



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA

Thaís Garcia

AVALIAÇÃO DA MORFOLOGIA, FUNÇÃO CARDÍACA E  
DEPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS ANTES E APÓS A  
CESSAÇÃO DO TABAGISMO

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de  
Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para  
obtenção do título de Doutora em  
Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto

Coorientadora: Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Botucatu  
2019

Thaís Garcia

Avaliação da Morfologia, Função  
Cardíaca e Deposição de Ácidos Graxos  
Antes e Após a Cessação do Tabagismo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de  
Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Dra. Suzana Erico Tanni Minamoto

Coorientadora: Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Botucatu  
2019|

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: LUCIANA PIZZANI-CRB 8/6772

Garcia, Thaís.

Avaliação da morfologia, função cardíaca e deposição de ácidos graxos antes e após a cessação do tabagismo / Thaís Garcia. - Botucatu, 2019

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Suzana Erico Tanni Minamoto

Coorientador: Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

Capes: 40101002

1. Ácidos graxos. 2. Espectroscopia de ressonância magnética protônica. 3. Testes funcionais do coração. 4. Fumo - Vício - Tratamento.

Palavras-chave: Ácidos graxos; Espectroscopia de prótons; Função cardíaca; Tabagismo.

# Thaís Garcia

Avaliação da morfologia, função cardíaca e deposição de ácidos graxos  
antes e após a cessação do tabagismo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do  
título de Doutora.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> **Suzana Erico Tanni Minamoto**

Co orientadora: **Profa. Dra. Paula Schmidt Azevedo Gaiolla**

**Banca examinadora,**

---

**Profa. Dra. Jaquelina Sonoe Ota**  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

---

**Profa. Dra. Mônica Silveira Lapa**  
Faculdade de Medicina do ABC – Santo André - SP

---

**Prof. Dr. Leonardo A. Mamede Zornoff**  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –  
Faculdade de Medicina de Botucatu

---

**Profa. Dra. Bertha Furlan Polegato**  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita  
Filho” – Faculdade de Medicina de Botucatu

---

**Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suzana Erico Tanni Minamoto**  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –  
Faculdade de Medicina de Botucatu

Botucatu, 22 de fevereiro de 2019.

Epígrafe

“Estou sempre alegre. Essa é a melhor maneira de  
resolver os problemas da vida.”

Charles Chaplin

Dedicatória

Dedico esse trabalho à Deus. Pelo presente da vida.

Que minhas ações sejam, diariamente, o reflexo deste sentimento de gratidão.



## Agradecimientos

Início meus agradecimentos a minha querida orientadora Dr<sup>a</sup> Suzana Erico Tanni, por confiar a mim esse trabalho árduo; pela dedicação, apoio, amizade, conhecimentos transferidos, por acreditar em mim e por sempre estar ao meu lado durante esses 4 anos.

Aos meus pais Luiz Antônio e Adaíze, por me darem o dom da vida e me ensinarem que devemos sempre buscar os nossos sonhos sem ter medo do que possamos encontrar no caminho. Amo vocês.

Ao meu noivo José William, pelo companheirismo e incentivo; por aguentar firme quando a distância nos separou e por todos os dias em que está ao meu lado. Te amo.

Aos meus colegas Ana Natália e Thyego, por me ajudarem durante esses anos de coleta de dados. Sem vocês eu não teria chegado até aqui!

A Professora Paula S. A. Gaiolla, pois sempre gentilmente me ensinou e me norteou no caminho correto para que nosso trabalho fosse realizado.

A querida professora Narcisa Bandarra (IPMA – Lisboa – Portugal), no qual fui muito bem recebida durante o doutorado sanduíche; ao Sr<sup>o</sup> Carlos e a Sr<sup>a</sup> Julia: muito obrigada por todo conhecimento que me passaram durante os seis meses em Lisboa! Saudades!!

A Dr<sup>a</sup> Alejandra pelos ensinamentos sobre ressonância magnética cardíaca e ao Dr<sup>o</sup> Maurício pela ajuda na idealização do protocolo de espectroscopia.

Aos funcionários da Função Pulmonar por sempre estarem dispostos a ajudar: Estefânia, Edenice, Neiva e Rosangela.

Aos demais colegas da pós-graduação e a todas as outras pessoas que de alguma maneira me ajudaram durante esses 4 anos de doutorado

E por fim agradeço a Fapesp pelo apoio financeiro para desenvolvimento desta tese.

Muito Obrigada!!!

## Sumário

Resumo .....	1
Abstract .....	4
1. Introdução .....	7
2. Objetivo .....	12
3. Casuística.....	14
3.1 Participantes .....	15
3.1.1 Critérios de Inclusão dos fumantes .....	15
3.1.2 Critérios de Exclusão .....	15
3.2 Delineamento .....	16
3.3 Métodos .....	16
3.3.1 Avaliação clínica .....	16
3.3.2 Avaliação do estado tabágico .....	17
3.3.3 Avaliação laboratorial .....	17
3.3.4 Ácidos graxos livres.....	18
3.3.5 Questionários .....	18
3.3.6 Ressonância Magnética .....	19
3.3.6 a) Análise das imagens .....	23
3.3.6 b) Valores de referência para RMC .....	25
3.3.7 Tratamento para cessação do tabagismo .....	25
4. Análise Estatística .....	26
5. Resultados .....	28
6. Discussão .....	34
7. Conclusão .....	40
8. Referencias .....	42
9. Anexos .....	50
Anexo 1 – Parecer do CEP .....	51
Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Saudáveis.....	53
Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Tabagistas.....	54
Anexo 4 – Ficha de Avaliação .....	55
10. Apêndices .....	57
Apêndice 1. Resultados da análise comparativa morfométrica e funcional, de ambos os ventrículos, entre os participantes do grupo tabagistas e não tabagistas (Batista et. al 2017).....	58
Apêndice 2. Características gerais dos participantes do estudo. ....	59

## Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores de referência globais dos volumes ventriculares .....	25
Tabela 2. Características do grupo tabagistas em relação ao uso do Tabaco ...	30
Tabela 3. Avaliação laboratorial .....	31
Tabela 4. Comparação da avaliação morfométrica e funcional do VD pela ressonância magnética cardíaca no grupo tabagista antes (0) e após 1 mês da cessação (1) .....	32
Tabela 5. Comparação da avaliação morfométrica e funcional do VE pela ressonância magnética cardíaca no grupo tabagista antes (0) e após 1 mês da cessação (1) .....	33
Tabela 6. Relação da deposição de triglicérides no miocárdio antes e após a cessação do tabaco (n=10) .....	33

