

Melaine Priscila Fidélis

**Vitamina D em mulheres adultas fumantes e ex-fumantes:
ingestão, concentração sérica e associação com variáveis
ecocardiográficas**

Dissertação Apresentada ao Curso Fisiologia em Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” para obtenção do título de Mestre em Fisiopatologia em Clínica Médica – Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Titular *Sergio Alberto Rupp de Paiva*

Coorientadora: Profa. Dra. *Silvia Justina Papini*

Coorientadora: Profa. Dra. *Suzana Erica Tanni Minamoto*

Botucatu
2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE - CRB 8/5651

Fidélix, Melaine Priscila.

Vitamina D em mulheres adultas fumantes e ex-fumantes : ingestão, concentração sérica e associação com variáveis ecocardiográficas / Melaine Priscila Fidélix. - Botucatu, 2014

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Sergio Alberto Rupp de Paiva

Coorientador: Sílvia Justina Papini

Coorientador: Suzana Erico Tanni Minamoto

Capes: 40503003

1. Vitamina D. 2. Mulheres - Doenças. 3. Fumantes Coração - Doenças. 4. Coração - Doenças. 5. Ecocardiografia.

Palavras-chave: Concentração sérica; Ex-fumantes; Fumantes; Hipertrofia cardíaca; Vitamina D.



D

DEDICATÓRIA

Dedico...

*Aos meus pais, que me criaram com muito carinho
e foram meus maiores exemplos...*

*À minha mãe **Idalina**, pela sua pureza, força
e determinação. Foram seus ensinamentos, incentivos e
orações que me fizeram seguir em frente.*

*Ao meu pai **Valdecy**, que pelo seu conhecimento simples
e sua maneira descomplicada de ver a vida me
ensinou a contornar os desafios para alcançar meu ideais.*

*Com muito carinho, à minha tia **Elaine Cristina Paris**,
pela compreensão, paciência, apoio e contribuição
para minha formação acadêmica.*

*A vocês...
minha eterna gratidão que vai além de meus sentimentos.*



D

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida, luz e força para vencer todos os desafios.

*Ao meu orientador **Prof. Titular Sérgio A. R. Paiva**, pela oportunidade e dedicação do seu tempo me orientando, embora tivesse outros interesses a resolver. Obrigada pelo seu olhar crítico e construtivo, pelos ensinamentos e pela amizade. Espero ter retribuído a confiança em mim depositada.*

*À minha coorientadora **Dra. Sílvia J. Papini**, pelo incentivo, ensinamentos, dedicação e amizade. Sentirei falta dos nossos congressos juntas.*

*À minha coorientadora **Dra. Suzana E. T. Minamoto**, pela atenção, ensinamentos e suporte na realização deste projeto. Obrigada pela ajuda nas manhãs recheadas de análises estatísticas.*

*À **Dra. Meliza Roscani**, por toda contribuição durante o desenvolvimento da pesquisa e realização do exame ecocardiográfico.*

*À **Nicole Formaggi e Marina Bortolin**, estudantes de nutrição, pela ajuda e realização das coletas ao longo desse período.*

Aos funcionários da Função Pulmonar, Coleta de Sangue e Raios X pela ajuda na coleta e realização de exames.

*Aos funcionários da Biblioteca e da seção de Pós-Graduação, em especial **Rosemeire Vicente, Ana Mengue e Regina Spadin**, por todo auxílio prestado.*

*A todos os funcionários do Departamento de Clínica Médica, **Elizângela Silva, Bruno Fajiolli, Alexandre Loureiro, Renato Pereira e Laura Câmara** por todo apoio de suma importância no transcorrer do curso, e principalmente ao **Mário Dallaqua**, que pacientemente formatou essa dissertação.*

*Ao **Dr. Marcos F. Mínicucci** e à nutricionista **Ângela Valéria P. Barbín**, por toda atenção, ensinamentos, disponibilidade em sempre ajudar e convivência, além de serem grandes exemplos pessoais e profissionais.*

À Dra. Paula S. A. Gaiólla, pelas contribuições durante o Exame de Qualificação e pelos ensinamentos no decorrer dessa jornada.

À Dra. Bertha Polegato, pelas sugestões oferecidas e pelas gentilezas durante o Exame de Qualificação.

Aos meus colegas de turma que, além de se tornarem amigos, me ensinaram a conviver com pessoas diferentes de mim.

*Aos meus familiares, por me ajudarem, direta ou indiretamente, nesta minha etapa, em especial ao meu irmão **Francis** pela compreensão, paciência e ajuda, às vezes. À minha cunhada **Ana Paula**, pelos muitos bate-papos “filosóficos” sobre a vida acadêmica, até alta madrugada.*

*Às moradoras da República Gandaia, **Bruna (Twix)**, **Ivi (Cólíca)** e **Nádia (Tedeu)**, pelo acolhimento, compreensão e convivência, me fazendo sentir em casa durante a etapa final dessa jornada.*

*À **Bruna Letícia**, **Bruna Oliveira**, **Camila Maschieto**, **Carolina Mesquita**, **Caroline Knaut**, **Celi Polo** e **Ivi Back**, minhas amigas irmãs em Botucatu, pela convivência, troca de momentos felizes, tristes e, às vezes até constrangedores, além de todo carinho concedidos até hoje. Nunca me esquecerei de vocês.*

A todas as participantes desta pesquisa, que aceitaram integrar os grupos de estudo: meu muito obrigada - sem vocês este trabalho não seria possível.

À Profa. Ana Cláudia Nascimento, pelo paciente trabalho de revisão ortográfica e gramatical, além da correção do abstract.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

Enfim... obrigada a todos vocês por participarem desta minha etapa, pois direta, ou indiretamente me fizeram crescer, tanto pessoal como profissionalmente.



D

EPÍGRAFE

*“Eu aprendi... que vai demorar muito para me
transformar na pessoa que quero ser,
e devo ter paciência... mas posso ir além
dos limites que eu próprio me coloquei.”*

H. Jackson Brown Jr



D

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	iii
LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SIGLAS	vi
RESUMO	1
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	7
HIPÓTESE	16
OBJETIVOS	18
METODOLOGIA	20
RESULTADOS	29
DISCUSSÃO	49
CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS	62
ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa	76
ANEXO II – Termo de consentimento	77
ANEXO III – Avaliação médica	78
ANEXO IV – Questionário de frequência de exposição solar	79
ANEXO V – Recordatório alimentar 24h	80



D

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Avaliação das características pessoais, hábito tabágico e pressão arterial média entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	30
Tabela 2 – Avaliação da ingestão alimentar entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	31
Tabela 3 – Avaliação da antropometria entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	31
Tabela 4 – Avaliação da composição corporal por DEXA entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	32
Tabela 5 – Avaliação dos exames laboratoriais entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	33
Tabela 6 – Avaliação do hemograma entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	33
Tabela 7 – Avaliação da função pulmonar entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	34
Tabela 8 – Avaliação do estado nutricional da vitamina D entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	35
Tabela 9 – Frequência de indivíduos avaliados no inverno entre os grupos fumantes e ex-fumantes	35
Tabela 10 – Concentrações séricas dos indivíduos avaliados no inverno e demais estações do ano	36
Tabela 11 – Proporção de indivíduos por classificação dos valores de concentração sérica de vitamina D de acordo com <i>Institute of Medicine</i> entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	36
Tabela 12 – Avaliação da frequência de exposição solar entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	37
Tabela 13 – Análise de correlação entre vitamina D e fatores de literatura citados com associação na concentração sérica da vitamina D	38
Tabela 14 – Análise de correlação entre vitamina D sérica e pressão arterial média e exames laboratoriais: glicemia, PCR, ureia, creatinina, hematócrito e perfil lipídico	39
Tabela 15 – Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de literatura citados com associação na concentração sérica da vitamina D e variação da concentração sérica de vitamina D	39
Tabela 16 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores laboratoriais e variação da concentração sérica de vitamina D	40

Tabela 17 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre os fatores significantes e/ou tendenciais nos testes univariados e variação da concentração sérica de vitamina D	40
Tabela 18 – Avaliação do exame ecocardiográfico: variáveis morfométricas entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	41
Tabela 19 – Avaliação do exame ecocardiográfico: variáveis de função sistólica entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	41
Tabela 20 – Avaliação do exame ecocardiográfico: variáveis de função diastólica entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes	42
Tabela 21 – Análise de correlação entre índice de massa do ventrículo esquerdo e estado nutricional da vitamina D, ingestão de gordura, dados antropométricos, composição corporal e hábito tabágico	43
Tabela 22 – Análise de correlação entre índice de massa do ventrículo esquerdo e pressão arterial média e exames laboratoriais: glicemia, PCR, ureia, creatinina, hematócrito e perfil lipídico	44
Tabela 23 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores relacionados ao estado nutricional da vitamina D e variação do índice de massa do ventrículo esquerdo	44
Tabela 24 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de histórica tabágica, triglicérides e IMG e variação do índice de massa do ventrículo esquerdo	45
Tabela 25 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de histórica tabágica, vitamina D, estação do ano e idade e variação do índice de massa do ventrículo esquerdo	45
Tabela 26 – Análise de correlação entre espessura da parede posterior e estado nutricional da vitamina D, ingestão de gordura, dados antropométricos, composição corporal e hábito tabágico	46
Tabela 27 – Análise de correlação entre espessura da parede posterior e pressão arterial média, glicemia, PCR, hematócrito e perfil lipídico	47
Tabela 28 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores relacionados ao estado nutricional da vitamina D e variação da espessura da parede posterior	47
Tabela 29 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de hábito tabágico, vitamina D, estação do ano e idade e variação da espessura da parede posterior	48



D

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SIGLAS

%	porcentagem
1,25 ₂ D ₃	calcitriol
25D	calciferol
2PP/VED	espessura relativa do ventrículo esquerdo
A	onda A mitral
A tric	onda A tricúspide
AE	diâmetro do átrio esquerdo
AE/AO	relação dos diâmetros do átrio esquerdo e da aorta
ANCOVA	análise de covariância de uma via
ANOVA	análise de variância de uma via
AO	diâmetro da aorta
bpm	batidas por minuto
CA	circunferência abdominal
CB	circunferência do braço
CC	circunferência da cintura
CEDINI	Centro de Dependência Nicotínica
cm	centímetro
cm ³	centímetro cúbico
CQ	circunferência do quadril
CT	colesterol total
CVF	capacidade vital forçada
DAC	doença arterial coronariana
DANTs	Doenças e Agravos Crônicos não Transmissíveis
DC	débito cardíaco
DCV	doenças cardiovasculares
DEXA	absortometria por raios X de dupla energia
DMO	densidade mineral óssea
DMO/Est ²	índice de densidade mineral óssea
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i>
E	onda E mitral
E tric	onda E tricúspide
E/A	razão onda E mitral por onda A mitral
E/E' tric	razão onda E tricúspide por onda E linha tricúspide

E' mitral	onda E linha mitral
E' tric	onda E linha tricúspide
EAR	<i>Estimated Average Requirements</i>
Emitral/E' mitral	razão onda E mitral por onda E linha mitral
FC	frequência cardíaca
g	grama
g/d	grama por dia
g/dL	grama por decilitro
HDL	lipoproteína de alta densidade
IMC	índice de massa corporal
IMG	índice de massa gorda
IMM	índice de massa magra
IMMUSCAP	índice de massa muscular apendicular
IMVE	índice na massa do ventrículo esquerdo
kcal	quilocaloria
kcal/d	quilocaloria por dia
kcal/kg/d	quilocaloria por quilograma por dia
kg	quilograma
kg/d	quilograma por dia
kg/m ²	quilograma por metro ao quadrado
L	litro
LDL	lipoproteína de baixa densidade
mg	miligrama
mg/d	miligrama por dia
mg/dL	miligrama por decilitro
mL/min	mililitro por minuto
mm	milímetro
mmHg	milímetro de mercúrio
MMUSCAP	massa muscular apendicular
MVE	massa do ventrículo esquerdo
ng	nanograma
ng/mL	nanograma por mililitro
OMS	Organização Mundial da Saúde

PA média	pressão arterial média
PCR	proteína C-reativa
pg/mL	picograma por mililitro
PP	espessura da parede posterior
PTH	paratormônio
RCQ	relação cintura quadril
RUV	radiação ultravioleta
S'tric	onda S tricúspide
Smitral	onda S mitral
TDE	tempo de desaceleração da onda E
TG	triglicérides
TRIV	tempo de relaxamento isovolumétrico
UI	unidade internacional
UNESP	Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho"
UVB	radiação ultravioleta B
VCM	volume corpuscular médio
VDR	receptor nuclear da vitamina D
VED	diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
VEF ₁	volume expiratório forçado no 1º segundo
VEF ₁ /CVF	relação volume expiratório forçado no 1º segundo por capacidade vital forçada
VES	diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
Vit D	vitamina D
VLDL	lipoproteína de muita baixa densidade
VolAE/VolAD	razão do volume do átrio esquerdo por volume do átrio direito
Volume AD	volume do átrio direito
Volume AE	volume do átrio esquerdo



D

RESUMO

O tabagismo é fator de risco para doenças cardiovasculares. Estudos experimentais e clínicos mostraram que a inalação da fumaça do cigarro leva a alterações funcionais e morfológicas no coração e está associado negativamente com as concentrações de vitamina D séricas. Além disso, há relatos da associação da vitamina D e remodelação cardíaca. Sendo assim, o objetivo foi verificar se a concentração sérica de vitamina D e hábito tabágico explicam as variáveis funcionais e estruturais cardíacas em mulheres fumantes e ex-fumantes comparados a mulheres saudáveis. **Metodologia:** Estudo observacional transversal, no qual foram avaliadas 55 mulheres, sendo 19 que nunca fumaram (controle, 44,4±11 anos), 18 fumantes ativas (52,8±7 anos) e 18 ex-fumantes (51,7±8 anos). Foram avaliadas pressão arterial, questionário de exposição solar, ingestão alimentar (recordatório de 24 horas em triplicata), composição corporal (peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferências (braço, cintura, abdominal e quadril), densidade mineral óssea, massa gorda e massa magra por absorptometria por raios X de dupla energia (DEXA)), análise laboratorial (concentrações séricas de cálcio, colesterol total e frações, triglicérides, creatinina, ureia, glicose, hemoglobina glicada, proteína C-reativa, proteínas totais e frações, paratormônio (PTH), vitamina D (25(OH)D) e hemograma), ecocardiograma e espirometria. Os resultados foram analisados por meio de testes estatísticos descritivos, comparações de grupo, proporções, correlações e regressão linear múltipla, com significância de 5%. **Resultados:** Nos três grupos, a classificação do IMC foi sobrepeso e foram observados valores de circunferência abdominal e relação cintura/quadril maiores do que os pontos de corte para mulheres saudáveis em todos os grupos. Não houve diferença entre as variáveis de composição corporal. As concentrações de colesterol total e LDL eram maiores no grupo ex-fumante. A ingestão alimentar de vitamina D e cálcio foi inferior à recomendada pela EAR (*Estimated Average Requirement*). A média da concentração séricas de 25(OH)₂ D foi de 25,9 ng/mL. As concentrações de cálcio e vitamina D foram superiores nas ex-fumantes em comparação ao grupo controle. Porém quando é realizado o ajuste pela estação do ano em que foi feita a coleta (inverno e outras estações do ano), a diferença entre a vitamina D sérica entre as ex-fumantes não aparece. As ex-fumantes apresentaram maior frequência de exposição solar, porém não foi possível identificar associação na concentração sérica de vitamina D nos modelos de regressão. O tabagismo e a glicemia foram identificados como preditores das concentrações da 25(OH)D. O aumento de um ano/maço na história tabágica aumentaria 0,18 ng/mL na concentração de 25(OH)D, enquanto, o aumento de uma unidade na glicemia aumentaria 0,14 ng/mL. Foi verificado aumento da espessura da parede posterior e aumento da massa ventricular esquerda, assim como foi verificada a redução significativa da onda E no

grupo ex-fumante em relação ao fumante. Identificou-se que a presença de tabagismo esteve associada com a massa do ventrículo esquerdo. A associação da espessura da parede (PP) com variáveis relacionadas ao estado nutricional da vitamina D mostrou que a concentração sérica de 25(OH)D está associada com PP. Este achado pode estar relacionado com uma ação deletéria da vitamina D no coração. O aumento de 1 ng/mL na concentração sérica de 25(OH)D aumentaria 0,05 mm na PP. Em conclusão, os resultados do presente estudo mostraram que o tabagismo em mulheres adultas com sobrepeso esteve associado com à hipertrofia cardíaca e a vitamina D não apresentou influência na ação do tabagismo sobre as variáveis cardíacas.

Palavras-chave: vitamina D, concentração sérica, fumantes, ex-fumantes, hipertrofia cardíaca.



D

ABSTRACT

Smoking is a risk factor for cardiovascular diseases. Experimental and clinical studies showed that the smoke inhalation of cigarette smoke leads to functional and morphological changes in the heart and this is negatively associated with serum vitamin D concentrations. In addition, there are reports of the association between vitamin D and cardiac remodeling. Thus, the objective was to determine whether the serum concentration of vitamin D and smoking habits explain the structural and functional cardiac variables in women and ex-smokers women compared to healthy women. **Methods:** Cross-sectional observational study in which 55 women were evaluated, 19 never smokers (control, 44,4±11 years), 18 active smokers (52,8±7 years) and 18 ex-smokers (51,7±8 years). It was evaluated the blood pressure, sun exposure questionnaire, dietary intake (24-hour recall in triplicate), body composition (weight, height, body mass index (BMI), circumferences (arm, waist, abdominal) and hip, bone mineral density, fat mass and fat-free mass X-ray absorptiometry dual energy absorptiometry (DXA)), laboratory analysis (serum calcium, total cholesterol and fractions, triglycerides, creatinine, urea, glucose, glycated hemoglobin, C-reactive protein, total proteins and fractions, parathyroid hormone (PTH), vitamin D (25(OH)D) and blood test), echocardiogram and spirometry. The results were analyzed using descriptive statistical tests, group comparisons, proportions, correlations and multiple linear regression, with significance level of 5%. **Results:** In three groups, BMI classification was overweight and values of waist circumference and waist/hip higher than the cutoffs for healthy women in all groups were observed. There was no difference between body composition variables. The concentrations of total and LDL cholesterol were higher in the group ex-smoker. Dietary intake of vitamin D and calcium was lower than those recommended by the EAR (*Estimated Average Requirement*). The mean serum concentration of 25(OH)D was 25,9 ng/ml. The concentrations of calcium and vitamin D were higher in former smokers compared to the control group. However, when adjusting for the season in which the collection was taken (winter and other seasons), we conducted a difference between vitamin D serum among former smokers did not appear. Ex-smokers had a higher frequency of sun exposure, but to it was not possible to associate their involvement in the serum concentration of vitamin D in the regression models. Cigarette smoking and blood glucose were identified as predictors of 25(OH)D concentrations. The one-year increase/pack in smoking history would increase 0,18 ng/mL in serum 25(OH)D. While the one-unit increase in blood glucose increase 0,14 ng/mL. Increased posterior wall thickness and increased left ventricular mass was observed, as was verified significant reduction in E wave group in ex - smokers compared to smokers. It was found that the presence of smoking was associated with left ventricular mass. The association

of PP with variables related to nutritional vitamin D status showed that serum concentration 25(OH)D is associated with PP. This finding may be related to a deleterious action of vitamin D in the heart. The increase of 1 ng/mL in serum 25(OH)D would increase 0,05 mm in PP. In conclusion, the results of this study showed that smoking in adult women with overweight was associated with cardiac hypertrophy and vitamin D did not influence the action of smoking on cardiac variables.

