanet A, Le Douarin YM, Le Goff F, Jeanneau S, Lescure FX. A Self-Assessment Web-Based App to Assess Trends of the COVID-19 Pandemic in France: Observational Study. *J Med Internet Res.* 2021;23(3):e26182.
37. Fagherazzi G, Goetzing C, Rashid MA, Aguayo GA, Huiart L. Digital Health Strategies to Fight COVID-19 Worldwide: Challenges, Recommendations, and a Call for Papers. *J Med Internet Res.* 2020;22(6):e19284.
38. Munsch N, Gruarin S, Nateqi J, et al. Symptoms associated with a COVID-19 infection among a non-hospitalized cohort in Vienna. *Wien Klin Wochenschr.* 2022;134(9-10):344-350.
39. Kant R, Gupta ED, Sharma LK, et al. Dealing with infodemic during COVID-19 pandemic: Role of effective health communication in facilitating outbreak response & actions - An ICMR experience. *Public Health Pract (Oxf).* 2023;5:100394.
40. Iwendi C, Mohan S, Khan S, Ibeke E, Ahmadian A, Ciano T. Covid-19 fake news sentiment analysis. *Comput Electr Eng.* 2022;101:107967.
41. Paek HJ, Hove T. Hove, Communicating Uncertainties during the COVID-19 Outbreak. *Health Commun.* 2020;35(14):1729-1731.
42. Schnell T, Spitzenstätter D, Krampe H. Compliance with COVID-19 public health guidelines: an attitude-behaviour gap bridged by personal concern and distance to conspiracy ideation. *Psychol Health.* 2022;37(12):1680-1701.
43. World Health Organization. WHO Health Alert brings COVID-19 facts to billions via WhatsApp; 2020. Available on: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/whohealth-alert-brings-covid-19-facts-to-billionsvia-whatsapp> [Accessed: February 21, 2021].
44. Adiukwu F, de Filippis R, Orsolini L, et al. Scaling Up Global Mental Health Services During the COVID-19 Pandemic and Beyond. *Psychiatr Serv.* 2022;73(2):231-234.
45. Tan EY, Wee RR, Saw YE, et al. Tracking Private WhatsApp Discourse About COVID-19 in Singapore: Longitudinal Infodemiology Study. *J Med Internet Res.* 2021;23(12):e34218.
46. Kandula S, Shaman J. Shaman, Reappraising the utility of Google Flu Trends. *PLoS Comput Biol.* 2019;15(8):e1007258.
47. Munaf S, Swingle K, Brülisauer F, O'Hare A, Gunn G, Reeves A. Spatio-temporal evaluation of social media as a tool for livestock disease surveillance. *One Health.* 2023;17:100657.
48. Tian Y, Zhang W, Duan L, McDonald W, Osgood N. Comparison of pretrained transformer-based models for influenza and COVID-19 detection using social media text data in Saskatchewan, Canada. *Front Digit Health.* 2023;5:1203874.
49. Cui H, Kertész J. Attention dynamics on the Chinese social media Sina Weibo during the COVID-19 pandemic. *EPJ Data Sci.* 2021;10(1):8.
50. Destere A, Marchello G, Merino D, et al. An artificial intelligence algorithm for co-clustering to help in pharmacovigilance before and during the COVID-19 pandemic. *Br J Clin Pharmacol.* 2024;90(5):1258-1267.
51. Muhaimin M, Habibi A, Riady Y, et al. Covid-19 distance and online learning: a systematic literature review in pharmacy education. *BMC Med Educ.* 2023;23(1):367.
52. Judson TJ, Odisho AY, Neinstein AB, et al. Rapid design and implementation of an integrated patient self-triage and self-scheduling tool for COVID-19. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(6):860-866.
53. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science.* 2020;368(6491):eabb6936.
54. Iyaniwura SA, Ringa N, Adu PA, et al. Understanding the impact of mobility on COVID-19 spread: A hybrid gravity-metapopulation model of COVID-19. *PLoS Comput Biol.* 2023;19(5):e1011123.
55. Zanin M, Xiao C, Liang T, et al. The public health response to the COVID-19 outbreak in mainland China: a narrative review. *J Thorac Dis.* 2020;12(8):4434-4449.
56. Wang CJ, Ng CY, Brook RH. Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. *JAMA.* 2020;323(14):1341-1342.
57. Ciaffi J, Meliconi R, Landini MP, Ursini F. Google trends and COVID-19 in Italy: could we brace for impact? *Intern Emerg Med.* 2020;15(8):1555-1559.
58. Butt MJ, Malik AK, Qamar N, Yar S, Malik AJ, Rauf U. A Survey on COVID-19 Data Analysis Using AI, IoT, and Social Media. *Sensors (Basel).* 2023;23(12):5543.
59. Yasaka TM, Lehrich BM, Sahyouni R. Peer-to-Peer Contact Tracing: Development of a Privacy-Preserving Smartphone App. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(4):e18936.
60. Lin CY, Cheng CH, Lu PL, et al. Active surveillance for suspected COVID-19 cases in inpatients with information technology. *J Hosp Infect.* 2020;105(2):197-199.
61. Salerno J, Coughlin SS, Goodman KW, Hlaing WM. Current ethical and social issues in epidemiology. *Ann Epidemiol.* 2023;80:37-42.