## Lista de Figuras

Figura 1. Localizadores. A: Imagem geral do tórax, B: 2 câmaras, C: 4 câmaras e D: Eixo curto do VE .....	20
Figura 2. Imagens em cine-RM. A: Eixo curto do VE e B: Eixo longo do VE .....	20
Figura 3. Mapa T1 pré contraste. A: Segmento médio do eixo curto do VE e B: 4 câmaras .....	21
Figura 4. Mapa T2 Segmento médio ventricular .....	21
Figura 5. Localização do voxel no septo interventricular do miocárdio para a aquisição da imagem. A: Eixo curto do VE; B: 4 câmaras; C: Captação do movimento respiratório através do trigger localizado entre o fígado e o tórax e D: Aquisição de dados da espectroscopia de prótons .....	22
Figura 6. Mapa T1 pós contraste. A: Segmento médio do eixo curto do VE e B: 4 câmaras .....	22
Figura 7. Realce tardio nos eixos longo e curto do VE .....	23
Figura 8. Fórmula para cálculo do volume extracelular .....	24
Figura 9. Espectroscopia de prótons. A: Sem supressão da água e B: Com supressão da água .....	24
Figura 10. Fluxograma da pesquisa .....	29



## Lista de Abreviaturas e Siglas

**Acetilco-A:** Acetilcoenzima A  
**AGL:** ácidos graxos livres  
**ATP:** adenosina trifosfato  
**C-8:** Octanoato  
**CO:** monóxido de carbono  
**CoA:** Coenzima A  
**CT:** Colesterol total  
**CVF:** capacidade vital forçada  
**DDFVE:** diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo  
**HDL:** lipoproteína de alta densidade  
**HOMA:** homeostasis model assesement  
**IAM:** infarto agudo do miocárdio  
**IC:** insuficiência cardíaca  
**LDL:** lipoproteína de baixa densidade  
**PCR:** Proteína C- reativa  
**ppm:** partes por milhão  
**PPVE:** parede posterior do ventrículo esquerdo  
**RC:** remodelação cardíaca  
**RM:** ressonância magnética  
**RMC:** ressonância magnética cardíaca  
**ROIs:** regiões de interesse  
**TCLE:** Termo de consentimento livre e esclarecido  
**TG:** triglicérides  
**VDF:** volume diastólico final  
**VE:** ventrículo esquerdo  
**VE:** volume ejetivo  
**VEC:** volume extracelular  
**VED:** volume diastólico final indexado  
**VEF1:** volume expiratório forçado no primeiro segundo  
**VEI:** volume ejetivo indexado  
**VES:** volume sistólico final indexado  
**VLDL:** lipoproteína de muito baixa densidade  
**VSF:** volume sistólico final

Resumo

GARCIA, T. 2019. Avaliação da morfologia, função cardíaca e deposição de ácidos graxos antes e após a cessação do tabagismo. 53f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

O tabagismo é um dos mais importantes problemas de saúde mundial por causar dependência e por atingir todas as faixas etárias e classes sociais. É um dos fatores de risco para infarto agudo do miocárdio, e sua exposição passiva pode elevar o risco para doenças coronarianas. Além do reconhecimento dos efeitos agressores diretos da fumaça do cigarro em doenças coronarianas, o tabagismo pode agredir o miocárdio sendo capaz de colaborar com o processo de remodelação cardíaca. Um dos possíveis mecanismos para esse processo é o acúmulo de ácidos graxos no miocárdio, conseqüente diminuição da  $\beta$ -oxidação, acúmulo de triglicérides, aumento da glicólise, disfunção e atrofia mitocondrial que resultam na lipotoxicidade. Objetivos: Avaliar as variações da função, morfologia cardíaca e deposição de ácidos graxos antes e após a cessação do tabagismo e avaliar associações entre a variável dependente e a variação das funções e morfometrias. Métodos: Foram incluídos fumantes entre 30 e 45 anos com carga tabágica de no mínimo 10 anos/maço e consumo tabágico de pelo menos 1 cigarro/dia no último mês. Foi realizada avaliação clínica, estado tabágico, avaliação laboratorial, ecocardiograma, ressonância magnética cardíaca, espectroscopia de prótons; no momento inicial e um mês após a cessação do tabagismo. Para tratamento da cessação tabágica foi utilizado o medicamento bupropiona. Resultados: Foram avaliados 50 tabagistas, 29 foram incluídos, porém apenas 10 participaram de ambas as avaliações sendo esses os incluídos finais no estudo. Os resultados que apresentaram diferença estatística significativa com melhora após a cessação tabágica foram: no ventrículo direito (VD) o volume sistólico final ( $47,9 \pm 14,7$  vs  $43,3 \pm 14,0$  mL;  $p=0,017$ ) e volume sistólico final indexado ( $29,0 \pm 6,8$  vs  $25,5 \pm 6,5$  mL/m<sup>2</sup>;  $p=0,010$ ) e no ventrículo esquerdo (VE) foi o diâmetro sistólico final do VE ( $32,2 \pm 4,6$  vs  $33,8 \pm 4,9$  mm;  $p=0,033$ ). A deposição de triglicérides estava maior no momento inicial do que um mês após a cessação do tabaco ( $0,56 \pm 1,08$  vs  $0,16 \pm 0,22\%$ ;  $p=0,28$ ), mas sem diferença estatística significativa. Conclusão: O

presente estudo mostrou que existem variações de função cardíaca antes e após a cessação do tabagismo, porém os valores estão dentro da normalidade descrita pela literatura científica. Além disso, também pudemos identificar variação na deposição de ácidos graxos no miocárdio, avaliado pela RMC, entre os dois momentos.

Palavras-chave: Ácidos graxos, função cardíaca, tabagismo, espectroscopia de prótons.

Abstract

GARCIA, T. 2019. Evaluation of morphology, cardiac function and deposition of fatty acids before and after cessation of smoking. 53p. Teses (PhD) – Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.

Smoking is one of the most important global health problems to cause addiction and reach all ages and social classes. It is one of the risk factors for acute myocardial infarction, and their passive exposure may increase the risk for coronary heart disease. In addition to the recognition of the direct aggressive effects of cigarette smoke on coronary heart disease, smoking can attack the myocardium and be able to collaborate with the cardiac remodeling process. One of the possible mechanisms for this process is the accumulation of fatty acids in the myocardium, consequent reduction of  $\beta$ -oxidation, accumulation of triglycerides, increased glycolysis, dysfunction and mitochondrial atrophy that result in lipotoxicity. Objectives: To evaluate variations in function, cardiac morphology and deposition of fatty acids before and after cessation of smoking and to evaluate associations between the dependent variable and the variation of functions and morphometrics. METHODS: Smokers aged between 30 and 45 years with a smoking load of at least 10 years / pack and smoking of at least 1 cigarette / day in the last month were included. Clinical evaluation, smoking status, laboratory evaluation, echocardiogram, cardiac magnetic resonance, proton spectroscopy; at the initial time and one month after cessation of smoking. For the treatment of smoking cessation, the drug bupropion was used. Results: Fifty smokers were evaluated, 29 were included, but only 10 participated in both evaluations and the final included in the study. The final systolic volume ( $47.9 \pm 14.7$  vs  $43.3 \pm 14.0$  mL,  $p = 0.017$ ) and final systolic volume indexed were presented in the right ventricle (RV) with improvement after smoking cessation ( $29.0 \pm 6.8$  vs  $25.5 \pm 6.5$  mL / m<sup>2</sup>,  $p = 0.010$ ) and left ventricular (LV) was the final LV systolic diameter ( $32.2 \pm 4.6$  vs  $33.8 \pm 4.9$  mm,  $p = 0.033$ ). Triglyceride deposition was higher at the initial time than one month after tobacco cessation ( $0.56 \pm 1.08$  vs  $0.16 \pm 0.22\%$ ,  $p = 0.28$ ), but with no significant statistical difference. Conclusion: The present study showed that there are variations of cardiac function before and after cessation of smoking, but the values are within

the normality described by the scientific literature. In addition, we were able to identify variation in fatty acid deposition in the myocardium, evaluated by CMR, between the two moments.