Key word: vitamin D serum levels, smokers, ex-smokers, cardiac hypertrophy.



D

INTRODUÇÃO

Mudanças no estilo de vida e nos hábitos alimentares levaram ao aumento da incidência das Doenças e Agravos Crônicos não Transmissíveis (DANTs)⁽¹⁾. Elas abrangem doenças como: doenças cardiovasculares, câncer, doenças respiratórias crônicas e diabetes, que de alguma forma, são extensões do contexto que começou há milhões de anos⁽²⁻⁴⁾.

As DANTs tem se colocado como um dos maiores problemas de saúde pública da atualidade e estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que são responsáveis por 63% de todas as mortes ocorridas no mundo⁽⁵⁾. No Brasil há padrão semelhante, em 2007 as DANTs foram as principais causa de óbito, destacando-se as doenças do aparelho circulatório (31,3%) e as neoplasias (16,3%)⁽⁶⁾. Séries históricas de estatísticas de mortalidade disponíveis para as capitais dos estados brasileiros indicam que a proporção de mortes por DANTs aumentou em mais de três vezes entre a década de 30 e o ano de 2006⁽²⁾.

As DANTs são de etiologia múltipla e se caracterizam por longos períodos de latência, curso prolongado, origem não infecciosa e por distúrbios metabólicos. De acordo com a OMS, um pequeno conjunto de fatores de risco responde pela grande maioria das mortes e por fração substancial da carga de doenças devido a essas enfermidades. Esses fatores de riscos são: não modificáveis como, sexo, idade e herança genética, e fatores de riscos comportamentais (modificáveis) como, tabagismo, obesidade, inatividade física, etilismo e alimentação^(2, 5, 7, 8).

Tabagismo

Dos fatores de risco acima citados, o tabagismo é a principal causa de morte evitável em todo o mundo, provavelmente por ser a única e mais importante fonte de exposição a produtos químicos tóxicos para os seres humanos^(9, 10). A OMS estima que um terço da população mundial adulta, ou seja, um bilhão e duzentos milhões de pessoas sejam fumantes. Atualmente, o total de mortes anuais por uso de tabaco atingiu 4,9 milhões, o que corresponde a mais de 10 mil mortes por dia. Além disso, estimativas mostram que em 2030 a mortalidade pode chegar a 10 milhões por ano, sendo metade desse número em indivíduos em idade produtiva (entre 35 e 69 anos)^(9, 11).

No Brasil, segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL)⁽²⁾ realizado em 2011, estima-se que cerca de 200.000 mortes/ano são decorrentes do tabagismo. A prevalência de fumantes neste ano variou de 7,8% a 22,6% nas capitais estudadas, com concentração na faixa etária dos 25 aos 64 anos⁽²⁾.

Estudo realizado em Botucatu, cidade na qual foi desenvolvido o presente estudo, entre 2004/2005 constatou prevalência de 21,8% de tabagismo na população, além disso, foi observado que 8,4% dos indivíduos eram tabagistas pesados (> 20 cigarros/dia)⁽¹²⁾.

Atualmente, o Brasil é integrante da “Convenção Quadro para o Controle de Tabagismo” que contempla medidas políticas e sociais para o controle do tabagismo⁽¹³⁾. Além disso, é reconhecido como líder mundial no controle do tabagismo, com média de população declarante ex-tabagista de 21,7%. Entre as mulheres essa frequência foi de 18,8% e nesse grupo entre 44 e 54 anos de idade foi de 29,8%^(2, 13).

O efeito tóxico do cigarro se deve à fumaça que contém mais de quatro mil substâncias químicas conhecidas e é composta de duas fases: a particulada (condensada) e a gasosa. A fase particulada contém entre os principais componentes a nicotina e o alcatrão, e a fase gasosa é composta, entre outros por monóxido e dióxido de carbono, amônia, cetonas, formaldeído, acroleína^(9, 14, 15). Além disso, a fumaça tragada pelo fumante ativo é composta por gases combustíveis com alta concentração de radicais livres e pró-oxidantes⁽¹⁶⁾.

O tabagismo está envolvido na gênese de algumas patologias, por exemplo, nos pulmões ele está envolvido na gênese de bronquite crônica, enfisema pulmonar, asma e câncer de pulmão⁽¹⁷⁾. Estudos clínicos e experimentais mostram que fumar tem efeitos prejudiciais também sobre o sistema músculo-esquelético, piora do prognóstico de vários distúrbios ortopédicos e procedimentos cirúrgicos⁽¹⁸⁾. Adicionalmente em 2002, o Hospital Universitário de Malmö, na Suécia, conduziu a Avaliação dos Riscos Potenciais de Osteoporose (OPRA) que avaliou 1042 mulheres fumantes, ex-fumantes e não fumantes todas de 75 anos, durante 1995-1999, em relação à massa óssea, avaliada por absorptometria por raios x de dupla energia (DEXA). Os resultados mostraram que fumantes apresentaram massa óssea até 10% menor que as mulheres não fumantes, porém a massa óssea das ex-fumantes não era diferente das não fumantes, mostrando um possível efeito negativo do fumo sobre a massa óssea diminui após a cessação tabágica⁽¹⁹⁾.

Além dos efeitos prejudiciais já citados, o tabagismo tem sido identificado como fator de risco para sarcopenia, caracterizada pela perda da massa muscular esquelética e da força muscular⁽¹⁰⁾. O *The Rancho Bernardo Study* foi realizado com 1700 indivíduos sendo 694 homens e 1006 mulheres caucasianos, e com o objetivo de determinar a prevalência de sarcopenia e seus fatores de risco. Identificaram maior prevalência de sarcopenia depois dos 65 anos, sem diferença entre sexos, sendo que os tabagistas ativos eram mais propensos à sarcopenia⁽²⁰⁾.

Para o homem, a fumaça do cigarro é pro trombogênica e aterogênica, o que aumenta o risco de doenças cardiovasculares como: aterosclerose, insuficiência coronariana, infarto agudo do miocárdio, morte súbita, acidente vascular cerebral, aneurisma aórtico e doença vascular periférica^(21, 22). Isso porque, a nicotina presente na fumaça do cigarro pode provocar lesões no endotélio das artérias; favorecer a formação de trombos; promover espessamento das paredes coronárias por processos de fibrose e aumento na adesão das plaquetas sanguíneas, causando obstrução dos vasos⁽²³⁾. Além disso, agressão direta do coração pelo fumo vem sendo mais estudada e chamada de cardiomiopatia do fumo⁽²⁴⁾. Estudos experimentais de exposição à fumaça do cigarro mostraram que a queima do cigarro leva a alterações funcionais e morfológicas no coração^(14, 22, 25-35). Dentre as alterações foram encontradas hipertrofia miocárdica e disfunção cardíaca. Essas alterações têm como mecanismos mudanças hemodinâmicas e neurohormonais, estresse oxidativo, biodisponibilidade de óxido nítrico, ativação da matriz metaloproteinase e ativação da proteína quinase ativada por mitógeno⁽³⁶⁾. Além disso, leituras por microscópio eletrônico comprovaram que coração de ratos expostos à fumaça do cigarro mostram mudanças na estrutura cardíaca, apresentam desorganização ou perda de filamentos, dobramento da membrana plasmática, dilatação do retículo sarcoplasmático e desenvolvimento de polimorfismo da mitocôndria com dilatação e diminuição das cristas⁽³⁴⁾.

Estudos clínicos apresentaram efeitos do cigarro na remodelação ventricular e função cardíaca⁽³⁷⁻³⁹⁾. O Estudo de Aterosclerose Multi-Étnico (MESA) avaliou 1.184 indivíduos com o intuito de associar a redução regional de ventrículo esquerdo com fatores de risco tradicionais, como hipertensão, hipercolesterolemia e tabagismo em indivíduos assintomáticos. Os pesquisadores identificaram que apesar da ausência de manifestações clínicas, os fumantes apresentaram disfunção miocárdica regional em comparação aos não-fumantes, conforme determinado pela ressonância magnética⁽³⁸⁾. Os efeitos agudos provocados pelo hábito de fumar também foram estudados por Kyriakides *et al.*⁽³⁹⁾, que observaram que a inalação da fumaça do cigarro está associada com a disfunção diastólica. Em adição, o estudo Desenvolvimento de Risco Arterial Coronariana em Jovens Adultos (CARDIA) avaliou medidas ecocardiográficas da função cardíaca em repouso de fumantes e não fumantes. Verificou-se que os fumantes tiveram maior massa ventricular esquerda em comparação aos não fumantes⁽³⁷⁾.

Vitamina D

A exposição à radiação ultravioleta (RUV) está associada tanto a efeitos adversos, quanto benéficos à saúde. Enquanto muitos dos efeitos adversos da exposição excessiva são bem conhecidos, os efeitos adversos da exposição insuficiente a RUV são menos claros, mas podem incluir um risco aumentado de vários cânceres e doenças autoimunes, bem como doenças ósseas, tais como o raquitismo, osteomalacia e osteoporose. Embora alguns dos efeitos benéficos postulados de exposição RUV possam ocorrer por meio da manutenção adequada dos níveis de vitamina D^(40, 41).

A vitamina D tem papel importante na regulação da fisiologia osteomineral, em especial no metabolismo do cálcio, contribuindo para o aumento da absorção intestinal e participando da estimulação do transporte ativo do cálcio nos enterócitos. Além disso, atua na mobilização do cálcio a partir do osso, na presença do paratormônio (PTH), e aumenta a reabsorção renal de cálcio no túbulo distal⁽⁴²⁾. Também está envolvida na homeostase de outras funções celulares, como indução da diferenciação celular, inibição da angiogênese e proliferação celular, estimulação de produção de insulina, inibição da produção de renina, controle da pressão arterial, além de propriedades imunomoduladoras^(43, 44). Por essas últimas características citadas, antes da vinda dos antibióticos, a vitamina D era utilizada no tratamento de infecções bacterianas⁽⁴⁵⁾. Atualmente, estudos evidenciam uma possível atuação do cálcio e da vitamina D como anticarcinógenos no cólon e reto, exercendo, em sua forma mais ativa, função reguladora da proliferação e diferenciação de células cancerígenas⁽⁴⁶⁾. Evidências recentes sugerem que a vitamina D também pode influenciar o risco de mortalidade de doenças agudas por diminuir a produção de mediadores inflamatórios. No entanto, esse benefício só é encontrado quando há deficiência de vitamina D e for realizada a suplementação. Em concentrações normais, não foi consistente essa associação⁽⁴⁷⁾.

A vitamina D é encontrada em duas formas: como vitamina D₂ (ergocalciferol), produzida pelas plantas, e como vitamina D₃ (colecalfiferol), produzida no tecido animal pela ação da luz ultravioleta a partir do 7-deidrocolesterol na pele humana⁽⁴⁸⁾. Estima-se que mais de 90% da vitamina D corpórea seja adquirida pela síntese cutânea e o restante pela ingestão de alimentos⁽⁴⁹⁾. Dietas ricas em vitamina D compreendem óleo de fígado de peixe, alguns tipos de peixe, como sardinha, salmão e atum, gema de ovo e alimentos enriquecidos com vitamina D (ex: leite, pães, laticínios e cereais)^(50, 51). Ressalta-se que o peixe fonte de vitamina D é a espécie silvestre, pois obtém essa vitamina a partir de sua alimentação composta por fitoplâncton e zooplâncton que a produzem por meio de fotossíntese⁽⁵²⁾.

Durante a exposição solar, tanto na derme quanto na epiderme, o 7-dehidrocolesterol absorve a radiação ultravioleta B sendo convertido em pré vitamina D₃. Sob indução térmica a pré-vitamina D₃, em aproximadamente 24 horas se transforma em vitamina D₃. Quando ingerida, as vitaminas D₃ e D₂ são absorvidas no intestino delgado, incorporadas a quilomícrons e levadas por estes ao fígado. A partir deste momento, o metabolismo é igual ao da vitamina D₃ sintetizada pela pele. Uma vez no fígado, são sintetizadas para 25-hidroxicolecalciferol ou calciferol [25(OH)D₂ e 25(OH)D₃], transportadas pela corrente sanguínea por uma glicoproteína - proteína ligadora da vitamina D, até os rins, ativadas pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 α hidroxilase para se tornar 1,25-hidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃], designada vitamina D ativa ou calcitriol⁽⁵³⁾.

A maior parte da ação molecular da vitamina D ativa é mediada por receptor nuclear da vitamina D, conhecido como VDR. Estima-se que 900 genes, cerca de 3% do genoma humano, são direta ou indiretamente regulados pelo 1,25(OH)₂D₃, que interage com o VDR expresso em quase todas as células humanas. Porém, estudo recente mostrou que esse receptor não foi detectado no músculo esquelético, cardíaco e liso, o que sugere que a função da vitamina D nestas células é de natureza indireta ou não envolve receptor nuclear conhecido^(54, 55).

Para que o processo de ativação da vitamina D se inicie, é preciso que o indivíduo receba a luz solar direta, especificamente a radiação ultravioleta B (UVB). Vale lembrar que, quanto mais uma localidade se afasta da Linha do Equador maior é a espessura da camada atmosférica que a luz solar deve atravessar, o que provoca atenuação na radiação UVB. Recomenda-se que a exposição à luz solar de braços e pernas, ou das mãos, braços e face, e quando possível abdômen e costas seja realizada entre 10 horas da manhã e 15 horas da tarde, por 5-10 minutos, e na impossibilidade da exposição solar, o aumento do consumo de alimentos fontes e suplementação de vitamina D garantem as concentrações suficientes dessa vitamina. Entretanto, a exposição excessiva à luz solar não resultará no excesso de vitamina D₃ na pele, pois, a pré-vitamina D₃, por um mecanismo endógeno, sofre um processo de isomerização originando dois produtos fotolíticos inertes: o lumisterol e o taquisterol, evitando uma intoxicação^(49, 54, 56).

A avaliação do estado nutricional da vitamina D em indivíduos pode ser realizada por meio de dosagem da 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D) sérica. A concentração sérica de 25(OH)D está associada a fatores dependentes da radiação UVB; como: latitude, altitude, estações do ano, condições de intensidade de exposição solar, uso de bloqueadores solares e concentração de melanina na pele. Grupos étnicos com pele escura requerem

proporcionalmente maior tempo de exposição solar para sintetizar a mesma quantidade de vitamina D, quando comparados às pessoas com pele mais clara. A idade e a obesidade também são fatores que influenciam a concentração sérica de vitamina D. Com o envelhecimento, a quantidade de 7-deidrocolesterol na derme começa a decair, reduzindo em 75% a capacidade dos raios UVB de induzir a síntese cutânea de vitamina D^(49, 57, 58). A obesidade, obesidade visceral, hipertrigliceridemia e síndrome metabólica estão associadas à deficiência de vitamina D sérica, provavelmente por esta ser armazenada nos adipócitos^(49, 59).

A deficiência da vitamina D, segundo James⁽⁴²⁾, é estimada em um bilhão de indivíduos no mundo todo, principalmente nos idosos. Estima-se que a taxa de deficiência de vitamina D entre homens e mulheres idosas dos Estados Unidos, Canadá e Europa seja de 20-100%, quando considerados os valores de referência do *Institute of Medicine* (< 20 ng/ml)⁽⁶⁰⁾. No Brasil, apesar da elevada incidência de luz solar, a hipovitaminose D tem sido relatada em diferentes grupos, como os adolescentes, adultos e idosos⁽⁶¹⁾. Entre as causas já citadas, a principal causa de deficiência é o comportamento de não exposição solar, principalmente em consequência às campanhas de exposição solar com o risco de câncer de pele^(60, 62). A deficiência prolongada de vitamina D provoca raquitismo e osteomalácia e, em adultos, quando associada à osteoporose aumenta o risco de fraturas⁽⁴²⁾.

Entre todas as suas funções não clássicas, a vitamina D se destaca pelo seu papel na função cardíaca, por apresentar efeito anti-hipertrofico alterando a expressão de genes conhecidos por contribuir para a hipertrofia ventricular. Isso pode ser explicado por sua atuação no sistema renina angiotensina e peptídeos natriuréticos, e por modular crescimento e proliferação de células musculares vasculares lisas e cardiomiócitos. Sua deficiência é descrita como potencial fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares, especialmente hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva (ICC)⁽⁶³⁻⁶⁸⁾.

Recentemente, estudo analisou ratos com ração deficientes em vitamina D por 2 e 4 meses⁽⁶⁹⁾. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos cardíacos da deficiência de vitamina D no metabolismo, na inflamação, no estresse oxidativo, na morfologia e na função cardíaca. Os ratos que receberam ração deficiente em vitamina D apresentaram hipertrofia ventricular esquerda, menor fração de encurtamento e fração de ejeção. Além disso, a deficiência estava associada com alterações do metabolismo energético, inflamação cardíaca, estresse oxidativo, fibrose e apoptose, e essas alterações pioraram com o tempo⁽⁶⁹⁾. Em outro modelo experimental, no qual foram avaliados ratos com insuficiência cardíaca e que receberam ração suplementada com vitamina D identificou-se diminuição da hipertrofia cardíaca⁽⁷⁰⁾. Estudo realizado com suínos saudáveis que receberam ração deficiente em vitamina D apresentaram

hipertrofia do ventrículo esquerdo e aumento nos cardiomiócitos ventriculares e nos marcadores inflamatórios⁽⁷¹⁾.

Estudos prospectivos têm relatado prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com insuficiência cardíaca e estando relacionados ao aumento do risco de mortalidade⁽⁷²⁾. Estudos de intervenção sobre o efeito de suplementação de vitamina D apresentam resultados mistos, mas muitos mostram que a função miocárdica e hipertrofia miocárdica melhoraram após o tratamento⁽⁷³⁾. Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados avaliou idosos frágeis e mostrou que a suplementação da vitamina D reduziu significativamente todas as causas de mortalidade em 7%, em comparação ao grupo placebo⁽⁷⁴⁾.