62. Maeckelberghe E, Zdunek K, Marceglia S, Farsides B, Rigby M. The ethical challenges of personalized digital health. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1123863.
63. Bartl G. Social and Ethical Implications of Digital Crisis Technologies: Case Study of Pandemic Simulation Models During the COVID-19 Pandemic. *J Med Internet Res*. 2024;26:e45723.
64. Garavand A, Ameri F, Salehi F, Talebi AH, Karbasi Z, Sabahi A. A Systematic Review of Health Management Mobile Applications in COVID-19 Pandemic: Features, Advantages, and Disadvantages. *Biomed Res Int*. 2024;2024:8814869.

---

Recepționat – 03.12.2024, acceptat pentru publicare – 12.02.2025

**Autor corespondent:** Alexandr Dascalov, e-mail: alexandr.dascalov@gmail.com

**Declarația de conflict de interese:** Autorul declară lipsa conflictului de interese.

**Declarația de finanțare:** Autorul declară lipsa de finanțare.

**Citare:** Dascalov A. Perspective asupra digitalizării supravegherii epidemiologice a COVID-19 [Perspectives on the digitalization of COVID-19 epidemiological surveillance]. *Arta Medica*. 2025;94(1):49-58.

## RECOMMENDATIONS FOR AUTHORS

1. Currently, **Arta Medica** publishes original articles, meta-analysis articles, review articles, surgical technique articles, clinical cases, letter to the editors, as well as, by invitation only, protocols, reports, debates, editorials and editorial comments, in the fields of medicine and health, in English, Romanian and Russian languages.

2. The **manuscript** must be sent electronically, by registering on the official website of the Arta Medica journal (<https://artamedica.md/>) by the corresponding author, completing the Authorship Statement Form and the License Agreement. Authors are requested to visit our website <https://artamedica.md/> and strictly follow the instructions of the Publication Ethics and Malpractice Statement.

**All work must be carried out as follows:**

3. **Manuscripts** should be typed in A4 format, 1.5 line spacing, with 2.0 cm page margins, 12 Times New Roman character format, in OpenOffice, Microsoft Word or RTF format file.

4. **Manuscripts** should be organized as follows:

- a) Title page;
- b) Summary and keywords (each type of article must include 3-6 keywords);
- c) Text with the following sections: Introduction; Materials and Methods (or Patients and Methods); Results; Discussions; Figures (if figures are present, they must be supplemented with legends); Tables (if tables are present, they must be completed with legends); Conclusions;
- d) References;
- e) Acknowledgments (optional);
- f) Author's contribution statement;
- g) Financing statement;
- h) Declaration of conflict of interest.

5. **The original article** (presents new and original scientific findings, explains research methodology and provides data) must be up to 20 pages (7500 words), followed by no more than 40 references.

6. **Meta-analysis article** (quantitative, formal, epidemiological study, used to systematically evaluate previous research studies, to draw conclusions about that body of research) must be up to 16 pages (6500 words), followed by 80 references at most.

7. **The surgical technique article** (articles reporting new surgical approaches or substantial modifications of previously reported techniques) must be up to 10 pages (3750 words), followed by no more than 20 references.

8. **The literature review article** (provides an overview of a field or topic, summarizes previous research) must be up to 20 pages (7500 words), followed by no more than 100 references.