Key words: Fatty acids, cardiac function, smoking, proton spectroscopy.



# 1. Introdução

O tabagismo é responsável pelo maior número de mortes evitadas, no mundo, sendo o principal fator de risco para desenvolvimento de várias comorbidades. É considerado um dos mais importantes problemas de saúde a nível mundial por causar dependência e por atingir todas as faixas etárias e classes sociais (World Health Organization WHO 2013a; Fagundes et al., 2014).

O tabagismo mata aproximadamente seis milhões de pessoas no mundo ao ano, dentre essas mortes, cinco milhões são do consumo de tabaco e 600 mil em decorrência à exposição passiva dele. Previsões futuras sugerem que até a metade dos atuais usuários morrerão por doenças relacionadas ao tabaco (WHO 2013b). A exposição ao tabaco predispõe à ocorrência de doenças não transmissíveis e fatais, como: doenças cardiovasculares, respiratórias, câncer, doenças ateroscleróticas, hipertensão arterial e outras, etc (Department of Health and Human Service 2010, The WHO FCTC 2015 U.S.).

Dados da pesquisa Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), realizada pelo Ministério da Saúde no Brasil apresentou queda na prevalência de adultos fumantes na última década. Em 2009 a população de fumantes ativos, entre as 26 capitais dos estados e Distrito Federal, foi de 15,5%, sendo maior parte no sexo masculino (19% vs feminino 12,5%) (VIGITEL Brasil 2009). No último levantamento, publicado em 2018, houve queda no total de adultos fumantes em 10,1%, mantendo maior prevalência em homens 13,2% vs 7,5% mulheres (VIGITEL Brasil 2018).

Fumantes apresentam média de sobrevida menor que dez anos se comparados aos não fumantes (Doll et al., 2004), e com risco duas vezes maior de eventos cardiovasculares no mesmo período (Edwards 2004; Bruijnzeel 2012). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2014) o consumo de tabaco é o principal fator de risco isolado para o infarto agudo do miocárdio (IAM) na população mundial, assim como a exposição passiva à fumaça do cigarro eleva o risco para doenças coronarianas (Reichert et al. 2008). Além do reconhecimento dos efeitos agressores diretos da fumaça do cigarro na doença coronariana, o tabagismo também pode agredir o miocárdio (cardiomiopatia do fumo) (Gvozdjakova et al., 1984), sendo capaz de colaborar com o processo de remodelação cardíaca (RC) (Minicucci et al., 2016).

Define-se RC como o conjunto de variações moleculares, celulares e intersticiais cardíacas, que irão se manifestar clinicamente por alterações no tamanho, massa, geometria e função do coração, em resposta a alguma agressão, sendo essa fisiológica/adaptativa ou patológica (Cohn et al., 2000). Para identificação dessas alterações os métodos diagnósticos mais utilizados são: ecocardiograma, a ventriculografia com radionuclídeos e a ressonância magnética cardíaca (Anand et al., 2002).

Estudos experimentais mostraram que a exposição à fumaça do cigarro, que possui mais de 4.000 substâncias químicas, pode induzir o aumento das câmaras cardíacas esquerdas, hipertrofia miocárdica, aumento do atrio esquerdo e disfunção cardíaca (Filho et al., 2015; Minicucci et al., 2016). Foi observado também diminuição da atividade de enzimas responsáveis pela oxidação de ácidos graxos e consequente aumento dos níveis de triglicerídeos cardíacos (Azevedo et al., 2013; Azevedo et al., 2015). De fato, as alterações no metabolismo energético dos substratos de ácidos graxos e da glicose relacionadas com a exposição tabágica podem desenvolver a RC (Duarte et al., 2009; Azevedo et al., 2010).

Fisiologicamente no coração saudável, o metabolismo basal depende da produção aeróbia da adenosina trifosfato (ATP) para o fornecimento de energia às miofibrilas (Briskey 1967). A produção de ATP é realizada pela fosforilação oxidativa na cadeia respiratória, que ocorre principalmente pela oxidação dos ácidos graxos e glicose no ciclo de Krebs (Brotas 1989). O consumo maior de substrato provém da oxidação de ácidos graxos (60 a 90%), que são beta-oxidados e formam acetilcoenzima A (AcetilCoA), já a glicose na célula é metabolizada em piruvato e transformada também em AcetilCoA, que é um composto importante no metabolismo celular e participa como intermediário do ciclo de Krebs (Stanley et al. 2005, Ingwall 2009, Azevedo et al 2013)

Na fase inicial da RC, como forma de proteção ao miocárdio; ocorre diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP), aumento do estresse oxidativo e alteração no trânsito de cálcio (Briskey et al., 1967). Como mecanismo de compensação, há aumento no estímulo para síntese de proteína quinase B-1(Akt-1) no meio intracelular, o que favorece a entrada de glicose no cardiomiócito

através da via transportador de glicose tipo quatro (GLUT-4) e conseqüentemente observa redução da utilização dos ácidos graxos. A Akt-1 ainda está associada à diminuição de apoptose, liberação de óxido nítrico, hipertrofia e fibrose (Brazil 2001, Witteles 2008, Abel 2011). Nesse processo, observa-se também aumento na síntese de monofosfato de adenosina-proteína quinase ativada (AMPK) que sinaliza para os receptores GLUT- 1 e 4, que irão aumentar a captação de glicose. Além disso, o AMPK também estimula a produção de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) que atuam na angiogênese. Como forma de manter a função cardíaca no início da RC; a angiogênese, a hipertrofia e o aumento do consumo de glicose são importantes fatores na síntese de ATP como mecanismo de compensação (Witteles et al. 2008, Abel 2011). Como dito anteriormente, vários estudos demonstraram que as AMPKs estão associadas à morte celular, o estresse oxidativo, a inflamação, a ativação de MMP, miogênese, fibrose, e hipertrofia; assim, o sistema de AMPK pode ser um importante modulador da remodelação cardíaca após lesões diferentes (Reinking et al 2009, Chen et al 2010).

Por outro lado, nas etapas mais avançadas ocorre diminuição da estimulação do GLUT-4 e conseqüentemente observa-se uma menor utilização da glicose. Este fato está relacionado ao desenvolvimento de resistência à insulina no miocárdio (Castro 2010). Ocorrem também mudanças estruturais e funcionais nas mitocôndrias, o que afetam a produção de ATP e alteram a função mecânica dos cardiomiócitos e no metabolismo do fosfato, nesse momento os níveis de ATP reduz para 30 a 40% (Castro 2010). Nesta fase, os ácidos graxos que não foram oxidados são acumulados no miocárdio sob a forma de triglicérides e ceramidas, o que caracteriza a lipotoxicidade com desenvolvimento de apoptose e disfunção cardíaca. Este fato se associa a menor massa e função mitocondrial (Abel 2011). Assim, apesar da via glicolítica aumentar a produção de ATP, na fase avançada não é o suficiente para manter a função cardíaca normal (Witteles 2008, Abel 2011).