Estudo clínico avaliou pacientes com doença arterial coronariana (DAC) com o objetivo de avaliar o estado deficiente da vitamina D e associação com DAC, considerando fatores de risco cardiovasculares. Os pesquisadores verificaram que os baixos níveis de 25(OH)D estão associados com a prevalência de DAC independente dos fatores de risco cardiovasculares⁽⁷⁵⁾. Uma meta-análise avaliando o benefício à saúde cardiovascular da 25(OH)D sérica foi realizada por Wang *et al.*⁽⁷⁶⁾, que incluíram 24 trabalhos prospectivos publicados entre 1966 e 2012, que compreendia um total de 65.994 participantes com 6.123 casos de doenças cardiovasculares (DCV). Os autores observaram associação inversa entre a 25(OH)D, variando de 8 a 24 ng/mL, e risco de doença cardiovascular, com risco relativo de 1,03 (intervalo de confiança de 95%, 1,00-1,06).

Tabagismo e Vitamina D

O tabagismo está associado de modo negativo com as concentrações de vitamina D séricas em mulheres em diferentes faixas etárias⁽⁷⁷⁾. Além disso, a proporção de indivíduos com concentração sérica de vitamina D abaixo de 15 ng/mL é 50% maior nos fumantes⁽⁷⁸⁾. O tabagismo tem efeito significativo nas concentrações séricas da vitamina D, porém ainda não muito elucidado. Sugere-se uma alteração do metabolismo hepático da vitamina D, pois fumantes podem apresentar degradação hepática avançada, ou devido ao acúmulo no rim de elementos químicos tóxicos presentes no cigarro, inviabilizando a metabolização da 1,25-hidroxivitamina D⁽⁷⁸⁾.

Estudos experimentais mostram que animais expostos à fumaça de cigarros apresentam alterações cardíacas, conhecidas como remodelação cardíaca^(35, 79). Entre essas mudanças foi encontrado o aumento do diâmetro ventricular esquerdo e encurtamento na

fração de ejeção⁽³⁵⁾. Rafacho et al.⁽⁷⁹⁾ estudaram ratos saudáveis expostos à fumaça de cigarro e observaram alterações ecocardiográficas compatíveis com remodelação cardíaca. Os animais foram suplementados com duas doses de vitamina D (1000 e 3000 UI vitamina D/kg ração) as quais atenuaram a remodelação cardíaca induzida pela exposição à fumaça cigarro de maneira dose dependente. Entretanto, não há dados na literatura que mostrem as associações do tabagismo e da vitamina D nas funções e estruturas cardíacas em humanos.

Assim, com base nas alterações induzidas pelo fumo no coração e na concentração da vitamina D e pela ação da vitamina D nessas alterações cardíacas, indivíduos fumantes podem ter alterações nas concentrações de vitamina D e nas variáveis cardíacas.



D

HIPÓTESE

Indivíduos fumantes apresentam depleção do estado nutricional da vitamina D e alterações das funções e estruturas cardíacas quando comparados a indivíduos saudáveis. Os indivíduos ex-fumantes apresentam melhora do estado nutricional da vitamina D e reversão das alterações cardíacas.



D

OBJETIVOS

Objetivo principal

Verificar se a concentração sérica de vitamina D e hábito tabágico explicam as variáveis funcionais e estruturais cardíacas em mulheres fumantes e ex-fumantes comparados a mulheres saudáveis.

Objetivos secundários

Caracterizar mulheres adultas fumantes e ex-fumantes em relação à idade, etnia, hábito tabágico, ingestão alimentar, composição corporal, indicadores bioquímicos e espirometria.

Avaliar as variáveis associadas às concentrações séricas da vitamina D nos indivíduos fumantes e ex-fumantes.

Avaliar as associações da vitamina D nas funções e estruturas cardíacas nos indivíduos fumantes e ex-fumantes.

Avaliar as associações do tabagismo nas funções e estruturas cardíacas nos indivíduos fumantes e ex-fumantes.



D

METODOLOGIA

Indivíduos

Os grupos de participantes fumantes e ex-fumantes deste estudo foram compostos por voluntárias participantes do grupo de cessação de tabagismo do Centro de Dependência Nicotínica (CEDENI) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP. Foi determinado que todos os participantes fumantes e ex-fumantes deveriam apresentar história de tabagismo maior que 10 maços-anos. Foram avaliadas 18 mulheres fumantes ativas e 18 mulheres que cessaram o tabagismo há mais de seis meses no momento do estudo. Escolheu-se avaliar somente mulheres devido a sua maior prevalência entre os participantes do grupo de cessação de tabagismo do CEDENI e obter uma homogeneidade maior entre os grupos.

O grupo controle foi composto por 19 mulheres que nunca fumaram recrutados entre funcionários e parentes de funcionários do Centro de Saúde Escola e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Os critérios de exclusão foram: presença de patologias graves ou crônicas como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e doenças respiratórias, uso de suplementos de cálcio e vitamina D, idade inferior a 30 anos, índice de massa corporal maior que 30 kg/m² e menopausa.

Delineamento do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Protocolo CEP 4069-2011) em novembro de 2011 (Anexo I).

Tratou-se de um estudo observacional transversal.

Os indivíduos foram avaliados após explicação do projeto e assinatura do termo de consentimento (Anexo II), conforme preconiza a resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de Outubro de 1996.

Métodos

Para o desenvolvimento do projeto foram realizadas as seguintes avaliações: exame clínico, questionário de exposição solar, ingestão alimentar, composição corporal, análises bioquímicas, ecocardiograma, e espirometria.

Avaliação médica

Todos os pacientes foram avaliados por exame médico completo para diagnósticos de doenças crônicas ou que apresentassem outros critérios de exclusão. As medidas da pressão arterial (PA) braquial foram realizadas com aparelho analógico de rodízio da marca BIC, após repouso de quinze minutos, com os indivíduos sentados. A aferição foi verificada três vezes, com intervalo de um minuto entre elas, sendo a média das duas últimas considerada a pressão arterial do indivíduo (Anexo III). A PA média foi obtida somando a PA sistólica com a PA diastólica multiplicada por dois, dividindo o resultado por três.

Avaliação da frequência de exposição solar

Foi utilizado o questionário de frequência de exposição solar para analisar a quantidade de exposição ao sol de cada participante (Anexo IV). Cada resposta continha um valor que, somados, no final definiram um índice de exposição solar, que variam entre 0 (sem exposição solar) e 38 (alta exposição solar). As perguntas incluíram as seguintes variáveis: 1. Frequência ao ar livre > 15 minutos: Diariamente (7), 4-6x/semana (5), 2-3x/semana (2,5), 1x/semana (1), < 1x ou nunca (0); 2. Horário habitual de atividade ao ar livre: 7-11h (1), 11-15h (2), 15-17h (1); 3. Tipo de vestuário usado ao ar livre: calças compridas, mangas compridas, sapatos fechados, meias e chapéu (0), mangas curtas (1), curtas calças/saias (1), sapatos abertos (1), roupas de banho (2); 4. Frequência de uso do protetor solar: nunca (3), <3x/semana (2), 3-6x/semana (1), diariamente (0), 5. Valor do fator de proteção: nenhum (3), FPT 15 (2), FPT 15-30 (1), FPT 30 (0); 6. Capacidade de bronzear e tendência de queimar a pele: nunca queima ou bronzeia (profundamente pigmentadas) (0), nunca queima, tons profundamente marrons ou pretos (1), raramente queima e bronzeia marrom (2), queima minimamente e bronzeia facilmente (3), queimaduras moderadamente, bronzeia moderadamente e uniformemente (4), queima facilmente, bronzeia minimamente (5), queima facilmente, nunca bronzeia (6)⁽⁸⁰⁾.

Avaliação da ingestão alimentar

Para avaliar o consumo alimentar dos indivíduos, foi utilizado o recordatório de 24 horas de 3 dias não consecutivos, sendo um final de semana (Anexo V), aplicados pelo

mesmo colaborador treinado. Foram anotados todos os alimentos e bebidas consumidos ao longo de cada 24 horas.

O uso do método de registro do consumo alimentar teve como objetivo avaliar a ingestão média de energia (kcal), carboidratos (g), proteínas (g), cálcio (mg), vitamina D (μg). Não existe um método padrão-ouro para inquéritos alimentares, porém esse método é de validade aceitável e foi escolhido pelo fato do registro alimentar de três dias refletirem com maior confiabilidade a ingestão de nutrientes^(81, 82).

Os dados dos três registros alimentares foram calculados utilizando o programa *Nutrition Data System for Research Grad-Pack Software* desenvolvido pelo *Nutrition Coordinating Center (NCC), University of Minnesota, Minneapolis, Mn*. Escolheu-se este software por ser o único para cálculos de inquéritos alimentares com valores de vitamina D atualizados com unidades propostas pelas *Dietary Reference Intakes (DRIs)* e validados pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA – *United States Departamento of Agriculture*).

Como a quantidade de nutrientes consumidos pode ser influenciada pelo valor energético da dieta ingerida, foi necessário controlar este efeito ao se analisarem variáveis de consumo alimentar. Por isso foi realizado o método de ajuste energético do consumo de nutrientes proposto por Willett⁽⁸³⁾.

Avaliação da composição corporal

Antropometria

Para a avaliação antropométrica (Anexo IV) foram aferidas medidas de peso e a estatura das participantes para cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), obtido dividindo o peso em quilogramas pela estatura, em centímetros, elevada ao quadrado ($\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{estatura}^2 \text{ (cm)}$). Para aferir o peso e a estatura foi utilizada uma balança de plataforma com estadiômetro na qual a participante subiu de costas, descalça, com roupas leves, com os pés unidos e coluna ereta. O IMC foi classificado segundo o ponto de corte sugerido pela OMS (2000): Baixo Peso: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; Eutrofia: $18,5\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$; Sobrepeso: $\geq 25,0\text{-}29,9 \text{ kg/m}^2$; Obesidade I: $30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$; Obesidade II: $35,0\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$; Obesidade III: $\geq 40,0 \text{ kg/m}^2$ ⁽⁸⁴⁾.

Além disso, foram aferidas as medidas de circunferência braquial, da cintura, abdominal e quadril. Foi calculada a relação cintura-quadril (RCQ), na qual se divide a circunferência da cintura pela do quadril. A medida braquial foi realizada no ponto médio

entre o acrômio e o olecrano. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre a última costela e a crista-íliaca. A circunferência abdominal foi aferida com a fita em cima da cicatriz umbilical e, por fim, a circunferência do quadril foi obtida, colocando-se a fita métrica na região do quadril, na área de maior protuberância. Todas as medidas foram realizadas utilizando uma fita métrica flexível e não extensível, sem comprimir os tecidos. Segundo a OMS, essas circunferências estão associadas a risco de comorbidades, como doenças cardiovasculares. Para a medida de circunferência abdominal é estabelecido o ponto de corte \geq a 94 cm em homens e 80 cm em mulheres saudáveis e a RCQ seus valores de corte são de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres saudáveis⁽⁸⁴⁾.

Absortometria por Raios X de Dupla Energia

O exame de absortometria por raios X de dupla energia (DEXA) de corpo inteiro utiliza tubo de Raios X que direciona dois níveis de energia através do corpo. Um dos níveis de energia é utilizado para a detecção do corpo e outro que faz interface com um sistema de computador para fornecer a imagem digitalizada das áreas de interesse. As doses de radiação efetiva que são envolvidas nas medições de corpo inteiro são pequenas (μSv 5-7), o que torna a técnica largamente aplicável. O conceito subjacente da tecnologia do DEXA é que a atenuação dos fótons (partículas elementares mediadoras da força e radiação eletromagnéticas) *in vivo* refletem a composição tecidual. À medida que passam através dos tecidos do corpo, os fótons são atenuados e são medidos por um detector^(85, 86).

Os sujeitos foram posicionados em decúbito dorsal e a digitalização retilínea do corpo divide o mesmo em uma série de pixels, sendo que em cada um a atenuação de fótons é medida em duas diferentes energias. A abordagem do método DEXA assume que a composição corporal é constituída por três componentes que são distinguíveis por suas propriedades de atenuação de raios X: gordura, mineral óssea e livre de gordura ou massa magra. Tecidos moles, compostos basicamente de água e compostos orgânicos, reduzem o fluxo de fótons a uma extensão muito menor do que a composição mineral óssea, e os pixels que contêm a massa óssea são relativamente facilmente distinguidos daqueles sem osso. Em áreas onde o osso não está presente, a calibração adequada permite diferenciação de massa de gordura e massa magra a partir da resolução do tecido mole. A composição dessas áreas de tecido mole é extrapolada para tecido mole sobrejacente ao osso para estimar a gordura corporal total e de massa magra macia. Durante a digitalização do corpo as medidas são feitas em uma profundidade de 1 a 30 cm. Medidas de corpo inteiro e regional (membros superiores,

membros inferiores e troncos) dos três componentes gordura, massa magra e densidade mineral óssea foram obtidas nas unidades porcentagem e grama^(85, 86).

As massas de gordura, magra e óssea foram quantificadas utilizando cálculos complexos baseados nas propriedades de atenuação dos fótons que foram medidos pelo detector (Hologic, Modelo Discovery A, Bedford, MA, USA). As quantificações automatizadas de massas corporais totais e regionais de tecido utilizaram o software (APEX System Software Version 2.3.1).

Avaliação laboratorial

Todos os pacientes compareceram em jejum de 12 horas no período da manhã entre 8 e 10 horas para coleta de sangue venoso periférico. Foram analisados seguindo normas e rotinas do laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Foram analisados os seguintes indicadores bioquímicos: cálcio sérico, colesterol total e frações, triglicérides, creatinina, uréia, glicose, hemoglobina glicada, proteína C-reativa (PCR), proteínas totais e frações, PTH, hemograma e vitamina D [25(OH)D₃]. Além disso, para um resultado mais preciso, o cálcio foi ajustado pela albumina e a vitamina D foi ajustada pela estação do ano em que foi realizada a coleta sanguínea (inverno e outras estações do ano).

Foi considerado deficiência de vitamina D quando valores foram menores que 12 ng/mL, margem de risco entre 12 - 20 ng/mL e suficientes acima de 20 ng/mL⁽⁸⁷⁾.

Avaliação ecocardiográfica

Foi utilizado ecocardiograma transtorácico para mensuração dos dados da função e morfologia das estruturas do coração pelo mesmo ecocardiografista. Foi utilizado equipamento de ultrassonografia *General Eletric (GE) Vivid 6S*, com transdutores *phased-array*, multifrequencial de 2,5 a 3,5 MHz e sistema de registro de imagem. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography*⁽⁸⁸⁾. Foram analisadas imagens monodimensionais obtidas com o feixe de ultra-som orientado pela imagem bidimensional, obtida com o transdutor na posição paraesternal eixo maior. A imagem da cavidade ventricular esquerda foi obtida posicionando o cursor do modo-M logo abaixo do plano da valva mitral entre os músculos papilares. As

imagens da aorta e do átrio esquerdo também foram obtidas na posição paraesternal eixo maior com o cursor do modo-M passando pelas válvulas da valva aórtica. As medidas, em centímetros, do diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VED), diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo (VES), espessura da parede posterior (PP), diâmetro do átrio esquerdo (AE) e diâmetro da aorta (AO) foram realizadas, por meio do cursor do próprio equipamento, durante o exame. Três a cinco ciclos consecutivos foram utilizados para a realização das medidas, obtendo-se a média aritmética em seguida. O diâmetro da via de saída do ventrículo esquerdo (VSVE, cm) e da aorta ascendente foi obtido na janela paraesternal, no modo bidimensional. Os fluxos diastólico transmitral e sistólico transvalvar aórtico foram obtidos com o transdutor colocado nas posições apicais quatro e cinco câmaras, respectivamente, permitindo as medidas da onda E (E, cm/s), onda A (A, cm/s), velocidade máxima do fluxo sanguíneo na via de saída do ventrículo esquerdo (VAO, cm/s) e a integral tempo-velocidade (VTI) na via de saída do ventrículo esquerdo. A frequência cardíaca ⁽⁸⁹⁾ foi estimada pelo tempo entre dois batimentos consecutivos. A partir da visualização do Doppler das valvas mitral e aórtica, foram calculados: tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV), definido como o intervalo de tempo entre o final do fluxo valvar aórtico e o início do fluxo transvalvar mitral e tempo de desaceleração da onda E (TDE). A imagem de Doppler Tecidual (TDI) foi obtida em tempo real, na janela apical de quatro câmaras. A amostra de volume foi colocada na porção basal da parede ventricular (ânulo mitral), septo interventricular e porção basal da parede do ventrículo direito (ânulo tricúspide). O ângulo de incidência entre o feixe de ultrassom e a parede ventricular ou septo deveria ser inferior a 30°. As velocidades de pico anular foram medidas na diástole precoce (E´), contração atrial (A´) e na sístole (S´). As medidas referentes aos fluxos também foram realizadas diretamente no monitor do ecocardiógrafo, obedecendo à mesma sistemática descrita acima. As áreas e os volumes dos átrios esquerdo (VAE) e direito (VAD) foram obtidas a partir da planimetria na janela apical 4 câmaras, pelo método de Simpson.

As outras variáveis derivadas de cálculos matemáticos, a partir das medidas obtidas estão descritas abaixo:

- Relação dos diâmetros do átrio esquerdo e da aorta: AE/AO
- Fração de encurtamento: $F_{Enc} = (VED - VES) / VED$
- Razão E/A
- Razão VAE/VAD
- Espessura relativa do ventrículo esquerdo: $2PP/VED$

- Razão E/E'
- Volume de fluxo sanguíneo pela valva aórtica por minuto - débito cardíaco: $DC = (VSVE)^2 \times 0,785 \times VTI \times FC$
- Massa do VE: $MVE = 1,04 \times (VED + PP + PP)^3 - VED^3 + 0,6 / 1000$

Avaliação de função pulmonar

Espirometria

A espirometria pré e pós-broncodilatador foi efetuada em sistema portátil computadorizado de função pulmonar (Ferraris KOKO, Louisville, CO, USA), de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* (1987). Foram medidos a capacidade vital forçada (CVF) em litros (L) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em litros (L), e calculada a razão entre as duas medidas (VEF₁/CVF). As medidas foram obtidas antes e 20 minutos após o uso de fenoterol 400mcg dosimetrado como medicação broncodilatadora. Os valores de CVF e VEF₁ foram também expressos em porcentagem dos valores de referência⁽⁹⁰⁾.

Análise Estatística

O tamanho amostral foi calculado com base no valor médio da concentração de vitamina D sérica e a expectativa de mostrar diferença de 3 ng/mL e desvio padrão residual esperado de 2,8 ng/mL para comparação de três grupos. Assumido poder de 80% e o valor de significância < 0,05. Ao usar estes valores obtivemos o número de 18 indivíduos por grupo.