9. **Clinical Cases or Case Report** (describes, for medical, scientific or educational purposes, a medical problem with one or more patients) must be up to 5 pages (1500 words), followed by no more than 20 references. **Note:** The **Case Report and Literature Review article type** is included in this section.

10. **The title page** should include:

Title (short and descriptive, maximum 100 characters, no abbreviations, even if they are known). The title must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English, respectively) and translated into English (does not apply to articles written in English);

Authors (List all authors by full first name, initial or full middle name, and last name. Academic qualifications and titles are optional).

Institution(s) (include the name of all institutions with the location (department, institution, city, country) to which the work should be assigned. Use superscript numbers to connect authors and their department or institution)

Corresponding author (include full name, phone number and email address).

11. **Abstract** – should be a concise summary of the manuscript, avoiding references (unless strictly necessary) and without abbreviations, except for SI units. The abstract must be written in the same language as the article (Romanian, Russian or English respectively) and translated into English (not applicable for articles written in English). The structured summary includes the following sections: Objectives (describes the problem addressed and its purpose), Material and methods (explains how the study was conducted), Results (describes the main results with specific data and their statistical significance, if possible), Conclusions (contains the main conclusions of the study), Keywords (3-6 keywords for indexing study subjects).

**12. Main text:**

Introduction (briefly reviews the relevant literature and states the purpose of the investigation);

Materials and methods (or patients and methods) (described in detail, with appropriate information about experimental patients or animals; For all articles reporting human and animal subjects, the first paragraph should contain a brief statement confirming the approval of the study by the Committee institutional review board or Ethics Committee of the institution(s) where the work was conducted; Generic drug and equipment names should be used throughout the manuscript, with brand name (proprietary name) and name and location (city, state, country) of the manufacturer in parentheses, when first mentioned in the text);

Results (concisely reported, can be presented in tables and figures, and briefly commented on in the text);

Discussions (an interpretation of the results and their significance, with reference to relevant work by other authors. They should be clear and concise. The importance of the study and its limitations should be discussed);

Conclusions (contains the main conclusions of the study).

**13. Tables and figures** must be typed, numbered consecutively and followed by an explanatory text (legend). They also need to be mentioned in the text. Figures that need to highlight a comparison or details are published in color. Figure resolutions must be at least 300 dpi for color images, and at least 1000 dpi for linear or monochromatic drawings.

**14. References** must be listed in the order of their appearance in the text (with Arabic numerals in parentheses) and must be listed numerically in the bibliography. The corresponding numbers should be inserted in the text, in square brackets, in the appropriate places. Please use the AMA citation style for your articles. The reference list must contain more than 50% articles in Scopus or WoS, more than 80% - with DOI and no more than 10% from monographs or conference abstracts. References must follow the general format presented in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, developed by the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), chapter IV.A.3.g. For additional information on correct reference wording, visit the following link: [https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Cyrillic references should be translated into Latin using the American Library Association and Library of Congress Romanization Tables. Immediately after the transliteration, the English translation of the title should follow in square brackets. For example: Давыдов М.И., Акчурун Р.С., Герасимов С.С. și dr. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми забоя. Хирургия. 2012; 7: 18-26. (In Russ.) [Davydov MI, Akchurin RS, Gerasimov SS și Dr. Khirurgicheskoe Lechenie bol'nykh rakom legkogo s tyazhelymi soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Khirurgiya. 2012; 7: 18-26. (In Russ.)]

**15. Acknowledgments** (this section can be used to acknowledge the contributions of others who do not meet the ICMJE criteria for authorship (in example, those who provided administrative support, writing assistance, language editing)).

**16. Author Contributions Statement, Funding Statement, Conflict of Interest Statement** must be included at the end of the article, properly worded, according to the requirements of the Guidelines for Authors.

**17.** For more details regarding the creation of the article, we encourage the authors to access the expanded version of the Guide for authors, on the journal's web page: [https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid\\_pentru\\_autori](https://artamedica.md/index.php/artamedica/Ghid_pentru_autori)

**18.** Articles that do not meet the requirements mentioned above will be returned to the authors for the necessary changes.

**19.** For additional information, visit the journal's website <https://artamedica.md/> or contact the journal's editorial office at (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 and by e-mail: [info@artamedica.md](mailto:info@artamedica.md)

**EDITORIAL BOARD**