As primeiras alterações estudadas relacionadas a problemas na cadeia respiratória da mitocôndria e a exposição à fumaça do cigarro foi observada em animais na década de 80 e foi nomeada como “cardiomiopatia do tabagista” (Gvozdjakova et al., 1984). Em estudos mais recentes vimos que o tabagismo continua associado com aumento de ácidos graxos livres (AGL) circulantes (Seet et

al., 2012) e que a cessação do tabaco normaliza os níveis de triglicerídeos sistêmicos (Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2017). Quando pesquisados os efeitos do tabaco na função cardíaca, identificamos apenas estudos experimentais, os quais mostram que animais expostos a fumaça do cigarro apresentaram aumento do atrio esquerdo e disfunção cardíaca (Filho et al., 2015; Minicucci et al., 2016).

As alterações morfofuncionais identificadas em sua maioria nos estudos experimentais necessitam de correlações com estudos clínicos e também para a identificação precoce de alterações induzidas pelo tabagismo. Neste contexto, o melhor desenvolvimento tecnológico para a avaliação morfofuncional do coração atualmente elucidou o conhecimento científico. A ressonância magnética cardíaca (RMC) é importante ferramenta para determinação de parâmetros morfofuncionais do coração como diâmetros, volumes, massa miocárdica e função sistólica (Macedo et al., 2013). A RMC junto com a espectroscopia de prótons forma uma ferramenta promissora para avaliar a deposição triglicérides no tecido miocárdico (Qureshi et al., 2017). Estudos clínicos foram realizados para a detecção de depósito de triglicérides cardíaco através da RMC, sendo ferramenta não invasiva para detecção de alterações identificadas em estudos experimentais (Kanzaanpää et al., 2006; Lehto et al., 2012; Steffen et al., 2017).

No entanto, ainda não há estudos clínicos que avaliem as variações na deposição de triglicerídeos no miocárdio de tabagistas antes e após a cessação tabágica, com a teoria que a cessação do tabagismo possa melhorar a função cardíaca, reduzir e/ou normalizar os níveis de triglicérides cardíacos. Portanto, a hipótese desse estudo é que a deposição de gordura no miocárdio de indivíduos tabagistas possa ser avaliada por ressonância magnética cardíaca e deva reduzir após a cessação tabágica.

## 2. Objetivo

Avaliar as variações da função, morfologia cardíaca e deposição de ácidos graxos antes e após a cessação do tabagismo pela ressonância magnética cardíaca.

### 3. Casuística



## 3.1 Participantes

### 3.1.1 Critérios de Inclusão dos fumantes

Foram incluídos fumantes com idade entre 30 e 45 anos com carga tabágica no mínimo de 10 anos/maço e consumo tabágico de pelo menos um cigarro/dia no último mês.

#### 3.1.1.1 Critérios de Inclusão dos não fumantes

Foram incluídos no grupo controle indivíduos saudáveis e sem consumo tabágico prévio.

### 3.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os participantes que não realizaram o exame ecocardiográfico prévio, para que pudessemos excluir qualquer doença isquêmica do coração ou remodelação cardíaca, que pudessem influenciar nos achados das imagens.

Participantes que não apresentaram motivação para cessar o tabagismo, não concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - Anexo 2), ou apresentassem restrições para a realização da RMC foram excluídos.

Os tabagistas foram selecionados no ambulatório do Programa de Cessação de Tabagismo da Faculdade de Medicina de Botucatu e aqueles que procuraram participar do estudo no ambulatório de Função Pulmonar.

Os participantes do grupo controle foram convidados a participar do estudo através de distribuição de cartazes e selecionados após apresentação de interesse.

## 3.2 Delineamento

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética local (protocolo 855.476/2014) (Anexo 1).

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada dados da literatura que avaliaram a deposição de triglicérides no miocárdio e que utilizaram técnica semelhante do presente estudo. Através da avaliação da variabilidade em média e do desvio padrão identificados nos estudos ( $0,31 \pm 0,30$ ) da deposição de triglicérides no miocárdio, foi calculado o tamanho amostral com 20 sujeitos com poder de 80% e alfa de 5%. Porém, acrescentamos a perda de seguimento dos pacientes tabagistas e acrescentamos 50% no tamanho da amostra, o que totalizou 30 sujeitos em cada grupo. O tamanho da amostra para detectar a diferença em dois momentos na deposição de triglicérides com a variação do presente estudo é estimado com 25 pacientes fumantes.

Todos os participantes da pesquisa foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2 e Anexo 3), distinto a cada grupo, foram realizadas: anamnese clínica (ambos os grupos), história tabágica, grau de motivação para cessar o tabagismo e grau de dependência nicotínica no grupo tabagista. Neste mesmo dia foi feita a coleta de sangue periférico para análise laboratorial no HCFMB. Posteriormente foi realizada a ressonância magnética (RM) com agendamento prévio. O grupo controle foi avaliado em apenas um momento (tempo 0), o grupo tabagista foi reavaliado após um mês de cessação tabágica através da RM.

## 3.3 Métodos

### 3.3.1 Avaliação clínica

Todos os sujeitos da pesquisa foram avaliados por meio de história clínica e exame físico completo (Anexo 4).

Foi aplicado questionário que avaliou as características demográficas dos pacientes: idade, gênero, estado civil, grau de escolaridade e profissão. No grupo dos tabagistas foi avaliado o motivo da cessação tabágica, tempo de iniciação do tabagismo, quantidade de cigarros consumidos por dia, grau de dependência de nicotina (Fagerström 1978) e grau de motivação para cessação do tabagismo (Prochaska 1983).

### 3.3.2 Avaliação do estado tabágico

A confirmação da condição de fumante durante o estudo foi realizada por meio da mensuração de monóxido de carbono (CO) no ar exalado através de técnica padronizada com equipamento específico. Esse aparelho mede a concentração de CO exalado através de um sensor eletroquímico e expressa os valores em partes por milhão (ppm). A técnica para medição foi realizada com solicitação ao paciente que faça uma pausa inspiratória de 20 segundos com finalidade de se equilibrar os níveis de CO sanguíneo com o alvéolo. Após esta pausa, foi solicitada expiração longa e total no bucal do aparelho. Valores acima de 6,0 ppm de CO expirado foi considerado significativo para tabagismo recente (Middleton 2000, Santos 2001).

### 3.3.3 Avaliação laboratorial

O sangue periférico foi coletado dos pacientes previamente em jejum de 12 horas; onde foi analisado: hemograma completo, glicemia de jejum, insulina de jejum, perfil lipídico sérico [colesterol total (CT), colesterol HDL e colesterol LDL), triglicérides e proteína C-reativa (PCR).