Foi realizado teste *Kolmogorov-Smirnov* para avaliar distribuição de normalidade das variáveis.

A estatística descritiva dos dados estudados está apresentada como valores médios e desvios-padrão quando as variáveis contínuas apresentam distribuição normal e expressa em mediana e percentis 25 e 75 quando as variáveis apresentarem distribuição não paramétrica. O teste ANOVA foi empregado para comparação das médias entre os três grupos quando a distribuição foi normal, seguida do teste de *Tukey* para as comparações de pares. O teste de *Kruskal-Wallis* seguido pelo teste de *Dunn* foi empregado na comparação entre os três grupos para variáveis com distribuição não paramétrica. A comparação entre os grupos da variável

vitamina D sérica foi ajustada pelo período de coleta do sangue pelo teste ANCOVA. Os coeficientes de correlação *Pearson* ou *Spearman* foram utilizados para analisar as associações entre as variáveis contínuas estudadas de acordo com sua distribuição de normalidade. O χ^2 foi utilizado para comparar proporções. Análise de regressão linear múltipla foi utilizada para avaliação entre vitamina D e variáveis ecocardiográficas, assim como a relação entre fatores preditores da vitamina D e das variáveis ecocardiográficas. O pacote estatístico utilizado foi SPSS versão 12.0 (Statistical Package for Social Science - IBM).



D

RESULTADOS

Características dos grupos

Foram avaliadas 64 mulheres, das quais 9 foram excluídas por apresentarem: diabetes (2 indivíduos), doença pulmonar obstrutiva crônica (1 indivíduo) e IMC > 30 kg/m² (6 indivíduos). Assim, completaram o protocolo do estudo 55 mulheres.

A Tabela 1 mostra a distribuição dos valores da idade e hábito tabágico das participantes avaliadas por grupos de estudos. Verificou-se que a idade média das mulheres fumantes e ex-fumantes era maior que 50 anos e a maioria era caucasiana.

Verifica-se ainda que o número de cigarros fumados por dia e o tempo em anos de tabagismo foram semelhantes entre as fumantes e ex-fumantes, assim como a carga tabágica. A mediana e o percentil 25% e 75% da abstinência das ex-fumantes foi de 34 (8-87) meses.

Tabela 1 – Avaliação das características pessoais, hábito tabágico e pressão arterial média entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	p
Idade (anos)	44,4±11,0 ^a	52,8±7,0 ^b	51,7±8,0 ^b	0,011
Caucasianos [n (%)]	15 (78,9)	16 (89,0)	15 (83,3)	0,605
Cigarros/dia	0	20,8±11,9	21,2±7,9	0,525
Tempo tabagismo (anos)	0	31,3±10,9	28,4±9,0	0,896
Carga tabágica (anos-maço)	0	31,5±16,6	31,5±19,7	0,673
PA média (mmHg)	93,3 (86,6 - 100)	93,3 (86,6 - 97,5)	93,3 (86,6 - 101)	0,918

p<0,05 – valores seguidos de letras diferentes (a,b) diferem ao nível de 5% pelo teste de comparação múltipla (teste de Tukey). PA média: pressão arterial média.

A Tabela 2 descreve a ingestão alimentar das participantes do estudo em gramas totais e calorias por quilo de peso corporal. Verifica-se nestes resultados que a ingestão de energia, gordura, carboidrato e fibras alimentares não foram diferentes entre os grupos. A quantidade de proteína foi significativamente menor no grupo das mulheres fumantes, porém, quando corrigida por quilo de peso, essa diferença não é mais evidente.

Tabela 2 – Avaliação da ingestão alimentar entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
Energia (kcal/d)	1762±491	1529±498	1459±408	0,129
Energia (kcal/kg/d)	26,0±8,4	23,5±9,7	21,9±8,3	0,371
Carboidratos (g/d)	215±49,2	188±63,6	176±46,2	0,084
Carboidratos (g/kg/d)	3,2±0,8	2,9±1,2	2,6±0,9	0,263
Proteínas (g/d)	81,6±33,3 ^a	59,5±11,9 ^b	71,6±22,1 ^{ab}	0,028
Proteínas (g/kg/d)	1,2±0,4	0,9±0,2	1,0±0,4	0,088
Gorduras (g/d)	70,4±28,9	56,2±19,3	55,0±19,0	0,087
Gorduras (g/kg/d)	0,9 (0,7 - 1,2)	0,9 (0,6 - 0,9)	0,7 (0,6 - 0,9)	0,222
Fibras (g/d)	15,5±5,1	12,5±4,3	14,5±6,7	0,253
Fibras (g/kg/d)	0,2±0,06	0,2±0,08	0,2±0,1	0,561

p<0,05 – valores seguidos de letras diferentes (a,b) diferem ao nível de 5% pelo teste de comparação múltipla (teste de Tukey).

Os resultados das variáveis antropométricas estão na Tabela 3. Os três grupos estudados foram classificados como sobrepeso. A circunferência abdominal média de todos os grupos apresentou valores acima do ponto de corte estabelecido pela OMS (80 cm). Assim, como a relação cintura-quadril apresentou média no limite do valor de corte considerado para mulheres (0,85), e não foram encontradas diferenças entre os parâmetros antropométricos.

Tabela 3 – Avaliação da antropometria entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
Peso (kg)	69 (59-79,5)	67,7 (55,6-78)	67,6 (57,7-80,5)	0,911
Estatura (cm)	1,6±0,1	1,6±0,1	1,6±0,0	0,194
IMC (kg/m ²)	25,6±3,7	26,0±3,4	26,6±2,7	0,636
CB (cm)	30,1±5,0	30,9±3,9	33,2±5,3	0,128
CA (cm)	89,5±10,6	91,8±12,7	94,4±9,1	0,400
CC (cm)	82,0±11,9	87,9±12,2	86,3±9,9	0,269
CQ (cm)	101±8,8	102±7,4	102±8,0	0,881
RCQ	0,81±0,87	0,86±0,88	0,84±0,05	0,143

IMC: índice de massa corporal; CB: circunferência do braço; CA: circunferência abdominal; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril.

Na Tabela 4 estão apresentados os dados relacionados à composição corporal obtidos pelo DEXA. Nestes resultados, não foram encontradas diferenças nas comparações das variáveis de composição corporal entre os três grupos.

Tabela 4 – Avaliação da composição corporal por DEXA entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	p
DMO (kg)	2,0±0,3	1,8±0,4	1,8±0,3	0,256
Massa Gorda (kg)	21,6±6,8	22,5±6,9	23,9±5,1	0,529
Massa Magra (kg)	46,1±6,2	44,5±6,7	45,4±7,5	0,791
Massa Magra+DMO (kg)	48,1±6,5	46,4±7,0	47,2±7,8	0,767
% Gordura (%)	32,3±5,6	32,1±4,1	32,7±2,7	0,092
MMUSCAP (kg)	35,3±6,6	32,7±5,4	33,7±6,0	0,415
DMO/Est ² (kg/m ²)	0,7±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	0,633
IMG (kg/m ²)	8,0±2,6	8,6±2,2	9,2±1,5	0,262
IMM (kg/m ²)	16,9±1,6	17,2±2,1	17,4±1,6	0,745
IMMUSCAP (kg/m ²)	13,0±2,1	12,6±2,0	12,9±1,4	0,329

DMO: densidade mineral óssea; MMUSCAP: massa muscular apendicular; DMO/Est²: índice de densidade mineral óssea; IMG: índice de massa gorda; IMM: índice de massa magra; IMMUSCAP: índice de massa muscular apendicular.

A Tabela 5 mostra os resultados dos exames laboratoriais nos quais os grupos das ex-fumantes e fumantes apresentaram valores médios de colesterol total acima de 200 mg/dL. As ex-fumantes apresentaram valores médios de colesterol total⁽⁹¹⁾ e da lipoproteína de baixa densidade (LDL) maiores do que as mulheres do grupo controle. A lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL) estão entre os valores desejáveis nos três grupos. As fumantes apresentaram triglicérides (TG) acima dos valores considerados desejáveis, entretanto, não houve diferença na comparação do VLDL, HDL e TG entre os grupos.

Os valores médios de glicemia e a hemoglobina glicada em todos os grupos foram considerados normais, assim como da proteína C-reativa, proteínas totais, albumina, creatinina e ureia. Não foram observadas diferenças entre os três grupos nestas variáveis.

Tabela 5 – Avaliação dos exames laboratoriais entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
Colesterol Total (mg/dL)	194 (160 - 217) ^a	224 (194 - 250) ^{ab}	222 (199 - 252) ^b	0,015*
HDL (mg/dL)	58,3±15,5	51,9±15,3	57,9±15,6	0,383
VLDL (mg/dL)	23,5±12,7	32,1±19,1	29,8±12,3	0,207
LDL (mg/dL)	110±29,5 ^a	136±31,2 ^{ab}	144±48,0 ^b	0,017**
Triglicérides (mg/dL)	118±63,6	160±95,4	149±61,6	0,207
Glicemia (mg/dL)	85,3±24,6	91,3±23,5	89,7±13,7	0,673
Hemoglobina Glicada (%)	5,7±0,7	5,7±0,4	5,7±0,66	0,938
PCR (mg/dL)	0,7±0,4	0,7±0,4	0,9±0,5	0,392
Proteínas Totais (g/dL)	7,45±0,9	7,8±0,8	7,8±1,1	0,344
Albumina (g/dL)	4,4±0,4	4,2±0,5	4,5±0,6	0,365
Creatinina (mg/dL)	0,7±0,9	0,8±0,1	0,7±0,8	0,116
Ureia (mg/dL)	28,5±8,0	30,4±8,9	31,4±6,8	0,543

p<0,05 – valores seguidos de letras diferentes (a,b) diferem ao nível de 5% pelo teste de comparação múltipla (*teste de Dunn, **teste de Tukey). HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito alta densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PCR: proteína C-reativa.

O hemograma completo, descrito na Tabela 6, mostra que as porcentagens de hematócrito foram significativamente maiores nas fumantes do que nas ex-fumantes. Para as demais variáveis não houve diferença estatística significativa.

Tabela 6 – Avaliação do hemograma entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
Hemoglobina (g/dL)	13,8±1,1	14,6±1,0	13,8±1,1	0,062
Hematócrito (%)	42,9±2,9 ^{ab}	44,2±2,5 ^a	41,3±2,8 ^b	0,009
VCM (μmm^3)	89,4±5,0	92,6±3,9	90,1±5,3	0,116
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	279±66,5	264±70,4	266±75,5	0,779
Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	7,0±1,5	7,3±3,6	6,2±1,4	0,261
Linfócito (%)	29,4±9,3	31,1±10,4	32,6±7,4	0,562

p<0,05 – valores seguidos de letras diferentes (a,b) diferem ao nível de 5% pelo teste de comparação múltipla (teste de Tukey). VCM: volume corpuscular médio.

Na Tabela 7 estão descritos os resultados do exame de espirometria que apresentou valores considerados normais. Não foram encontradas diferenças na comparação destas variáveis entre os grupos.

Tabela 7 – Avaliação da função pulmonar entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=17)	Fumantes (n=13)	Ex-Fumantes (n=12)	p
CVF (L)	3,3±0,6	3,1±0,4	3,2±0,6	0,764
VEF ₁ (L)	2,8±0,6	2,4±0,3	2,7±0,6	0,222
VEF ₁ /CVF	0,8±0,6	0,8±0,7	0,8±0,5	0,068
CVF (%)	97,3±10,4	101±8,7	103±15,4	0,402
VEF ₁ (%)	101±9,4	96,3±8,0	104±15,8	0,228

CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no 1º segundo; VEF₁/CVF: relação volume expiratório forçado no 1º segundo por capacidade vital forçada.

Avaliação do estado nutricional relacionado à Vitamina D

A ingestão alimentar da vitamina D e do cálcio e as concentrações sanguíneas da vitamina D, do cálcio e PTH estão descritas na Tabela 8. Na comparação da ingestão de vitamina D e do cálcio não foram encontradas diferenças entre os grupos.

Pode-se observar que os valores séricos da vitamina D na média estavam dentro do valor considerado suficiente. Além disso, o grupo das ex-fumantes apresentou concentrações significativamente maiores de vitamina D que o grupo controle. Entretanto, quando a concentração de vitamina D é ajustada pela estação do ano em que foi realizada a coleta (inverno e outras estações), essa diferença não é estatisticamente significativa.

Nesses resultados, os valores de cálcio sérico corrigido pela albumina estavam dentro da normalidade. Entretanto, as ex-fumantes apresentaram valores significativamente maiores de cálcio em relação ao grupo controle. Além disso, os valores do paratormônio (PTH) apresentaram-se dentro da normalidade em todos os grupos e não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 8 – Avaliação do estado nutricional da vitamina D entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
Ingestão Vitamina D (µg/d)	4,2±2,4	3,3±2,7	3,15±1,9	0,327
Ingestão Vit D ajustada (µg/d)	3,1 (2,4 - 4,7)	2,8 (2,39 - 3,7)	3,7 (2,7 - 4,5)	0,416
Ingestão Cálcio (mg/d)	723±313	492±237	639±346	0,073
Ingestão Cálcio ajustada (mg/d)	655±263	514±225	688±238	0,085
Vitamina D sérica (ng/mL)	21,5±6,42 ^a	26,2±10,4 ^{ab}	30,2±11,9 ^b	0,033
Vit D sérica ajustada (ng/mL)	23,4±1,9	25,2±1,9	29,2±1,9	0,117
Cálcio sérico (mg/dL)	9,3±0,4 ^a	9,2±0,5 ^{ab}	9,6±0,7 ^b	0,016
PTH sérico (pg/mL)	63,6±27,0	56,7±30,4	59,6±44,7	0,833

p<0,05 – valores seguidos de letras diferentes (a,b) diferem ao nível de 5% pelo teste de comparação múltipla (teste de Tukey). Ingestão Vit D ajustada: ingestão de vitamina D ajustada pela energia; Ingestão Cálcio ajustada: ingestão de cálcio ajustada pela energia; Vit D sérica ajustada: concentração de vitamina D ajustada pela estação do ano (inverno e outras estações); PTH: paratormônio.

Na tabela 9 está apresentada a frequência de indivíduos avaliados no inverno entre os grupos. Observa-se que o número de participantes avaliadas no inverno foi baixa e não houve diferença entre os grupos.

Tabela 9 – Frequência de indivíduos avaliados no inverno entre os grupos fumantes e ex-fumantes

Frequência de indivíduos avaliados no inverno	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
Frequência [n (%)]	9 (47,4)	4 (22,3)	4 (22,3)	0,159

Na tabela 10 estão apresentadas as concentrações séricas de vitamina D das mulheres avaliadas no inverno e nas outras estações no ano. Observa-se que no período de inverno a concentração sérica de vitamina D encontra-se significativamente menor do que nos outros períodos.

Tabela 10 – Concentrações séricas dos indivíduos avaliados no inverno e demais estações do ano

Estação do ano	Concentração sérica de vitamina D (ng/mL)	p
Inverno	16,3 (14,4 – 18,5)	<0,001
Outras estações do ano	28,1 (22,8 – 35,3)	

Na Tabela 11 está apresentada a classificação das concentrações da vitamina D. A partir destes resultados observou-se que a maioria das mulheres avaliadas apresentou concentrações da vitamina D suficientes. O grupo fumante foi o único a apresentar um indivíduo com deficiência da vitamina D. As proporções não foram diferentes entre os grupos.

Tabela 11 – Proporção de indivíduos por classificação dos valores de concentração sérica de vitamina D de acordo com *Institute of Medicine*⁽⁸⁷⁾ entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Valores de vitamina D sérica	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	p
Deficiência < 12 ng/mL (n)	0	1	0	0,432
Risco 12 – 20 ng/mL (n)	8	6	4	
Suficiente > 20 ng/mL (n)	11	11	14	

O questionário de frequência de exposição solar, apresentado na Tabela 12, identificou as mulheres ex-fumantes como as que relataram maior frequência de exposição solar e apresentaram maior pontuação total do questionário de frequência de exposição solar.

Tabela 12 – Avaliação da frequência de exposição solar entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	p
Q1: frequência	2,2±2,6 ^a	4,1±2,7 ^{ab}	4,3±2,6 ^b	0,036
Q2: horário	1,2±0,4	1,3±0,6	1,2±0,4	0,736
Q3: vestimenta	1,0±0,9	0,9±0,9	1,2±0,8	0,521
Q4: protetor solar	0,9±1,3	1,4±1,4	1,7±1,3	0,280
Q5: fator proteção	1,0±1,3	1,2±1,5	1,2±1,5	0,917
Q6: bronzeamento	3,3±1,9	3,5±1,9	3,7±1,7	0,801
Freq Exp Solar Total	9,6±4,5 ^a	12,3±4,6 ^b	13,3±3,9 ^b	0,035

p<0,05 – valores seguidos de letras diferentes (a,b) diferem ao nível de 5% pelo teste de comparação múltipla (teste de Tukey). Freq Exp Solar Total: frequência de exposição solar total.

Na Tabela 13 estão descritas as correlações entre a vitamina D e fatores de literatura citados com associação na concentração sérica da vitamina D. Nas análises foi encontrada correlação entre vitamina D e o cálcio e vitamina D e hábito tabágico.

Tabela 13 – Análise de correlação entre vitamina D e fatores de literatura citados com associação na concentração sérica da vitamina D

Variáveis	r	p
Freq Exp Solar Total	0,235	0,0837
Ingestão Vitamina D (µg/d)	-0,0734	0,593
Ingestão Vit D ajustada (µg/d)	-0,00732	0,957
Cálcio sérico (mg/dL)	0,0334	0,0130
PTH sérico (pg/mL)	-0,208	0,127
Ingestão gordura (g/d)	-0,137	0,217
IMC (kg/m ²)	0,0497	0,717
RCQ	0,0998	0,467
Massa Gorda (kg)	0,210	0,123
% Gordura (%)	-0,0717	0,602
IMG (kg/m ²)	0,238	0,0795
Massa magra (kg)	-0,0971	0,479
IMM (kg/m ²)	-0,0321	0,815
Cigarros/dia	0,412	0,0019
Tempo tabagismo (anos)	0,342	0,0109
Carga tabágica (anos-maço)	0,406	0,0022
Tempo abstinência (meses)	0,248	0,0683

Freq Exp Solar Total: frequência de exposição solar total; Ingestão Vit D ajustada: ingestão de vitamina D ajustada pela energia; PTH: paratormônio. IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura-quadril; IMG: índice de massa gorda; IMM: índice de massa magra.

Na Tabela 14, por sua vez, estão descritas as correlações entre a vitamina D, pressão arterial e exames laboratoriais. Nesses resultados foi encontrada a existência de correlações entre a vitamina D e os exames de glicemia e do PCR. Porém, não foram observadas correlações com a PA média e os demais exames laboratoriais.