Para avaliação da resistência insulínica foi realizado o índice de Homeostasis Model Assessment (HOMA). A fórmula para o índice foi: glicemia jejum (mg/dL) x 0,0555 x insulina jejum/22,5 (valores de referência  $\leq 3,40$ ) (Bonora 2000).

## Determinação da Concentração de LDL e VLDL Colesterol

Os valores de LDL e VLDL colesterol foram obtidos pela equação de Friedewald (1972).

$$LDL = CT - HDL - \frac{TG}{5}$$

### 3.3.4 Ácidos graxos livres

No ensaio, os ácidos graxos foram convertidos em seus derivados de Coenzima A (CoA), que são, subsequentemente, oxidados com a produção concomitante de cor ou fluorescência, C-8 (octanoato) e ácidos graxos. O experimento foi realizado conforme informações do kit disponível da ABCAM.

Em seguida, foram quantificados por método colorimétrico (espectrofotometria a  $\lambda = 570$  nm) com limite de detecção de  $2\mu\text{M}$  de ácido graxo livre nas amostras.

### 3.3.5 Questionários

- Teste de Fagerström: Foi utilizado para auxiliar e estimar o grau de dependência da nicotina. É uma ferramenta utilizada na terapia para ajudar a cessar o tabagismo. O teste consiste em um questionário com seis perguntas de escolha simples, para cada alternativa existe uma pontuação; a soma dos pontos permite a avaliação do grau de dependência à nicotina (Fagerström 1978).
- Motivação para cessação do tabagismo (Prochaska e DiClemente 1983): Foi utilizado o modelo baseado na premissa de que toda mudança comportamental é um processo e que as pessoas têm diversos níveis de motivação e prontidão para mudar. Os estágios de mudança quando o indivíduo inicia o tratamento da cessação do tabagismo são divididos em: contemplativo (há conscientização de que fumar não é bom, porém, há uma ambivalência quanto à perspectiva de mudança), preparação (prepara-se para parar de fumar), ação (para de fumar)

e manutenção (momento em que paciente aprende estratégias para prevenir a recaída e consolidar os ganhos obtidos durante a fase de ação) (Reichert 2008).

### 3.3.6 Ressonância Magnética

Todos os exames foram realizados no aparelho de RM de 3 teslas (Magnetom Verio, Siemens AG, Health care Sector, Erlangen, Germany) de acordo com o protocolo do estudo. Os localizadores foram obtidos através de sequências de cortes das imagens do coração para a programação das sequências de imagens posteriores (Figura 1). Imagens em cine-RM nos eixos curto e longo do ventrículo esquerdo (VE) utilizando a sequência de precessão livre em estado de equilíbrio ("Steady-State Free Precession") foram utilizadas para cálculos dos volumes ventriculares e função (Figura 2). O mapeamento T1 (permite a mensuração de áreas de fibrose no tecido do miocárdio) foi realizado pela sequência Look-Locker Modificada ("Modified Look-Locker Inversion Recovery - MOLLI") com correção de movimento, não disponível comercialmente ("Work-in-progress"-WIP). Os mapas de T1 foram adquiridos na diástole, no segmento médio do eixo curto do ventrículo esquerdo e também da imagem de 4 câmaras (Figura 3). O mapa de T2 (permite a mensuração de áreas de edema e inflamação no tecido do miocárdio) foi obtido no segmento médio do ventrículo esquerdo (Figura 4). A espectroscopia de prótons foi realizada com posicionamento do voxel no septo interventricular para quantificação de depósito de gordura no miocárdio (Figura 5) (Clarke et al. 1952, Thomsen et al. 1994). Após a espectroscopia foi injetado contraste gadolínico (gadopentetato de dimeglumina - 0,15mmol/kg) e novas imagens de realce tardio foram adquiridas após 15 minutos utilizando a sequência de inversão-recuperação sensível à fase ("Phase-sensitive inversion-recovery - PSIR") nos eixos curto e longo do VE (Figura 6) e também os mapas T1 nos mesmos planos anatômicos (Figura 7).



Figura 1. Localizadores. A: Imagem geral do tórax, B: 2 câmaras, C: 4 câmaras e D: Eixo curto do VE.

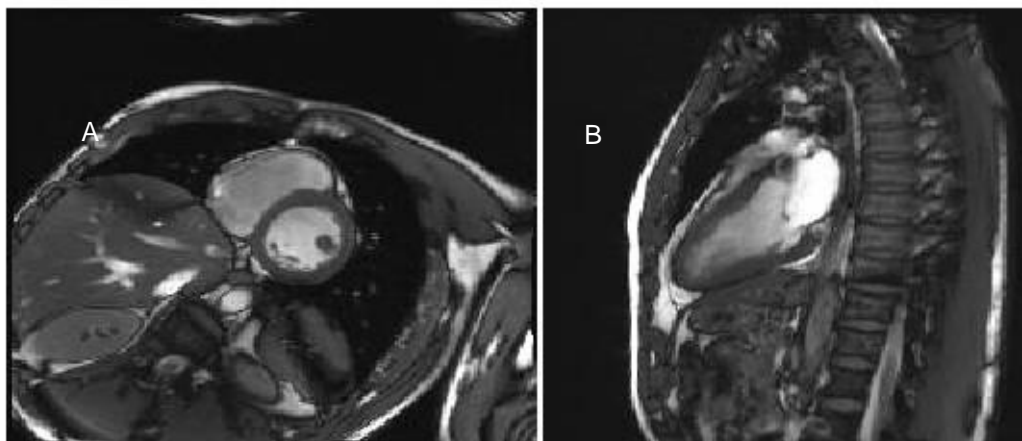


Figura 2. Imagens em cine-RM. A: Eixo curto do VE e B: Eixo longo do VE.

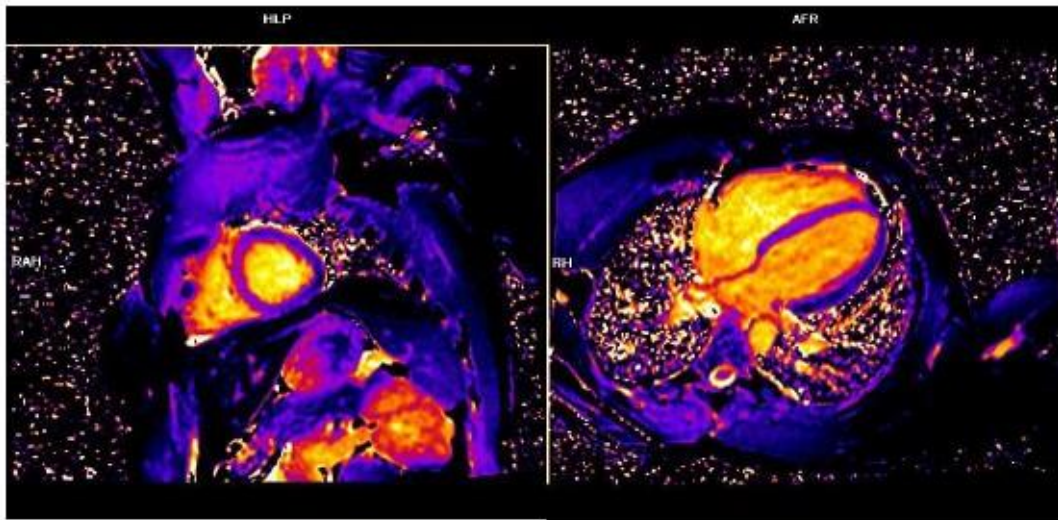


Figura 3. Mapa T1 pré contraste. A: Segmento médio do eixo curto do VE e B: 4 câmaras.