Tabela 14 – Análise de correlação entre vitamina D sérica e pressão arterial média e exames laboratoriais: glicemia, PCR, ureia, creatinina, hematócrito e perfil lipídico

Variáveis	r	p
PA média (mmHg)	0,157	0,253
Glicemia (mg/dL)	0,376	0,00482
PCR (mg/dL)	0,276	0,0416
Ureia (mg/dL)	0,177	0,195
Creatinina (mg/dL)	0,120	0,383
Hematócrito (%)	-0,112	0,416
Colesterol Total (mg/dL)	0,233	0,0862
Triglicérides (mg/dL)	0,227	0,0960
HDL (mg/dL)	-0,201	0,140
LDL (mg/dL)	0,230	0,0910

PA média: pressão arterial média; PCR: proteína C-reativa; HDL: lipoproteína de alta intensidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Na análise de regressão linear múltipla, descrita na Tabela 15, para avaliar as variáveis associadas com a vitamina D sérica citadas na literatura, pode-se verificar que não houve associação à concentração sérica da vitamina D (R^2 : 0,108).

Tabela 15 – Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de literatura citados com associação na concentração sérica da vitamina D e variação da concentração sérica de vitamina D

Variáveis	Coef	Int Conf	P
Freq Exp Solar Total	0,295	-0,355 – 0,945	0,368
Ingestão Vit D ajustada ($\mu\text{g/d}$)	-0,360	-1,856 – 1,460	0,633
Cálcio sérico (mg/dL)	2,974	-1,710 – 7,658	0,210
IMG (kg/m^2)	0,656	-0,668 – 1,980	0,326

Freq Exp Solar Total: frequência de exposição solar total; Ingestão Vit D ajustada: ingestão de vitamina D ajustada pela energia; IMG: índice de massa gorda.

Na análise de regressão linear múltipla, descrita na Tabela 16, para avaliar as variáveis associadas com a vitamina D sérica e exames laboratoriais, pode-se verificar que

não foi encontrada associação entre essas variáveis e a concentração sérica da vitamina D (R^2 : 0,129).

Tabela 16 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores laboratoriais e variação da concentração sérica de vitamina D

Variáveis	Coef	Int Conf	P
Colesterol Total (mg/dL)	0,0345	0,00184 – 0,0506	0,290
Glicemia (mg/dL)	0,118	-0,0188 – 0,2548	0,091
Triglicérides (mg/dL)	0,0142	-0,0234 – 0,0518	0,453

No modelo de regressão linear múltipla, descrito na Tabela 17, para avaliar as variáveis associadas com a vitamina D sérica, podemos verificar que além da carga tabágica, a glicemia também apresentou associação com as alterações da concentração sérica da vitamina D (R^2 : 0,231).

Tabela 17 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre os fatores significantes e/ou tendenciais nos testes univariados e variação da concentração sérica de vitamina D

Variáveis	Coef	Int Conf	p
Carga Tabágica (ano-maço)	0,176	0,0346 - 0,176	0,016
IMG (kg/m^2)	0,311	-0,999 – 1,621	0,636
Freq Exp Solar Total	0,053	-0,5831 – 0,689	0,868
PCR (mg/dL)	-2,678	-9,03 – 3,69	0,405
Glicemia (mg/dL)	0,138	0,0016 – 0,2744	0,048

IMG: índice de massa gorda; Freq Exp Solar Tota: frequência de exposição solar total; PCR: proteína C-reativa.

Estudo Ecocardiográfico

Na Tabela 18 estão descritas as variáveis morfométricas medidas pelo ecocardiograma. Nestes resultados, observa-se que as mulheres fumantes apresentaram espessura da parede posterior (PP), massa do ventrículo esquerdo (MVE), assim como o

índice da massa do ventrículo esquerdo (IMVE) maiores do que as do grupo controle. Não foram encontradas diferenças na comparação das outras variáveis entre os grupos.

Tabela 18 – Avaliação do exame ecocardiográfico: variáveis morfométricas entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
VED (mm)	37,0±9,0	45,5±4,41	44,5±4,25	0,213
VES (mm)	22,8±1,78	26,8±3,06	27,4±3,75	0,493
PP (mm)	8,60±0,54 ^a	10,2±2,13 ^b	9,41±1,53 ^{ab}	0,023
2PP/VED	0,49±0,18	0,44±0,66	0,42±0,95	0,788
MVE (g)	115±37,5 ^a	208±89,5 ^b	173±34,7 ^{ab}	0,008
IMVE	79,8±21,8 ^a	112±36,4 ^b	99,8±18,6 ^{ab}	0,002
AO (mm)	27,2±2,68	29,5±2,34	29,4±3,58	0,061
AE (mm)	32,2±2,04	35,7±2,16	34,1±3,83	0,175
AE/AO	1,18±0,96	1,21±0,46	1,17±0,20	0,844

p<0,05 – valores seguidos de letras diferentes (a,b) diferem ao nível de 5% pelo teste de comparação múltipla (teste de Tukey). VED: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VES: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; PP: espessura da parede posterior; 2PP/VED: espessura relativa do ventrículo esquerdo; MVE: massa do ventrículo esquerdo; IMVE: índice de massa do ventrículo esquerdo; AO: diâmetro da aorta; AE: diâmetro do átrio esquerdo; AE/AO: relação dos diâmetros do átrio esquerdo e aorta.

Na Tabela 19 estão apresentadas as variáveis de função sistólica. Pela análise desta tabela, não foram encontradas diferenças na comparação das variáveis de função sistólica entre os grupos.

Tabela 19 – Avaliação do exame ecocardiográfico: variáveis de função sistólica entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
Fração de ejeção	0,77 (0,75-0,80)	0,77 (0,75-0,81)	0,77 (0,73-0,81)	0,985
Fração encurtamento	0,33±0,26	0,40±0,61	0,38±0,65	0,583
Smitral	8,60±2,60	8,83±3,43	8,00±2,19	0,309
S'tric	11,2±1,30	12,5±2,88	11,9±1,75	0,724
FC (bpm)	70,6±4,09	72,0±11,5	67,4±8,88	0,391
DC (ml/min)	4562±1405	4949±1498	5002±1333	0,550

Smitral: onda S mitral; S'tric: onda S tricúspide; FC: frequência cardíaca; DC: débito cardíaco.

Na Tabela 20 estão apresentadas as variáveis de função diastólica. Verifica-se nesta tabela que o grupo ex-fumantes apresentou um comprimento de onda E mitral menor do que o grupo controle. Não foram encontradas diferenças na comparação das outras variáveis de função diastólica entre os grupos.

Tabela 20 – Avaliação do exame ecocardiográfico: variáveis de função diastólica entre os grupos controle, fumantes e ex-fumantes

Variáveis	Controle (n=19)	Fumantes (n=18)	Ex-Fumantes (n=18)	P
E (cm/s)	84,4±14,5 ^a	71,8±19,3 ^{ab}	68,9±19,1 ^b	0,024
A (cm/s)	74,0±22,4	72,0±18,4	59,9±17,5	0,841
E/A	1,40±0,57	1,01±0,46	1,18±0,53	0,196
TRIV	97,8±18,3	115±36,8	105±39,3	0,706
TDE	234±20,5	210±33,4	177±105	0,468
E'mitral	8,60±3,43	9,33±2,33	8,55±1,44	0,614
Emitral/E'mitral	12,2±4,42	7,51±2,53	7,81±2,61	0,229
Volume AE (cm ³)	25,4±4,72	30,7±11,3	29,6±6,62	0,592
Volume AD (cm ³)	17,6±3,78	26,2±8,32	25,4±7,76	0,800
VolAE/VolAD	1,45±0,19	1,17±0,26	1,21±0,24	0,482
E tric	38,4±11,2	37,7±4,27	42,3±7,10	0,216
A tric	45,6±12,9	38,3±9,35	35,4±11,6	0,349
E'tric	9,80±2,95	9,50±1,97	11,1±1,70	0,264
E/E'tric	3,92±0,29	4,11±0,91	3,90±0,94	0,092

E: onda E mitral; A: onda A mitral; E/A: razão onda E mitral/onda A mitral; TRIV: tempo de relaxamento isovolumétrico; TDE: tempo de desaceleração da onda E; E'mitral: onda E linha mitral; Emitral/E'mitral: razão onda E mitral/onda E linha mitral; Volume AE: volume do átrio esquerdo; Volume AD: volume do átrio direito; VolAE/VolAD: razão do volume do átrio esquerdo por volume do átrio direito; E tric: onda E tricúspide; A tric: onda A tricúspide; E'tric: onda E linha tricúspide; E/E'tric: razão onda E tricúspide/onda E linha tricúspide.

Na Tabela 21 estão descritas as correlações entre o IMVE com estado nutricional da vitamina D, ingestão de gordura, dados antropométricos, composição corporal e hábito tabágico. As análises de correlações destes dados apresentaram associação entre IMVE com o hábito tabágico, principalmente com o tempo de tabagismo.

Tabela 21 – Análise de correlação entre índice de massa do ventrículo esquerdo e estado nutricional da vitamina D, ingestão de gordura, dados antropométricos, composição corporal e hábito tabágico

Variáveis	r	p
Freq Exp Solar Total	0,185	0,175
Vitamina D sérica (ng/mL)	0,263	0,0526
Ingestão Vitamina D (µg/d)	-0,173	0,206
Ingestão Vit D ajustada (µg/d)	0,0185	0,893
Cálcio sérico (mg/dL)	0,114	0,406
PTH sérico (pg/mL)	-0,208	0,126
Ingestão Gordura (g)	-0,219	0,108
IMC (kg/m ²)	0,143	0,297
RCQ	0,194	0,154
Massa Gorda (kg)	0,116	0,398
% Gordura (%)	-0,205	0,133
IMG (kg/m ²)	0,097	0,478
Massa magra (kg)	0,166	0,226
IMM (kg/m ²)	0,127	0,356
Cigarros/dia	0,310	0,0215
Tempo tabagismo (anos)	0,437	0,0009
Carga tabágica (anos-maço)	0,322	0,0166
Tempo abstinência (meses)	0,119	0,386

Ingestão Vit D ajustada: ingestão de vitamina D ajustada pela energia;
 IMC: índice de massa corpórea; RCQ: relação cintura-quadril; IMG:
 índice de massa gorda; PA média: pressão arterial média.

Na Tabela 22 estão descritas as correlações entre o IMVE com pressão arterial média e exames laboratoriais. As análises de correlações destes dados apresentaram associação entre IMVE com as concentrações séricas dos triglicérides.

Tabela 22 – Análise de correlação entre índice de massa do ventrículo esquerdo e pressão arterial média e exames laboratoriais: glicemia, PCR, ureia, creatinina, hematócrito e perfil lipídico

Variáveis	r	p
PA média (mmHg)	0,145	0,290
Glicemia (mg/dL)	0,191	0,161
PCR (mg/dL)	-0,011	0,936
Ureia (mg/dL)	-0,0672	0,625
Creatinina (mg/dL)	0,0299	0,828
Hematócrito (%)	0,111	0,418
Colesterol Total (mg/dL)	0,255	0,0601
Triglicérides (mg/dL)	0,300	0,0265
HDL (mg/dL)	-0,244	0,0722
LDL (mg/dL)	0,209	0,125

PA média: pressão arterial média; PCR: proteína C-reativa; HDL: lipoproteína de alta intensidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

A Tabela 23 mostra a análise de regressão linear múltipla para avaliar se as variáveis da vitamina D e IMG estão associadas com o IMVE. Pode-se verificar que não houve associações entre essas variáveis e as variações do IMVE ($R^2 = 0,130$).

Tabela 23 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores relacionados ao estado nutricional da vitamina D e variação do índice de massa do ventrículo esquerdo

Variáveis	Coef	Int Conf	p
Vitamina D sérica (ng/mL)	0,675	-0,129 – 1,479	0,099
Freq Exp Solar Total	1,060	-0,774 – 2,894	0,253
Ingestão Vit D ajustada ($\mu\text{g/d}$)	-0,555	-4,845 – 3,735	0,797
PTH (pg/mL)	-0,136	-0,372 – 0,100	0,254
IMG (kg/m^2)	-1,494	-5,286 – 2,298	0,434

Ingestão Vit D ajustada: ingestão de vitamina D ajustada; PTH: paratormônio; IMG: índice de massa gorda.

Na Tabela 24 está descrita a análise de regressão linear múltipla para avaliar variáveis relacionadas ao tabagismo, triglicérides e IMG associadas ao IMVE. Nesse modelo verificou-se associação entre o tempo de tabagismo com a variação do IMVE ($R^2 = 0,230$).

Tabela 24 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de histórica tabágica, triglicérides e IMG e variação do índice de massa do ventrículo esquerdo

Variáveis	Coef	Int Conf	p
Tempo tabagismo (anos)	0,709	0,245 – 1,173	0,004
Triglicérides (mg/dL)	0,0790	-0,025 – 0,183	0,135
IMG (kg/m ²)	-1,655	-5,107 – 1,797	0,342

IMG: índice de massa gorda.

Na Tabela 25 está descrita a análise de regressão linear múltipla para avaliar variáveis associadas ao IMVE e hábito tabágico, vitamina D, estação do ano e idade. Nesse modelo identificou-se tempo de tabagismo (anos) associado à variação do IMVE ($R^2 = 0,249$).

Tabela 25 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de histórica tabágica, vitamina D, estação do ano e idade e variação do índice de massa do ventrículo esquerdo

Variáveis	Coef	Int Conf	p
Tempo tabagismo (anos)	0,896	0,354 – 1,437	0,002
Vitamina D sérica (ng/mL)	0,287	-0,604 – 1,178	0,520
Estação do ano	-5,911	-25,765 – 13,943	0,553
Idade	-0,746	-1,666 – 0,174	0,110

Na Tabela 26 estão descritas as correlações entre PP com estado nutricional da vitamina D, ingestão de gordura, dados antropométricos, composição corporal e hábito tabágico. As análises de correlações apresentaram associação entre PP com concentrações séricas de vitamina D, IMC, gordura corporal, massa magra e tempo de tabagismo.

Tabela 26 – Análise de correlação entre espessura da parede posterior e estado nutricional da vitamina D, ingestão de gordura, dados antropométricos, composição corporal e hábito tabágico

Variáveis	r	p
Freq Exp Solar Total	0,0899	0,513
Vitamina D sérica (ng/mL)	0,314	0,0200
Ingestão Vitamina D (µg/d)	-0,198	0,146
Ingestão Vit D ajustada (µg/d)	-0,0681	0,620
Cálcio sérico (mg/dL)	0,126	0,358
PTH sérico (pg/mL)	-0,179	0,190
Ingestão Gordura (g)	-0,127	0,354
IMC (kg/m ²)	0,294	0,0293
RCQ	0,148	0,280
Massa Gorda (kg)	0,272	0,0445
% Gordura (%)	-0,123	0,371
IMG (kg/m ²)	0,172	0,209
Massa magra (kg)	0,341	0,0112
IMM (kg/m ²)	0,261	0,0543
Cigarros/dia	0,213	0,118
Tempo tabagismo (anos)	0,345	0,0102
Carga tabágica (anos-maço)	0,238	0,0803
Tempo abstinência (meses)	0,0426	0,757

Freq Exp Solar Total: frequência de exposição solar total; Ingestão Vit D ajustada: ingestão de vitamina D ajustada pela energia; PTH sérico: paratormônio; IMC: índice de massa corpórea; RCQ: relação cintura-quadril; IMG: índice de massa gorda; IMM: massa magra.

Na Tabela 27 estão descritas as correlações entre PP com pressão arterial média e exames laboratoriais. As análises de correlações apresentaram associação entre PP com as concentrações séricas de glicose, triglicerídeos e HDL e porcentagem de hematócritos.

Tabela 27 – Análise de correlação entre espessura da parede posterior e pressão arterial média, glicemia, PCR, hematócrito e perfil lipídico

Variáveis	r	p
PA média (mmHg)	0,220	0,106
Glicemia (mg/dL)	0,323	0,0163
PCR (mg/dL)	0,0973	0,478
Ureia (mg/dL)	-0,0301	0,827
Creatinina (mg/dL)	0,177	0,195
Hematócrito (%)	0,268	0,0478
Colesterol Total (mg/dL)	0,217	0,111
Triglicérides (mg/dL)	0,247	0,0686
HDL (mg/dL)	-0,278	0,0399
LDL (mg/dL)	0,196	0,150

PA média: pressão arterial média; PCR: proteína C-reativa; HDL: lipoproteína de alta intensidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

A Tabela 28 mostra a análise de regressão linear múltipla para avaliar se as variáveis do estado nutricional da vitamina D e IMG estão associadas à PP. Pode-se verificar que apenas as concentrações de vitamina D sérica estão associadas às variações da PP ($R^2 = 0,205$).

Tabela 28 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores relacionados ao estado nutricional da vitamina D e variação da espessura da parede posterior

Variáveis	Coef	Int Conf	p
Vitamina D sérica (ng/mL)	0,0473	0,0073 – 0,0873	0,022
Freq Exp Solar Total	0,0028	-0,0884 – 0,094	0,950
Ingestão Vit D ajustada (mg/d)	-0,0846	-0,2986 – 0,2069	0,431
PTH (pg/mL)	-0,0071	-0,0188 – 0,0046	0,231
IMG (kg/m ²)	0,111	-0,0776 – 0,2996	0,243

Ingestão Vit D ajustada: ingestão de vitamina D ajustada; PTH: paratormônio; IMG: índice de massa gorda.

A Tabela 29 mostra a análise de regressão linear múltipla, para avaliar se as variáveis tempo de tabagismo, vitamina D, estação do ano e idade estão associadas com a PP. Pode-se verificar neste modelo que apenas o tempo de tabagismo apresentou associação às variações da PP ($R^2 = 0,249$).

Tabela 29 - Análise de regressão linear múltipla para avaliar associações entre fatores de hábito tabágico, vitamina D, estação do ano e idade e variação da espessura da parede posterior

Variáveis	Coef	Int Conf	p
Tempo tabagismo (anos)	0,031	0,003 – 0,059	0,033
Vitamina D sérica (ng/dL)	0,034	- 0,012 – 0,081	0,144
Estação do ano	-0,243	-1,276 – 0,790	0,638
Idade	-0,002	-0,050 – 0,046	0,939



D

DISCUSSÃO

Recentemente, muitos estudos têm sido realizados sobre a vitamina D e suas associações com eventos cardiovasculares, assim como os efeitos do tabagismo sobre o coração. Entretanto, na literatura não encontramos estudos clínicos que associam essas variáveis. Por isso, o objetivo deste trabalho foi verificar se a vitamina D sérica e o hábito tabágico explicam as variáveis funcionais e estruturais cardíacas. Os principais achados do presente estudo foram: apenas um indivíduo apresentou deficiência de vitamina D; a vitamina D esteve associada com o espessamento da parede posterior; o hábito tabágico esteve associado à hipertrofia cardíaca e a vitamina D não interferiu neste desfecho.

Características dos grupos

A análise dos resultados mostrou que os grupos fumantes e ex-fumantes tinham idade maior que o grupo controle. Os grupos analisados mostraram-se homogêneos quanto à raça, à quantidade de cigarros fumados por dia, ao tempo de tabagismo e à carga tabágica.

No presente estudo a ingestão energética, ingestão de gorduras e carboidratos das participantes ex-fumantes, fumantes e controles não foram diferentes, mesmo quando ajustados por peso corporal. Era esperado que as fumantes, por redução do paladar e do olfato, alterações mediadas pela ação da nicotina no sistema nervoso central, consumissem menos alimentos⁽⁹²⁾. Entretanto, como citado na literatura, as fumantes aumentam o consumo de doces, balas, ou seja, açúcares simples e alimentos gordurosos^(12, 93), o que pode equilibrar a ingestão dos macronutrientes com exceção das proteínas. Desta maneira, consegue-se justificar a menor ingestão de proteínas deste grupo. Por outro lado, era esperado o aumento da ingestão alimentar das ex-fumantes, pois geralmente nos primeiros 6-12 meses de abstinência ocorre um maior consumo alimentar. Este aumento se deve por melhora do paladar e por aumento do consumo de alimentos, principalmente ricos em gorduras e açúcares. Passado esse período, o consumo alimentar iguala-se aos dos não fumantes, ou diminui relativamente à mudança de estilo de vida⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾. O grupo ex-fumante estudado apresentou uma idade média de abstinência de 34 (8-87) meses, ou seja, tinham passado o período crítico de abstinência e por isso a ingestão alimentar pode ter se assemelhado ao grupo controle.

Com relação aos dados antropométricos, é usual encontrar, na literatura, referência à associação entre o tabagismo e baixo peso ou peso corporal normal^(95, 97-100). Entretanto, no presente estudo não foi verificada diferença de IMC entre os grupos. Além deste fato, na média, os indivíduos podem ser classificados como sobrepeso, resultado este que pode ter

sido influenciado de um modo geral, pelo aumento do peso da população em geral⁽²⁾. Nas mulheres, por exemplo, o aumento médio foi de 1,5 pontos percentuais ao ano para excesso de peso no período de 2006-2011⁽²⁾. Os valores de IMC encontrados no presente estudo foram semelhantes ao trabalho de França *et al.*⁽¹⁰¹⁾, que encontraram fumantes e ex-fumantes sobrepesos.

Com relação às outras medidas antropométricas, a CA e a RCQ são indicadores antropométricos da quantidade de tecido adiposo visceral, e estudos indicam que tanto CA quanto RCQ são maiores em tabagistas. Em ex-fumantes, a RCQ está negativamente associada com o tempo de cessação do tabagismo⁽⁹⁸⁾, entretanto, no presente estudo, não foi verificado diferença significativa entre fumantes e ex-fumantes e grupo controle. Porém, foram identificados valores de CA e RCQ maiores do que os pontos de corte para mulheres saudáveis em todos os grupos. Tal resultado é preocupante, pois a CA aumentada é um dos critérios para síndrome metabólica (SM), e está relacionada com diabetes e doenças cardiovasculares⁽¹⁰²⁾. A prevalência de SM tem aumentado em todo mundo⁽¹⁰³⁾ e, segundo Dutra *et al.*⁽¹⁰⁴⁾, na região central do Brasil, de 2130 indivíduos, 32% apresentaram prevalência de SM.

Em relação à avaliação de composição corporal por DEXA, estudos mostraram a existência de alterações na composição corporal associada ao tabagismo⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Atualmente estudos apontam maior prevalência de mulheres fumantes com osteopenia e osteoporose, ou seja, densidade mineral óssea menor, quando comparadas ao grupo não fumante⁽¹⁰⁵⁾. Sugere-se que esse efeito seria pela ação que a nicotina apresenta de induzir depressão direta na atividade osteoblástica⁽¹⁰⁶⁾. Além disso, estudos mostram que fumantes apresentaram gordura corporal elevada e massa magra diminuída⁽¹⁰⁷⁾. Essas variáveis são mediadas pela ação da nicotina, que prejudica a síntese de proteína muscular e aumenta a expressão de genes associados com a inibição do crescimento muscular e catabolismo⁽¹⁰⁷⁾. No presente estudo não foi verificada diferença significativa entre as variáveis avaliadas pelo DEXA entre o grupo fumantes e o controle; a explicação pode ser pela ingestão energética semelhante. Por outro lado, ao cessar o tabagismo ocorre aumento da massa magra e também da massa gorda⁽¹⁰⁷⁾, provavelmente por deixar de existir o efeito da nicotina. Entretanto, os pesquisadores avaliaram até 16 meses após a cessação tabágica⁽¹⁰⁷⁾, não tendo dados de cessação prolongada. Assim, depois da cessação tabágica prolongada, o metabolismo pode ter retornado ao basal, o que pode explicar a semelhança das variáveis de composição corporal entre o grupo controle e ex-fumantes observado neste estudo.

O perfil lipídico pode apresentar alterações de concentrações plasmáticas em indivíduos fumantes, tendo valores mais desfavoráveis para as mulheres⁽¹⁰⁸⁾, entretanto, no presente estudo, não foram observadas diferenças entre fumantes e grupo controle. No caso de cessação do tabagismo, pode ocorrer o aumento do HDL, porém os outros lipídios e lipoproteínas (CT, LDL, VLDL e TG) se mantêm inalterados⁽¹⁰⁹⁾. Diferente da literatura, não foram observadas diferenças entre grupo controle e grupo fumante e verificou-se aumento de CT e LDL nas mulheres ex-fumantes. Não foi verificada associação das alterações do perfil lipídico com a dieta nos três grupos, mas, mesmo assim, estas alterações do perfil lipídico são importantes, pois estão associadas com aumento de risco das doenças cardiovasculares⁽¹¹⁰⁻¹¹⁵⁾.

A associação entre o tabagismo e a glicemia não é consenso entre os pesquisadores, e assim como no presente estudo, Slagter *et al.*⁽¹¹⁰⁾ e Prigol *et al.*⁽¹¹⁶⁾ também não observaram associação entre a glicemia e hemoglobina glicada com tabagismo.

A PCR tem sua importância por ser um biomarcador inflamatório utilizado para avaliar riscos e prognósticos de doenças agudas. No presente estudo, em acordo com Weis *et al.*⁽¹¹⁷⁾ foram verificados resultados dentro dos valores de referência para PCR e não foi verificada diferença significativa entre os grupos. Esses resultados podem indicar que estes indivíduos não apresentavam situação de inflamação no momento da avaliação.

As concentrações de proteínas totais e albumina, assim como no estudo de Frost-Pineda *et al.*⁽¹¹⁸⁾, não apresentaram diferenças significantes entre as fumantes e não fumantes e seus valores estavam dentro da normalidade.

Em relação às concentrações de creatinina e ureia que são marcadores da função renal, não foram encontradas diferenças significantes entre os grupos e ambas apresentaram valores dentro da normalidade.

O exame hematológico pode ser influenciado pela presença do tabagismo, é conhecido, por exemplo, que o hematócrito é maior em fumantes quando comparado com não fumantes⁽¹¹⁸⁾. O mesmo achado foi encontrado no presente estudo. Estes indivíduos tabagistas devem estar apresentando algum grau de hipoxemia transitória para explicar o aumento do hematócrito.

Aplicando o exame de espirometria, estudo mostrou prevalência de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em fumantes, no qual pesquisadores avaliaram 158 fumantes, participantes de grupo para cessação de tabagismo, com ou sem diagnóstico de DPOC⁽¹¹⁹⁾. Esses indivíduos foram submetidos ao exame de espirometria e identificaram 39 novos casos de DPOC⁽¹¹⁹⁾. No presente estudo o exame de espirometria foi considerado normal, não

mostrando alterações de função pulmonar. Esse achado pode ser explicado pelo delineamento e critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para o presente estudo.

Desta maneira: 1) são mulheres adultas com sobrepeso e dislipidemia e 2) os grupos fumantes e ex-fumantes são homogêneos para maioria das variáveis estudadas e, consideramos que esses dados não influenciariam a análise da vitamina D e na análise de sua associação com os dados ecocardiográficos.

Avaliação do estado nutricional relacionado à vitamina D

Estudos que avaliam o estado nutricional da vitamina D utilizam como biomarcador padronizado do status da vitamina D a 25(OH)D⁽⁷⁶⁾. Apesar da 1,25(OH)₂D ser o metabólito ativo, sua meia-vida é curta (4 a 6 horas), enquanto a 25(OH)D tem meia-vida de 2 a 3 semanas^(54, 56, 120). Além disso, a 1,25(OH)₂D em situações de deficiência de vitamina D, pode estar em concentrações normais, pois na hipocalcemia decorrente da hipovitaminose D, ela estimula a síntese do PTH, consumindo e convertendo a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D⁽⁵⁴⁾. Não só a 1,25(OH)₂D estimula a absorção de cálcio a partir do intestino, mas também promove a reabsorção de cálcio a partir do rim e do osso⁽⁴²⁾. As concentrações de 25(OH)D sofrem mudanças por meio da ingestão alimentar e exposição solar. Sabe-se que apenas 10-20% da vitamina D necessária provém da alimentação, fazendo da síntese endógena, mediada pela luz do sol, a principal fonte⁽⁵⁴⁾. Assim, pelo envolvimento da vitamina D no metabolismo do PTH e no controle da concentração do cálcio, e a ingestão alimentar e exposição solar estarem associadas com suas concentrações, essas variáveis também devem ser estudadas quando a avaliação do estado nutricional da vitamina D for o objetivo⁽⁴²⁾.

A quantidade ideal ingerida de vitamina D é de 10 µg por dia, segundo as recomendações da *Estimated Average Requirements* (EAR)⁽⁸⁷⁾, porém o consumo encontrado na literatura fica bem abaixo do recomendado⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Pesquisa realizada com 72 voluntários da Universidade da Califórnia identificou ingestão média de vitamina D de 5 µg por dia⁽¹²¹⁾. O *Brazilian Osteoporis Study* (BRAZUS) identificou, em mulheres sem história de fraturas, ingestão ajustada pela energia de vitamina D de 1,9 µg por dia⁽¹²²⁾. A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), realizada entre 2008 e 2009 e publicada em 2011⁽¹²³⁾, mostrou a ingestão nacional de vitamina D em mulheres de 19 a 59 anos de 2,9 µg por dia. Além disso, a POF identificou no mesmo grupo 99,2% de inadequação de ingestão, considerando a recomendação de 10 µg por dia. De acordo com a literatura citada, no presente estudo identificou-se quantidade de vitamina D ingerida abaixo do recomendado. A ingestão

mostrou-se semelhante entre os grupos, mesmo após o ajuste por energia e considerando a recomendação de 10 µg por dia, a frequência de indivíduos com consumo abaixo do recomendado foi de 98,2%. A explicação pode ser dada pelo baixo consumo de alimentos naturalmente fontes de vitamina D e pela falta de alimentos fortificados com a vitamina D disponíveis no Brasil.

Em relação à concentração sérica da vitamina D, populações ao redor do mundo apontam prevalência de hipovitaminose D⁽¹²⁴⁾. Por exemplo, na Europa, de 1.544 mulheres, 30% foram identificadas com 25(OH)D sérica < 20 ng/mL. No Sul da Ásia 78% de 36 estudantes universitárias apresentaram 25(OH)D sérica < 16 ng/mL, e no Brasil, estudos realizados recentemente têm revelado prevalência de hipovitaminose D em diferentes idades⁽¹²⁴⁾. Estudo realizado em Porto Alegre com médicos residentes identificou média de concentração de 25(OH)D sérica de 17,9 ng/mL e 57% dos participantes apresentaram 25(OH)D sérica < 20 ng/mL⁽¹²⁵⁾. Em contrapartida, estudo realizado em Belo Horizonte, identificou média de 25(OH)D sérica de 38,23 ng/mL e 42,4% de indivíduos com hipovitaminose D⁽¹²⁶⁾. Outro estudo, realizado em São Paulo, avaliou indivíduos entre 18 e 90 anos após o inverno que apresentaram mediana de concentração de vitamina D de 21,4 ng/mL e prevalência de hipovitaminose D de 77,4%⁽¹²⁷⁾. No presente estudo 34,5% da população estudada apresentou 25(OH)D sérica < 20 ng/mL com valor médio de 25,9 ng/mL. A explicação para as variações de valores de concentração sérica de vitamina D pode estar relacionada à época do ano da coleta. No presente estudo 30,9% da população foi avaliada no inverno e foram identificadas concentrações séricas de 25(OH)D significativamente menores em comparação às participantes avaliadas nas outras estações do ano (16,3 ng/mL vs 28,1 ng/mL). Sabe-se que a principal fonte de vitamina D é exposição à luz solar, porém, nos meses de inverno, mesmo se a luz solar for abundante, hábitos culturais e estilo de vida interferem na síntese⁽¹²⁷⁾. Durante o inverno as pessoas usam mais roupas e gastam menos tempo ao ar livre, diminuindo assim, a exposição à luz solar e conseqüentemente a síntese de vitamina D⁽¹²⁷⁾. Por isso, foi realizado o ajuste pela estação do ano em que foi feita a coleta (inverno e outras estações do ano), na qual não aparece a diferença entre os grupos antes observada, explicando as alterações na concentração da vitamina D.

Os dados relacionados à concentração sérica de vitamina D em relação aos fumantes, são contraditórios, por exemplo, Brot *et al.*⁽⁷⁸⁾ observaram valores menores de 9% na média da concentração sérica da 25(OH)D de fumantes em comparação a não fumantes. Além de identificar hipovitaminose D em 20,9% dos fumantes, contra 13,7% dos não fumantes. Outro estudo com fumantes, ex-fumantes e não fumantes, identificou concentrações de 25(OH)D

superiores em mulheres fumantes em relação às não fumantes⁽¹²⁸⁾. No presente estudo, não foi observada diferença entre o grupo fumante (38,9%) do grupo controle (42,1%) em relação à frequência de deficiência de vitamina D. Existe, também o relato de diminuição da concentração de vitamina D na cessação do hábito de fumar para homens, mas não em mulheres⁽¹²⁸⁾, situação diferente do acontecido com as pacientes do grupo ex-fumante - nestas pacientes a concentração de vitamina D apresentou-se maior do que nas mulheres do grupo controle. Uma das possíveis explicações seria a maior exposição solar do grupo ex-fumante, hábito possivelmente adquirido enquanto fumantes, por serem forçadas a fumarem em lugares ao ar livre.

O artigo 49 da Lei 12.546/2011 garante ambientes livres de fumo para todo o país e proíbe a propaganda de cigarros, inclusive, nos pontos de venda, porém ainda não foi regulamentada e por isso não há fiscalização⁽⁹¹⁾. No estado de São Paulo, em 2009, foi decretada a Lei 13.541, conhecida como Lei Antifumo, que normatizou no estado a proibição de fumar em ambientes de uso coletivo, públicos ou privados, o consumo de cigarros, ou de qualquer outro produto fumígeno, derivado ou não do tabaco. Assim, criou-se o hábito de fumar fora de ambientes fechados e este comportamento pode ser quantificado pelo questionário de frequência solar. No presente trabalho foi utilizado o mesmo instrumento aplicado por Palacios *et al.*⁽⁸⁰⁾. O índice encontrado foi de 13,3 no grupo ex-fumante e 12,3 no grupo fumante, ambos foram significativamente maiores em relação ao grupo controle. Em geral, 38,9% das fumantes e ex-fumantes relataram exposição diária ao ar livre acima de 15 minutos e 42,1% das fumantes relataram ter menos de 1 vez por semana, ou nunca, (p=0,030) exposição solar. Mais de 60% dos indivíduos dos três grupos tinham essa exposição nos primeiros horários do dia. Entre as ex-fumantes 72,2% usavam mangas curtas no momento da exposição. Em relação ao protetor solar, 27,8% das ex-fumantes, 50% das fumantes e 63% do grupo controle usavam diariamente e na maioria fator de proteção acima de 30. A capacidade de queimar facilmente e bronzear minimamente a pele foram relatados frequentemente entre os grupos. Apesar dos achados em relação à exposição solar, não foi possível mostrar a participação da exposição solar ou do uso de protetor solar na concentração sérica de vitamina D nos modelos de regressão.

A quantidade de consumo diária de cálcio recomendada pela EAR é de 800-1000 mg por dia⁽⁸⁷⁾ e achados na literatura encontraram valores de consumo abaixo do recomendado^(122, 129). O *The Fifth Tromsø Study* identificou em mulheres fumantes ingestão média de 444 mg por dia⁽¹²⁹⁾. O BRAZUS identificou em mulheres sem história de fraturas ingestão de cálcio ajustado pela energia de 372 mg por dia⁽¹²²⁾. No presente estudo também foi identificado

baixa ingestão do cálcio e não foi encontrada diferença significativa entre os grupos, mesmo após o ajuste por energia. A baixa ingestão deve ser reflexo da quantidade de fontes alimentares de cálcio ingeridas pela população estudada.

Pesquisadores não têm encontrado diferença entre fumantes, ex-fumantes e não fumantes em relação às concentrações séricas de cálcio^(128, 129). Entretanto, no presente estudo as concentrações de cálcio apresentaram-se significativamente superiores no grupo ex-fumante em relação ao grupo controle. Este achado pode ser devido à maior concentração de vitamina D encontrada nas ex-fumantes e, além disso, foi observada correlação positiva entre concentração de vitamina D e cálcio sérico.

Em relação às concentrações séricas do PTH, pesquisa realizada por Jorde *et al.*⁽¹²⁹⁾, identificaram tanto em homens como em mulheres, concentrações significativamente menores em indivíduos fumantes. Supervía *et al.*⁽¹²⁸⁾ identificaram que homens fumantes tinham menores concentrações de PTH em relação aos que não fumavam, porém não observaram essa diferença entre as mulheres. Do mesmo modo, no presente estudo não foi identificada diferença das concentrações do PTH entre os grupos. Estes resultados sugerem a adequação do estado nutricional relativos à vitamina D desta população.

Para explicar as alterações das concentrações séricas da vitamina D foram realizadas correlações com algumas variáveis. Verificou-se que a vitamina D estava associada ao cálcio sérico e às medidas relacionadas ao tabagismo (número de cigarros/dia, tempo e carga tabágica). A relação da vitamina D com o cálcio sérico é uma das suas funções clássicas e a correlação entre a vitamina D e tabagismo é outra forma de mostrar a influência do fumo sobre o estado nutricional relativo à vitamina D. Porém, não foram observadas correlações com dados de composição corporal, ingestão alimentar de vitamina D e de exposição solar.