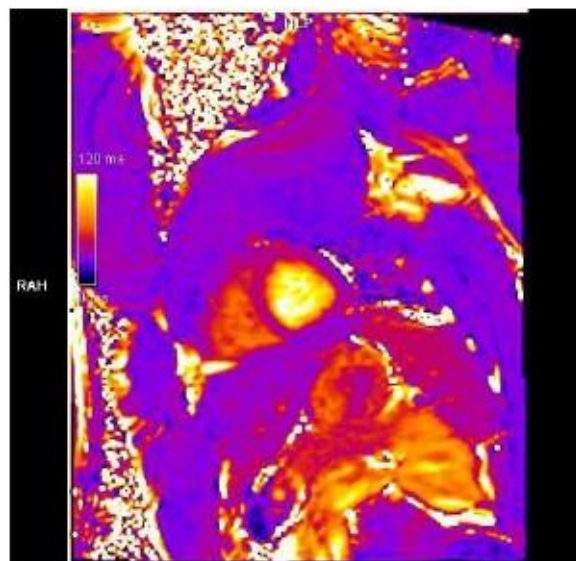


Figura 4. Mapa T2 Segmento médio ventricular.

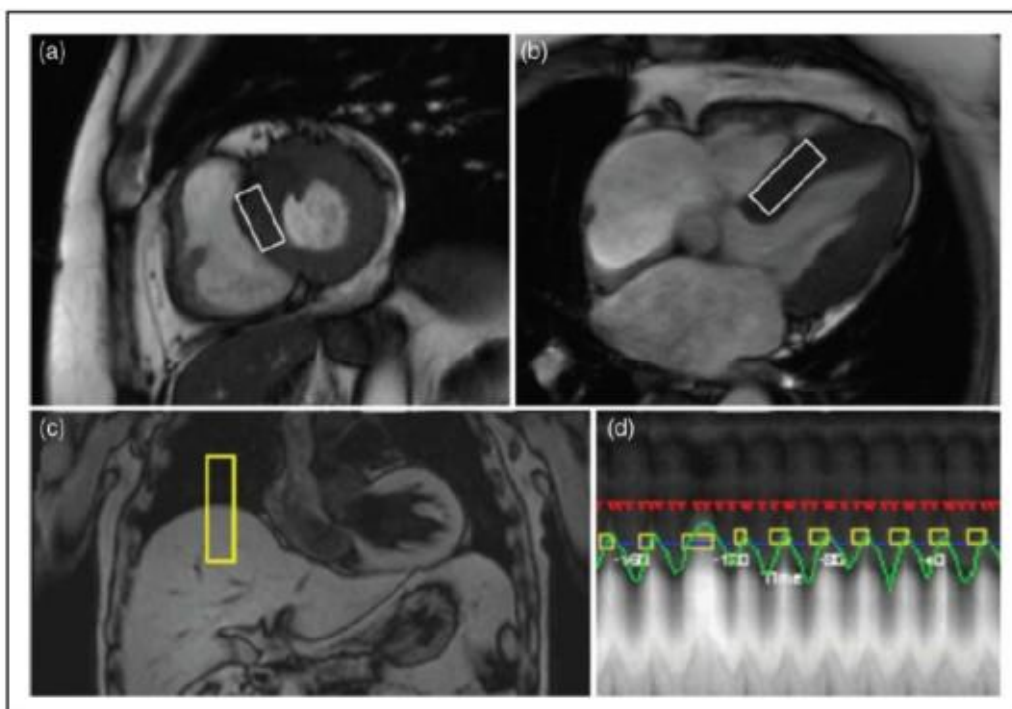


Figura 5. Localização do voxel no septo interventricular do miocárdio para a aquisição da imagem. A: Eixo curto do VE; B: 4 câmaras; C: Captação do movimento respiratório através do trigger localizado entre o fígado e o tórax e D: Aquisição de dados da espectroscopia de prótons.

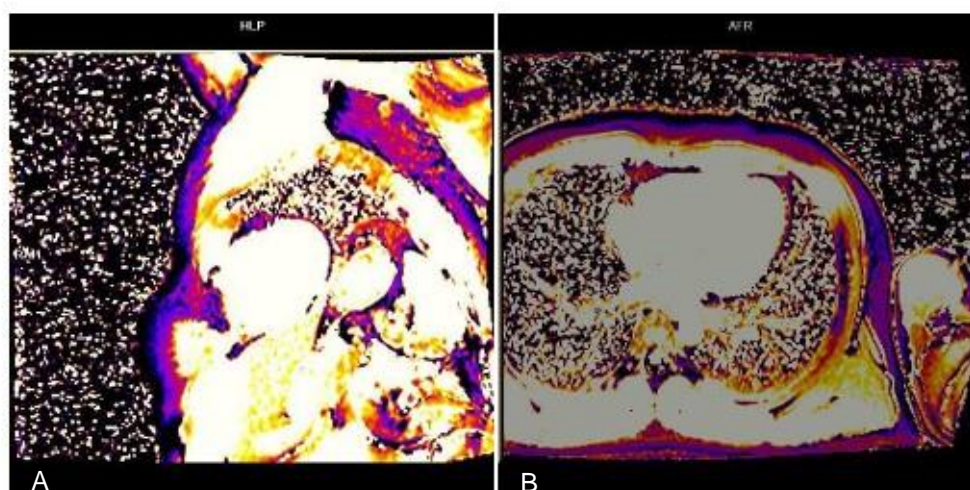


Figura 6. Mapa T1 pós contraste. A: Segmento médio do eixo curto do VE e B: 4 câmaras.



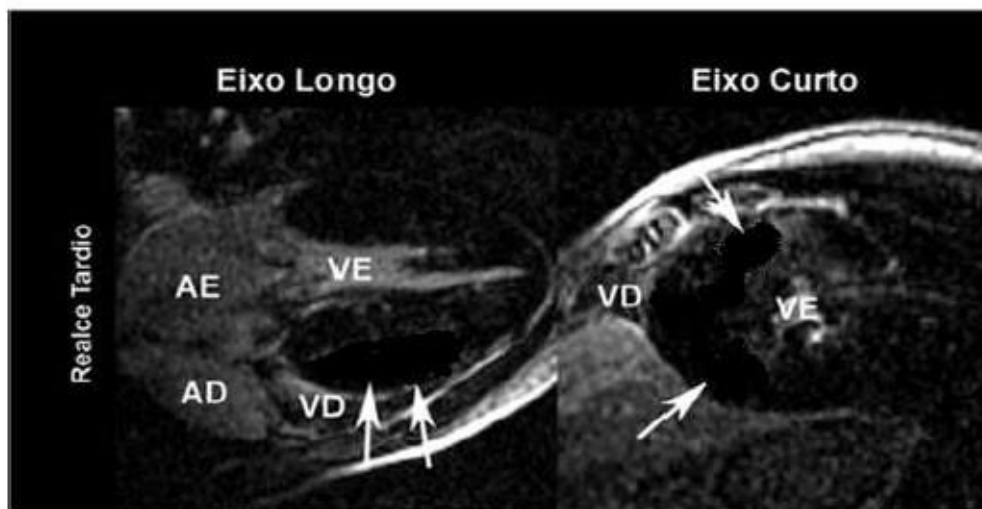


Figura 7. Realce tardio nos eixos longo e curto do VE.

### 3.3.6 a) Análise das imagens

A função ventricular, os volumes e a massa do VE foram calculados através do software Argus Ventricular Function (Siemens AG, Healthcare Sector). Todos os volumes e a massa ventricular foram indexados à área de superfície corpórea (Kankaanpää et al. 2006). Através da segmentação padronizada do ventrículo esquerdo dividimos os mapas de T1 em 16 segmentos miocárdicos para as medidas do tempo T1 de maneira independente (et al. 2009). O Apex (segmento 17) não foi analisado devido à impossibilidade de evitarmos o efeito de volume parcial neste segmento. As regiões de interesse (“ROIs”) foram desenhadas na imagem pré contraste e depois copiadas para as imagens pós contraste. O cálculo do volume extracelular (VEC) foi realizado manualmente, utilizando-se as medidas de T1 pré e 15 min após a administração do contraste endovenoso (Van der Meer et al. 2007). A medida de T2 foi realizada com os “ROIs” posicionados no septo interventricular para excluir que eventuais aumentos do T1 nativo sejam decorrentes de edema.

Para o cálculo do VEC foi utilizada a seguinte fórmula  $VEC = (1-Hct) \times \lambda$ , onde Hct = hematócrito e  $\lambda$  = coeficiente de partição do gadolínio.

$$\lambda = \frac{\frac{1}{\text{Sinal do Miocárdio Pré Contraste}} - \frac{1}{\text{Sinal do Miocárdio Pós Contraste}}}{\frac{1}{\text{Sinal do Sangue Pré Contraste}} - \frac{1}{\text{Sinal do Sangue Pós Contraste}}}$$

Figura 8. Fórmula para cálculo do volume extracelular.

Para o cálculo da espectroscopia foram utilizadas duas imagens cardíacas simultâneas (4 câmaras e eixo curto) com colocação do voxel no septo interventricular para sua quantificação. A primeira imagem foi obtida sem a supressão da água para a determinação do pico de água. A segunda imagem foi realizada com a supressão da água para a determinação dos picos de triglicerídeos, os quais foram somados para a obtenção do valor de pico de triglicerídeos (Figura 9). Para a quantificação final de triglicerídeos no miocárdio foi utilizado a seguinte fórmula:  $\text{Lipd1} + \text{Lipd2} \div \text{água} \times 100$  (Petritsch et al. 2016). Os dados foram analisados usando o software (Spectroscopy Evaluation, Siemens AG Healthcare Sector, Erlangen, Germany).

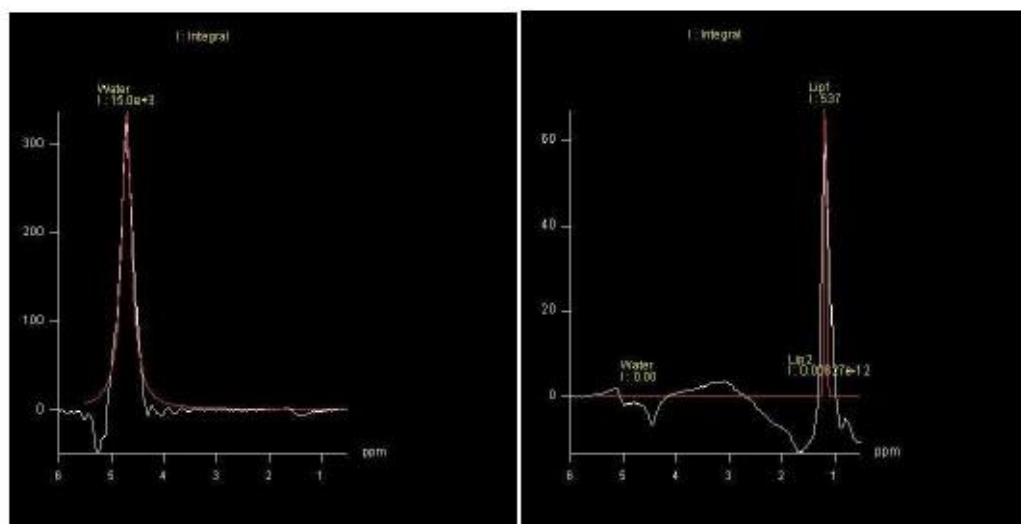


Figura 9. Espectroscopia de prótons. A: Sem supressão da água e B: Com supressão da água.

### 3.3.6 b) Valores de referência para RMC

A morfologia cardíaca e seus valores de referência se modificam de acordo com a idade, gênero, e área de superfície corpórea do indivíduo. Estudo de Kawel-Boehm et al. (2015), fornece alguns valores de referência dos volumes ventriculares, para adultos saudáveis de ambos os sexos (Tabela 1).

Tabela 1. Valores de referência globais dos volumes ventriculares.

		Homem	Mulher
Ventrículo esquerdo	FE%	57 – 77	57 – 77
	VDF mL	106 - 214	86 – 178
	VSF mL	26 – 82	22 – 66
	MVE g	92 – 176	56 – 140
Ventrículo direito	FE%	52 – 72	51 – 71
	VDF mL	118 - 250	77 – 201
	VSF mL	41 – 117	24 - 84

FE: fração de ejeção; VDF: Volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; MVE: massa do ventrículo esquerdo.

### 3.3.7 Tratamento para cessação do tabagismo

Para tratamento cessação do tabagismo foram seguidas as recomendações dos consensos nacionais e internacionais, utilizamos fármacos de primeira linha, disponíveis de acordo com indicação médica (Reichert et al. 2008, Fiore 2008).

Para que não houvesse interferência de possíveis níveis de nicotina sanguíneo; o medicamento de escolha nesse caso foi o cloridrato de bupropiona; por se tratar de um antidepressivo atípico de ação lenta, e por estar firmado na literatura científica sua efetividade no tratamento da dependência nicotínica (Hughes et. al 2007).

Após a avaliação inicial, foi fornecida medicação para o período de um mês de tratamento, quando o paciente completou a reavaliação do estudo continuamos fornecendo a medicação para que completasse o tratamento com duração de 3 meses segundo diretrizes para tratamento da cessação do tabagismo (Reichert et. al 2008).