Outro modo de verificar a associação da vitamina D foi por meio da utilização de técnicas de regressão múltipla. O modelo, em que se usaram variáveis citadas na literatura associadas com a vitamina D (exposição solar, ingestão alimentar, cálcio e gordura corporal), não mostrou associação com a concentração sérica de vitamina D. Um segundo modelo, em que se usaram indicadores bioquímicos relacionados ao perfil lipídico e glicemia, também não mostrou associação com a concentração sérica de vitamina D. Por fim, realizou-se modelo com variáveis como: carga tabágica, gordura corporal, frequência de exposição solar, PCR e glicemia, que foram escolhidas no estudo de correlação. Neste modelo identificou-se que a carga tabágica e glicemia estão associadas com concentração de 25(OH)D. O aumento de um ano/maço na história tabágica aumentaria 0,18 ng/mL na concentração de 25(OH)D, enquanto, o aumento de uma unidade na glicemia aumentaria 0,14 ng/mL.

A carga tabágica tem efeito nas concentrações séricas da vitamina D e seu mecanismo de ação não é bem elucidado. Estudo foi realizado por Grimnes *et al.*⁽¹³⁰⁾ identificaram que fumantes podem ter maior concentração de vitamina D por problema laboratorial. Esses pesquisadores compararam 6 métodos de dosagem de vitamina D em fumantes e não fumantes e identificaram que usando-se o método eletroquimiluminescência (ECLIA) - Roche, fumantes apresentavam concentrações significativamente maiores de 25(OH)D em relação aos não fumantes. Além disso, o método citado diferiu significativamente dos outros métodos sobre os efeitos do tabagismo. No presente estudo a determinação da concentração da 25(OH)D foi realizada por quimiluminescência com kit Abbott, porém, este laboratório não foi testado no estudo citado. Entretanto, acredita-se que os resultados não sofreram interferência do kit utilizado, pois foi encontrado aumento tanto das concentrações de 25(OH)D e de cálcio com concentrações de PTH semelhantes nas ex-fumantes. Sabe-se que a principal função da vitamina D consiste no aumento da absorção intestinal de cálcio, atuando também, na mobilização do cálcio a partir do osso, na presença do PTH, e aumentando a reabsorção renal de cálcio no túbulo distal⁽¹³¹⁾. Então, pela sua atuação, é natural que ambas estejam elevadas.

Em relação à glicemia, estudos têm mostrado a associação entre vitamina D, glicemia e resistência à insulina, porém os resultados ainda são controversos⁽¹³²⁻¹³⁷⁾. A resistência à insulina desempenha um papel importante no desenvolvimento da diabetes tipo 2⁽¹³⁸⁾. Relacionado com os resultados do presente trabalho, Kaviani *et al.*⁽¹³³⁾ suplementaram com 50.000 UI de vitamina D semanais por 8 semanas indivíduos saudáveis. Dosaram glicemia de jejum e concentração de 25(OH)D e mensuraram a resistência insulínica por modelo de homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR). Estes pesquisadores identificaram aumento das concentrações de 25(OH)D e verificaram que a suplementação de vitamina D não apresentou efeito significativo sobre a glicemia em jejum, porém aumentou significativamente a prevalência de resistência insulínica.

Estudo Ecocardiográfico

O estudo ecocardiográfico serve para avaliar a morfologia, as estruturas e a função cardíaca *in vivo*. Estudos experimentais mostraram a associação entre tabagismo e remodelação cardíaca^(14, 22, 25-35). Estudo em ratos com exposição à fumaça do cigarro (EFC) por 4 meses observou alterações morfológicas do ventrículo esquerdo, incluindo aumento da MVE nos ratos com EFC comparados aos controle⁽²²⁾. Azevedo *et al.*⁽³³⁾ observaram um dos

quatro diferentes padrões de remodelação cardíaca em ratos expostos à fumaça do cigarro, caracterizadas por alterações como índice de massa aumentado e espessura relativa aumentada. Adicionalmente, em seres humanos, o estudo CARDIA identificou maior massa ventricular esquerda em adultos fumantes⁽³⁷⁾. De acordo com os achados na literatura, no presente estudo foi verificado aumento da espessura da parede posterior e aumento da massa ventricular esquerda. Ainda, foi verificada a redução significativa da onda E no grupo ex-fumante em relação ao fumante. Além disso, identificou-se correlação entre IMVE com a presença do tabagismo, seja, cigarros fumados por dia, tempo de tabagismo ou carga tabágica em anos-maço, e também triglicérides.

A associação do IMVE com variáveis relacionadas ao estado nutricional da vitamina D foi avaliada por técnicas de regressão múltiplas e não foi encontrada nenhuma associação do IMVE com essas variáveis. Posteriormente, foram utilizadas as variáveis: tempo de tabagismo, triglicérides e IMG, o que permitiu identificar que a presença de tabagismo esteve associada com IMVE, no qual, o aumento de um ano na história tabágica aumentaria 0,71 g no IMVE. Por fim, realizou-se modelo ajustado por tempo de tabagismo, vitamina D sérica, estação do ano e idade. Neste modelo identificou-se que somente a presença de tabagismo está associada com IMVE. O aumento de um ano na história tabágica aumentaria 0,90 g no IMVE.

Em relação à PP, foram identificadas correlações com as concentrações séricas de 25(OH)D, IMC, massa gorda corporal, massa magra corporal e tempo de tabagismo. Nas correlações com os exames laboratoriais identificaram-se associações com glicemia, porcentagem de hematócrito e concentrações de HDL.

A associação da PP com variáveis relacionadas ao estado nutricional da vitamina D mostrou que a concentração sérica de 25(OH)D está associada com PP; o aumento de um ng/mL na concentração sérica de 25(OH)D aumentaria 0,05 mm na PP. Entretanto, outro modelo, ajustado pelo tempo de tabagismo, concentração sérica de vitamina D, estação do ano e idade, identificou somente associação entre PP e tempo de tabagismo, para o qual o aumento de um ano na história tabágica aumentaria 0,03 mm na PP.

De acordo com os resultados do presente estudo e os encontrados na literatura as alterações ecocardiográficas podem ser explicadas pelo hábito de fumar e pela concentração de vitamina D. Um estudo que avaliou 851 pacientes, entre homens e mulheres fumantes e não fumantes, encontrou porcentagens de hematócrito significativamente superiores nos indivíduos fumantes, além do índice de massa ventricular esquerda e espessura da parede posterior significativamente elevados nas mulheres fumantes⁽¹³⁹⁾. O estudo CARDIA⁽¹⁴⁰⁾

avaliou 2.426 indivíduos num período de 25 anos, e identificou associação do tabagismo com o aumento da MVE. Ainda, neste estudo, identificou-se que começar a fumar está associado com o aumento da espessura relativa da parede.

O aumento da concentração sérica de 25(OH)D esteve associado à maior parede posterior. Este achado pode estar mostrando uma ação deletéria da vitamina D no coração. Corroboram com esta hipótese, além dos dados do presente estudo, os dados de estudo de suplementação de vitamina D em ratos e de estudo epidemiológico^(141, 142). Em estudo experimental foi observado que ratos normais suplementados com 3.000 e 10.000 UI de vitamina D/kg de ração, após 4 meses, apresentaram hipertrofia cardíaca concêntrica e disfunção diastólica⁽¹⁴¹⁾. Estudo com 422.822 indivíduos com o objetivo de identificar concentração segura de vitamina D que minimizasse o risco de síndrome coronariana aguda e mortalidade por qualquer causa⁽¹⁴²⁾, encontrou associação em forma de U em relação à vitamina D e todas as causas de mortalidade, eventos cardiovasculares⁽¹⁴²⁾. O intervalo de 20 a 36 ng/mL de 25(OH)D foi associado com menor risco para mortalidade e morbidade cardiovascular e concentrações acima de 36 ng/mL estavam associadas à maiores eventos cardiovasculares⁽¹⁴²⁾.

Diferentemente da hipótese formulada neste trabalho, encontrou-se nos indivíduos fumantes estado nutricional adequado de vitamina D. Apenas um indivíduo fumante apresentou deficiência de vitamina D. O fumante apresentou hipertrofia cardíaca. Os indivíduos ex-fumantes apresentaram melhor estado nutricional da vitamina D e atenuações das alterações cardíacas. A vitamina D não interferiu nas ações do fumo sobre o coração.



D

CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados do presente estudo mostraram que o tabagismo em mulheres adultas com sobrepeso esteve associado com a hipertrofia cardíaca e a vitamina D não apresentou influência na ação do tabagismo sobre as variáveis cardíacas.



D

REFERÊNCIAS

1. Leonard WR. Alimentos e evolução humana - mudança alimentar foi a força básica para sofisticação física e social, in: Scientific American Brazil. 2003.
2. Brasil. Vigitel Brasil 2011: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
3. Malta DC, Oliveira MR, Moura EC, Silvia SA, Zouain CS, Santos FP, et al. Fatores de risco e proteção para doenças crônicas não transmissíveis entre beneficiários da saúde suplementar: resultados do inquérito telefônico Vigitel, Brasil, 2008. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(3):2011-22.
4. Marchioni DML, Fisberg RM. Dieta, nutrição e prevenção de doenças crônicas não-transmissíveis. 1ª ed. *Nutrição nas doenças crônicas não-transmissíveis*, ed. L C. Barueri: Manole; 2009 1-25.
5. WHO. Noncommunicable diseases country profiles 2011. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011;377:1949-61.
7. Peixoto M, Monego E, Alexandre V, Souza R, Moura E. Monitoramento por entrevistas telefônicas de fatores de risco para doenças crônicas: experiência de Goiânia, Goiás, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2008;24(6):1323-33.
8. Novais M, Leite F. Hábitos de Vida – Uma análise da alimentação do sedentarismo e do tabagismo IESS. 2011:1-10.
9. INCA, Tabagismo - Um grave problema de saúde pública. 2007.
10. Rom O, Kaisari S, Aizenbud D, Reznick AZ. Sarcopenia and smoking: a possible cellular model of cigarette smoke effects on muscle protein breakdown. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1259(2012):47-53.
11. WHO. Report on the global tobacco epidemic 2009: implementin smoke-free environments. WHO. 2009.
12. Papini-Berto SJ, Carvalhaes MABL, De Moura EC. Tabagismo associado a outros fatores comportamentais de risco de doenças e agravos crônicos não transmissíveis. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(8):1573-82.
13. Bialous SA, Presman S, Gicliotti A, Muggli M, Hurt R. A resposta da indústria do tabaco à criação de espaços livres de fumo no Brasil. *Rev Panam Salud Pública*. 2010;27(4):283-90.

14. Paiva SAR, Novo R, Matsubara BB, Matsubara LS, Azevedo PS, Minicucci MF, et al. B-carotene attenuates the paradoxical effect of tobacco smoke on the mortality of rats after experimental myocardial infarction. *J Nutr*. 2005;135:2109-13.
15. Smith CJ, Fischer TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mains treamsmoke and risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;158:257-67.
16. Counts ME, Hsu FS, Laffoon SW, Dwyer RW, Cox RH. Mainstream smoke constituent yields and predicting relationships from a worldwide market sample of cigarette brands: ISO smoking condition. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2003;39:111-34.
17. Rosemberg J. Tabagismo e suas principais repercussões pulmonares, bronquite crônica e enfisema (DPOC) e câncer broncogênico. *Pandemia do Tabagismo: enfoques históricos e atuais*, ed. J R: Secretaria da Saúde de São Paulo; 2002 71-104.
18. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Cigarette smoking and musculo skeletal disorders. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(2):63-9.
19. Gerdhem P, Obrant KJ. Effects of cigarette-smoking on bone mass as assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and ultrasound. *Osteoporos Int*. 2002;13:932-6.
20. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: The Rancho Bernardo Study. *Am J Prev Med*. 2003;25(3):226-31.
21. Bullen C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(6):883-895.
22. Castardeli E, Paiva SAR, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. A exposição crônica à fumaça do cigarro resulta em remodelação cardíaca e prejuízo da função ventricular em ratos. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(4):320-4.
23. Rosemberg J. Tabagismo e doenças cardiovasculares. *Pandemia do Tabagismo: enfoques históricos e atuais*, ed. J R. São Carlos: Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo; 2002 51-69.
24. Gvozdjáková A, Bada V, Sány L, Kucharská J, Krutý F, Bozek P, et al. Smoke cardiomyopathy: disturbance of axidative processes in myocardial mitochondria. *Cardiovasc Res*. 1984;18(4):229-232.
25. Castardeli E, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Exposure time and ventricular remodeling induced by tobacco smoke exposure in rats. *Med Sci Monit*. 2008;14(3):BR62-6.
26. Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Chiuso-Minicucci F, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Influence of lisinopril on cardiac remodeling induced by tobacco smoke exposure. *Med Sci Monit*. 2010;16(8):BR255-9.

27. Duarte DR, Oliveira LC, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Efeitos da administração de beta-bloqueador na remodelação ventricular induzida pelo tabagismo em ratos. *Arq Bras Cardiol.* 2009;92(6):479-83.
28. Zornoff LAM, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Efeitos do betacaroteno e do tabagismo sobre a remodelação cardíaca pós-infarto do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):151-7.
29. Zornoff LAM, Matsubara BB, Matsubara LS, Minicucci MF, Azevedo PS, Campana AO, et al. A exposição à fumaça de cigarro intensifica a remodelação ventricular após o infarto agudo do miocárdio. *Arq Bras Cardiol.* 2006;86(4):276-82.
30. Castardeli E, Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, et al. Tobacco smoke-induced left ventricular remodelling is not associated with metalloproteinase-2 or -9 activation. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(11):1081-5.
31. Gu L, Pandey V, Geenen DL, Chowdhury SAK, Piano MR. Cigarette smoke-induced left ventricular remodelling is associated with activation of mitogen-activated protein kinases. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:1057-64.
32. Denipote F, Ardisson IP, Azevedo PS, Minicucci MF, Lima-Leopoldo AP, Chiuso-Minicucci F, et al. Influence of taurine on cardiac remodeling induced by tobacco smoke exposure. *Cell Physiol Biochem.* 2011;27:291-8.
33. Azevedo PS, Minicucci MF, Matsubara BB, Matsubara LS, Duarte DR, Paiva SAR, et al. Padrão de remodelação e função ventricular em ratos expostos à fumaça do cigarro. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94(2):224-8.
34. Zornoff LAM, Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Okoshi K, Dal Pai-Silva M, et al. Beta-carotene supplementation attenuates cardiac remodeling induced by one-month tobacco-smoke exposure in rats. *Toxicol Sci.* 2005;90(1):259-66.
35. Paiva SAR, Zornoff LAM, Okoshi MP, Okoshi K, Cicogna AC, Campana AO. Behavior of cardiac variables in animals exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81(3):225-8.
36. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012;11(6):442-7.
37. Gidding SS, Xie X, Liu K, Manolio T, Flack JM, Gardin JM. Cardiac function in smokers and nonsmokers: The CARDIA Study. *JACC.* 1995;26(1):211-6.
38. Rosen BD, Saad MF, Shea S, Nasir K, Edvardsen T, Burke G, et al. Hypertension and smoking are associated with reduced regional left ventricular function in asymptomatic individuals - The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JACC.* 2006;47(6):1150-8.

39. Kyriakides ZS, Kremastinnos DT, Rentoukas E, Mavrogheni S, Kremastinos DI, Toutouzas P. Acute effects of cigarette smoking on left ventricular diastolic function. *Eur Heart J*. 1992;13(6):743-8.
40. Lucas RM, Ponsonby AL. Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):140-9.
41. Hart PH, Gorman S. Exposure to UV wavelengths in sunlight suppresses immunity. To what extent is UV-induced vitamin D3 the mediator responsible? *Clin Biochem Rev* 2013;34:3-13.
42. James WPT. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S213-7.
43. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Rennert G. The risk of all-cause mortality is inversely related to serum 25(OH)D levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2792-8.
44. Holick MF. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):183-90.
45. Conrado T, Miranda-Filho DB, Bandeira F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(2):118-22.
46. Cabral CM, Gruezo ND. Ingestão de cálcio e vitamina D e risco de câncer colorretal: uma revisão bibliográfica. *Rev Bras Cancerol*. 2010;56(2):259-66.
47. Quraishi SA, Camargo JCA. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;15(6):625-34.
48. Miller WI, Portale AA. Genetic disorders of vitamin D biosynthesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(4):825-40.
49. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
50. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr*. 2005;135(11):2739S-48S.
51. Holick MF. Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1548-54.
52. Holick MF. Vitamina D: como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes. 1 ed. São Paulo, SP: Fundamento Educacional Ltda; 2012 344.

53. Hoeck AD, Pall ML. Will vitamin D supplementation ameliorate diseases characterized by chronic inflammation and fatigue? *Med Hypotheses*. 2011;76(2):208-13.
54. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(8):566-75.
55. Wang Y, DeLuca HF. Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology*. 2011;152(2):354-63.
56. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A Importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):67-80.
57. Peters BSE. Vitamina D em adolescentes: ingestão, nível sérico e associação com adiposidade e pressão arterial [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo Faculdade de Saúde Pública; 2009.
58. Assalin HB. Remodelação cardíaca induzida pela deficiência de vitamina D em ratos [dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Fisiopatologia em Clínica Médica; 2011.
59. Luong KVQ, Nguyễn LTH. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr J*. 2013;12(89):1-12.
60. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
61. Santos PP. Influência da suplementação de dieta com diferentes doses de vitamina D sobre variáveis cardíacas em ratos [dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Fisiologia em Clínica Médica; 2011.
62. Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*. 2011;12:4-18.
63. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Care*. 2008;11:7-12.
64. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503-11.
65. Garcia VC, Martini LA. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2010;2:426-37.
66. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;83:754-9.

67. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM, De Aguiar FB, Fonseca LA, Sumita NM. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;12.
68. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, März W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54:1103-13.
69. Assalin HB, Rafacho BP, Dos Santos PP, Ardisson LP, Roscani MG, Chiuso-Minicucci F, et al. Impact of the length of vitamin D deficiency on cardiac remodeling. *Circ Heart Fail.* 2013;May:1-21.
70. Mancuso P, Rahman A, Hershey SD, Dandu L, Nibbelink KA, Simpson RU. 1,25-dihydroxyvitamin-D3 treatment reduces cardiac hypertrophy and left ventricular diameter in spontaneously hypertensive heart failure-prone (cp/+) rats independent of changes in serum leptin. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;51(6):559-64.
71. Gupta GK, Agrawal T, DelCore MG, Mohiuddin SM, Agrawal DK. Vitamin D deficiency induces cardiac hypertrophy and inflammation in epicardial adipose tissue in hypercholesterolemic swine. *Exp Mol Pathol.* 2012;93(1):82-90.
72. Frost-Pineda K, LQ, Liu J, Rimmer L, Jin Y, Feng S, et al. Biomarkers of potential harm among adult smokers and nonsmokers in the total exposure study. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(3):182-93.
73. Pilz S, Tomaschitz A. Vitamin D Status: to be considered in heart failure patients! *Eur J Heart Fail.* 2011;13:595-6.
74. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta analysis of randomized controlled trails. *Arch Intern Med.* 2007;167:1730-7.
75. Siadat ZD, Kiani K, Sadeghi M, Shariat AS, Farajzadegan Z, Kheirmand M. Association of vitamin D deficiency and coronary artery disease with cardiovascular risk factors. *J Res Med Sci.* 2012;17(11):1052-5.
76. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:819-29.
77. Hill TR, O'Brien MM, Lamberg-Allardt C, Jakobsen J, Kiely M, Flynn A. Vitamin D status of 51–75-year-old Irish women: its determinants and impact on biochemical indices of bone turnover. *Public Health Nutr.* 2005;9(2):225-33.
78. Brot C, Jorgensen NR, Sorensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:920-6.
79. Rafacho BPM, Santos P, Assalin HB, Ardisson LP, Roscani MG, Polegato BF, et al. Role of vitamin D in the cardiac remodeling induced by tobacco smoke exposure. *Int J Cardiol.* 2012;155(3):472-3.

80. Palacios C, Gil K, Pérez CM, Joshipura K. Determinants of vitamin D status among overweight and obese Puerto Rican adults. *Ann Nutr Metab.* 2012;60:35-43.
81. Fisber RM, Villar BS, Marchioni DML, Martini LA. Inquéritos alimentares: métodos e bases científicas. Vol. 1: Barueri: Manole; 2005 334.
82. Bueno AL, Czepielewski MA. O recordatório de 24 horas como instrumento na avaliação do consumo alimentar de cálcio, fósforo e vitamina D em crianças e adolescentes de baixa estatura. *Rev Nutr.* 2010;23(1):65-73.
83. Willett W, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. 2 ed. *Nutritional Epidemiology.* Vol. 30: Oxford University Press; 1998 273-300.
84. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284 ed. Geneva: World Health Organization; 2000 256.
85. Campana AO, S.A.R. P. Composição do corpo: métodos para análise. *Nutrire.* 2005;29:99-120.
86. Freitas Jr IF, S.A.R. P, Godoy I, Santos SMS, Campana AO. Análise comparativa de métodos de avaliação da composição corporal em homens sadios e em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica: antropometria, impedância bioelétrica e absorptometria de raios X de dupla energia. *Arch Latinoam Nutr.* 2005;55:124-31.
87. IOM. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. The National Academies Press. 2011:1132.
88. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Amer Socie Echocardió.* 2005;18(12):1440-63.
89. Rezende FAC RL, Ribeiro RCL, Vidigal FC, Vasques ACJ, Bonard IS, et al. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;87(6):728-34.
90. Pereira CAC, Barreto SP, Simões JG, Pereira FWL, Gerstler JG, Nakatani J. Valores de referência para a espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Bras Pneumol.* 1992;18:10-22.
91. ACTbr. Mobilização pela regulamentação já da lei nacional de controle do tabaco. Date [citado 2014 06 jan]. Disponível em: <http://actbr.org.br/comunicacao/campanhas-midias.asp>.

92. Klein LC, Corwin EJ, Ceballos RM. Leptin, hunger, and body weight: influence of gender, tobacco smoking, and smoking abstinence. *Addict Behav.* 2004;29:921-7.
93. Batista ES, Campos TN, Valente FX, Priore SE, Franceschini SCC, Sabarense CM, et al. Impacto do tabagismo e álcool sobre a composição corporal de jovens. *Rev Bras Cancerol.* 2011;57(3):355-63.
94. CONPREV CdPeV. Abordagem e tratamento do fumante - Concenso 2001. *INCA.* 2001:38.
95. Chatkin R, Chatkin JM. Tabagismo e variação ponderal: a fisiopatologia e genética podem explicar esta associação? *J Bras Pneumol.* 2007;33(6):712-9.
96. Sangthong R, Wichaidit W, McNeil E, Chongsuvivatwong V, Chariyalertsak S, Kessomboon P, et al. Health behaviors among short - and long-term ex-smokers: results from the Thai National Health Examination Survey IV, 2009. *Prev Med.* 2012;55:56-60.
97. Reichert J, De Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, et al. Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845-80.
98. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat, distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:801-9.
99. De Castro MRP, Matsuo T, Nunes SOV. Características clínicas e qualidade de vida de fumantes em um centro de referência de abordagem e tratamento do tabagismo. *J Bras Pneumol.* 2010;36(1):67-74.
100. Papini-Berto SJ, Carvalhaes MABL, De Moura EC. Tabagismo, estado nutricional e hábitos alimentares em população adulta de município paulista. *Rev Ciênc Ext.* 2011;7(1):57-70.
101. França JCQ, Oliveira EN, Madeira EB, Santos FL, Leão FGA, Martins MCC, et al. Correlação entre tabagismo e variáveis antropométricas em doadores de sangue no Piauí. *RBPS.* 2010;23(1):11-7.
102. Balhara YPS. Tobacco and metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(1):81-7.
103. Vieira DCL. Decreased functional capacity and muscle strength in elderly women with metabolic syndrome. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1377-86.
104. Dutra ES, Carvalho KMB, Miyazaki E, Merchán-Hamann E, Ito MK. Metabolic syndrome in Central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(20):2-9.

105. Martins GSB, Formigari CIF, Mikael LR, Cunha FTS, Verano JB, Sampaio PRL, et al. Influência do tabagismo e alcoolismo na densidade mineral óssea. *Rev Med Saude Brasilia*. 2012;1(1):4-9.
106. Laroche M, Lasne Y, Felez A, Moulinier L, Bon E, Cantagrel A, et al. Osteocalcin and smoking. *Rev Rhum Ed Fr*. 1994;61(6):433-6.
107. Kleppinger A, Litt MD, Kenny AM, Oncken CA. Effects of smoking cessation on body composition in postmenopausal women. *J Women's Health*. 2010;19(9):1651-17.
108. Schneider P. R. R. C., Hoerlle, J. L. Perfil Lipídico dos usuários dos Postos de Saúde do Município de Arroio do Meios, RS, Brasil. *ConScientiae Saúde*. 2008;7(3):335-342.
109. Maeda K, Noguchi Y, Fukui T. The effects of cessation from cigarette smoking on the lipid and lipoprotein profiles: a meta-analysis. *Prev Med*. 2003;37:283-90.
110. Slagter SN, Vliet-Ostaptchouk JV, Vonk JM, Boezen HM, Dullaart RPF, Kobold ACM. Associations between smoking, components of metabolic syndrome and lipoprotein particle size. *BMC Medicine*. 2013;11(195):1-15.
111. Ch. Srinivasa. R. Y, Emmanuel., S. The Effect of Chronic Tobacco Smoking and Chewing on the Lipid Profile. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013;7(1):31-34.
112. Neki NS. Lipid profile in chronic smokers - a clinical study. *JACM*. 2002;3(1):51-4.
113. Saengdith P. Effects of cigarette smoking on serum lipids among priests in Bangkok. *J Med Assoc Thai*. 2008;91(Suppl 1):S41-4.
114. Panagiotakos DB, Rallidis LS, Pitsavos C, Stefanadis C, Kremastinos D. Cigarette smoking and myocardial infarction in young men and women: a case-control study. *Int J Cardiol*. 2007;116:371-5.
115. Campbell SC, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation — the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*. 2008;201:225-35.
116. Prigol M, Marmentini F, Grazziotin NA, Macedo SMD. Efeito do tabagismo sobre o perfil lipídico e suas implicações em detentos internos do presídio estadual de Erechim - RS. *RBAC*. 2007;39(1):3-8.
117. Weis L, Schwanck GB, Silva JS, Lenzi LGS, Machado MB, Balotin R, et al. O papel da proteína C reativa (PCR) na detecção precoce de inflamação sistêmica em fumantes. *AMRIGS*. 2007;51(2):128-31.

118. Frost-Pineda K, Liang Q, Liu J, Rimmer L, Jin Y, Feng S, et al. Biomarkers of potential harm among adult smokers and nonsmokers in the total exposure study. *Nicotine Tob Res.* 2011;13(3):182-93.
119. Godoy I, Tanni SE, Coelho LS, Martin RSS, Parenti LC, Andrade LM, et al. Programa de cessação de tabagismo como ferramenta para o diagnóstico precoce de doença pulmonar obstrutiva crônica. *J Bras Pneumol.* 2007;33(3):282-6.
120. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grübler MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients.* 2013;5:3005-21.
121. Hall LM, Kimlin MG, Aronov PA, Hammock BD, Slusser JR, Woodhouse LR, et al. Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations *J Nutr.* 2010;140:542-50.
122. Pinheiro MM, Schuch N, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J.* 2009;8(6):8.
123. IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil: Coordenação de Trabalho e Rendimento; 2011 150.
124. Arabi A, Rassi RE, Fuleihan GE-H. Hypovitaminosis D in developing countries - prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:550-61.
125. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general Hospital in Southern Brazil. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:991-5.
126. Silva BCC, Camargos BM, Fuji JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):482-8.
127. Unger MD CL, Titan SM, Magalhães MCT, Sasaki AL, Dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29(2010):784-8.
128. Supervía A, Nogués X, Enjuanes A, Vila J, Mellibovsky L, Serrano S, et al. Effect of smoking and smoking cessation on bone mass, bone remodeling, vitamin D, PTH and sex hormones. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006;6(3):234-41.
129. Jorde R, Saleh F, Figenschau Y, Kamycheva E, Haug E, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone (PTH) levels in smokers and non-smokers. The Fifth Tromso Study. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:39-45.

130. Grimnes G, Almaas B, Eggen AE, Emaus N, Figenschau Y, Hopstock LA, et al. Effect of smoking on the serum levels of 25-hydroxyvitamin D depends on the assay employed. *Eur J Endocrinol*. 2010;163:339-48.
131. Marques CDL DA, Fragoso TS, Duarte ALBP. A Importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):67-80.
132. De Pergola G, Nitti A, Bartolomeo N, Gesuita A, Giagulli VA, Triggiani V, et al. Possible role of hyper insulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in over weight and obese patients. *BioMed Research International*. 2013;2013:6.
133. Kaviani M, Abdollahian M, Almasi V, Amini M, Yamini AA. Effects of vitamin D on insulin resistance in nursing home residents: an interventional study. *Endokrynol Pol*. 2012;63(3):191-5.
134. Davidson MB, Duran P, Lee ML, Friedman TC. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D. *Diabetes Care*. 2013;36:260-6.
135. Maxwell CS, Wood RJ. Update on vitamin D and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2011;69(5):291-5.
136. Aksu NM, Aksoy DY, Akkas M, Yilmaz H, Akman C, Yildiz BO, et al. 25-OH-Vitamin D and procalcitonin levels after correction of acute hyperglycemia. *Med Sci Monit*. 2013;19:264-8.
137. Jorde R, Hutchinson MS, Kjaergaard M, Sneve M, Grimnes G. Supplementation with high doses of vitamin D to subjects without vitamin D deficiency may have negative effects: pooled data from Four Intervention Trials in Tromsø. *ISRN Endocrinology*. 2013;2013:7.
138. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*. 2007;87(2):507-20.
139. Vriz O, Nesbitt S, Krause L, Majahalme S, Lu H, Julius S. Smoking is associated with higher cardiovascular risk in young women than in men: The Tecumseh Blood Pressure Study. *J Hypertens*. 1997;15(2):127-34.
140. Gidding SS, Liu K, Colangelo LA, Cook NL, Goff DC, Glasser SP, et al. Longitudinal determinants of left ventricular mass and geometry: The CARDIA Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;August 6:19.
141. Santos PP, Rafacho B, Gonçalves A, Candido R, Ferreira V, Roscani M, et al. Vitamin D supplementation for four months causes cardiac hypertrophy and diastolic dysfunction in normal rats. *FASEB*. 2013;April(27).

142. Dror Y, Givon S, Hoshen M, Feldhamer I, Balicer R, Feldman B. Vitamin D levels for preventing acute coronary syndrome and mortality: evidence of a non-linear association. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;10.



D

ANEXOS

ANEXO I



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 07 de novembro de 2011.

Of. 511/2011

Ilustríssimo Senhor
Prof. Dr. Sérgio Alberto Rupp Paiva
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezado Prof, Sérgio,

De ordem do senhor coordenador deste CEP, informo que o Projeto de Pesquisa (Protocolo CEP 4069-2011) Vitamina D em adultos fumantes e não ex-fumantes: ingestão, concentração sérica e associação com variáveis ecocardiográficas, a ser conduzido por Melaine Priscila Fidelix, orientada por Vossa Senhoria, Co-orientada pela Profª Drª Silvia Justini Papini e colaboração da Drª Suzana Erico Tanni Minamoto recebeu do relator parecer favorável, aprovado em reunião de 07/11/2011.

Situação do Projeto: **APROVADO**. Os pesquisadores deverão apresentar ao CEP ao final da execução do Projeto o "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capellupi
Secretário CEP

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Vitamina D em adultos fumantes e ex-fumantes: ingestão, concentração sérica e associação com variáveis ecocardiográficas

O objetivo desta pesquisa é verificar a associação entre a concentração sérica de vitamina D e variáveis cardíacas em indivíduos fumantes e ex-fumantes.

Você está sendo convidada para participar do estudo para nos ajudar na coleta de dados necessária para identificação dessa associação. Para isso, você será entrevistada pela pesquisadora, responderá alguns questionários, com duração de 40 minutos, realizará medidas de peso corporal, altura, circunferência do braço, da cintura, abdominal e quadril, e verificação da pressão arterial. Responderá à 3 formulários de registro alimentar e um questionário de frequência alimentar e será encaminhada para realização de exame ecocardiográfico e densitometria óssea, além de uma coleta de sangue para avaliação de cálcio sérico, paratormônio sérico intacto e vitamina D. Para futuras pesquisas, armazenaremos sua amostra de sangue, porém quando formos utilizá-la, será pedido novamente sua autorização. Todas as atividades do estudo serão agendadas de comum acordo entre a pesquisadora e os participantes, que não terão nenhum gasto relacionado à pesquisa.

Você não receberá qualquer medicação. Entretanto, se os resultados de seus exames vierem alterados, providenciaremos o seu encaminhamento para um especialista.

Declaro que os objetivos da pesquisa e a minha participação no estudo foram explicados e que eu os entendi. Certifico que li ou que o conteúdo do texto deste consentimento foi lido para mim e que eu entendi e concordo com seu conteúdo e procedimentos. Eu recebi uma cópia deste formulário devidamente assinada. Uma segunda via ficará sob responsabilidade da pesquisadora. Meu “aceite” demonstra que concordei em participar livremente deste estudo.

Entendo que qualquer informação obtida sobre mim será confidencial e que os registros de minha participação na pesquisa estarão disponíveis apenas para revisão pelos pesquisadores do estudo. Entendo também que a minha identidade não será revelada em nenhuma forma de divulgação dos resultados desta pesquisa.

Entendo que fui convidado a participar do estudo e; portanto, estou livre para recusar minha participação ou para desistir a qualquer momento, sem qualquer lucro, custo ou encargo, e que minha decisão não afetará nenhum dos meus tratamentos.

Qualquer dúvida adicional, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo telefone: (14) 3811 6143.

RG: _____
Nome do Participante Ass.

RG: _____
Nome do Pesquisador Ass.

Melaine Priscila Fidélis (pesquisadora) Rua José Thiago, 633 CEP: 18600-000 - Jd. Panorama Botucatu – SP - Telef: (14) 9141-5726 melainepf@gmail.com	Sergio A. Rupp de Paiva (orientador) Departamento de Clínica Médica Faculdade de Medicina de Botucatu Botucatu – SP. Telef: 14-3811-6213 paiva@fmb.unesp.br	Profa. Dra. Silvia Justina Papini (co-orientadora) Departamento de Enfermagem Faculdade de Medicina de Botucatu Botucatu – SP. Telef: 14-3811-6004 spberto@fmb.unesp.com	Profa. Dra. Suzana Tanni Minamoto (co-orientadora) Departamento de Clínica Médica Faculdade de Medicina de Botucatu Botucatu – SP. Telef: 14-3811-6213 suzanapneumo@gmail.com
--	---	--	---

ANEXO IV

PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Data: ___/___/___ Paciente nº: _____ RG: _____
Nome: _____ DN: ___/___/___
Idade: _____ anos Procedência: _____ Tel: _____
Etnia: _____ Fuma: _____cg/dia Tempo fumo: _____anos
Hábito Tabágico: _____anos/maço Tempo abstinência: _____
Última mesntruação: _____ Reposição hormonal _____

Avaliação da exposição solar

- Frequência ao ar livre > 15 minutos
 Diariamente (7) 4-6x/semana (5) 2-3x/semana (2,5)
 1x/semana (1) < 1x ou nunca (0)
- Horário habitual de atividade ao ar livre
 7-11h (1) 11-15h (2) 15-17h (1)
- Tipo de vestuário usado ao ar livre
 calças compridas, mangas compridas, sapatos fechados, meias e chapéu (0)
 mangas curtas (1) curtas calças/saias (1) sapatos abertos (1)
 roupas de banho (2)
- Frequência de uso do protetor solar
 nunca(3) <3x/semana (2) 3-6x/semana (1)
 diariamente (0)
- Valor do fator de proteção
 nenhum (3) FPT 15 (2) FPT 15-30 (1)
 FPT 30 (0)
- Capacidade de bronzear e tendência de queimar a pele
 nunca queima ou bronzeia (profundamente pigmentadas) (0)
 nunca queima, tons profundamente marrons ou pretos (1)
 raramente queima e bronzeia marrom (2)
 queima minimamente e bronzeia facilmente (3)
 queimaduras moderadamente, bronzeia moderadamente e uniformemente (4)
 queima facilmente, bronzeia minimamente (5)
 queima facilmente, nunca bronzeia (6)

Total _____ (0: sem exposição ao sol – 38: alta exposição solar)

Avaliação Antropométrica

Peso: _____ kg Estatura: _____ cm IMC: _____ kg/m²

Circunferências

Circ. Braço: _____ cm Circ. Cintura: _____ cm
Cir. Abdominal: _____ cm Circ. Quadril: _____ cm

ECO: _____ DXA: _____ Registro Alimentar: () 1 () 2 () 3

ANEXO V

Recordatório Alimentar 24h

Data: ___/___/___

Dia semana: _____

Nome: _____

REFEIÇÕES	HORARIO	ALIMENTOS/QUANTIDADES