## 4. Análise Estatística

Foi utilizado o pacote estatístico IBM® SPSS® versão 23.0 (Inc, Chicago, IL, USA). Para as comparações de dois grupos (tabagista e controle) com variáveis de distribuição normal foi utilizado teste “t” de Student e para as variáveis com distribuição não normal foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para a comparação das variáveis no momento da avaliação (tempo 0) e na reavaliação após 1 mês (tempo 1), foi utilizado teste “t” pareado ou Wilcoxon. Para análise de duas variáveis qualitativas binárias com frequência esperada >5 foi utilizado teste de Chi-Quadrado e para aquelas com frequência esperada <5 foi utilizado o teste exato de Fisher.

## 5. Resultados

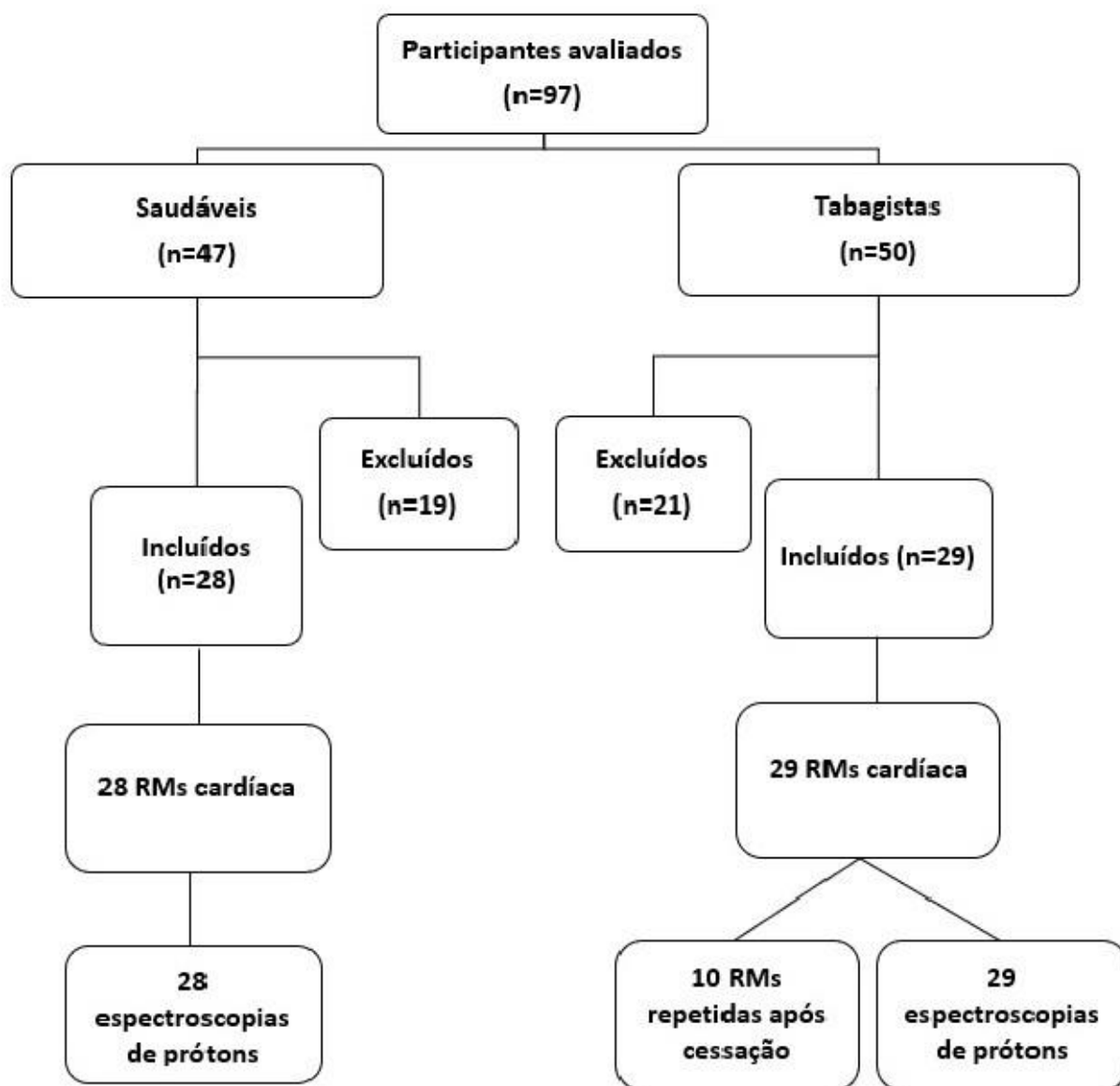


Figura 10. Fluxograma da pesquisa

Foram avaliados 47 participantes saudáveis e 50 participantes tabagistas.

Entre os 47 participantes saudáveis avaliados foram excluídos 19 devido à alteração nos exames bioquímicos (5), alteração na espirometria (5), hipertensão arterial (1), diabetes mellitus (1), claustrofobia (1), herpes zoster (1), retirada do TCLE (2), alteração no exame de RM (1), aparelho odontológico (1), tatuagem recente (1).

No grupo de tabagistas foram excluídos 21 sujeitos devido à alteração na espirometria (7), não retornou para realização da RM (4), retirou o TCLE (3), gravidez (1), tatuagem recente (3) uso de drogas ilícitas (3).

Em relação às características gerais dos 57 participantes incluídos no estudo e comparados entre grupo saudáveis (n=28) e grupo tabagistas (n=29) estão apresentadas no Apêndice 1, pois fazem parte de dissertação apresentada pelo nosso grupo previamente. Resumidamente, os resultados descritivos encontrados foram: média de idade entre os saudáveis e tabagistas em  $34,7 \pm 4,5$  vs  $36,7 \pm 5,7$  anos ( $p=0,14$ ), 60,7 % homens saudáveis vs 41,4 % homens tabagistas ( $p=0,14$ ) (Apêndice 2).

As características do grupo tabagista em relação ao uso do tabaco estão descritas na tabela 2. A carga tabágica média encontrada na população tabagista foi de  $19,82 \pm 9,05$  anos/maço. Como esperado a média do valor de monóxido de carbono no ar exalado foi maior no grupo dos tabagistas 12 (6,75 – 18) vs 2 (1 – 3) ( $p<0,001$ ).

Tabela 2. Características do grupo tabagistas.

Variáveis	TABAGISTAS (n=29)
Peso, kg	$74,9 \pm 17,8$
Estatutura, m	$1,7 \pm 0,1$
IMC, kg/m <sup>2</sup>	$26,6 \pm 4,5$
Idade de início do tabagismo, anos	15 (13 – 17)
Carga tabágica, anos/maço	$19,8 \pm 9,1$
Motivação para cessação do tabagismo, %	Pré-contemplativo: 3,5 Contemplativo: 62,1 Determinação: 34,5
Grau de dependência nicotínica, %	Muito baixo: 17,3 Baixo: 24,1 Médio: 20,7 Elevado: 31,0 Muito elevado: 6,9

Valores foram expressos em mediana e interquartis, média  $\pm$  desvio padrão ou porcentagem. Kg: quilogramas, M: metros; IMC: índice de massa corpórea; kg/m<sup>2</sup>: quilograma por metro quadrado.



Quando analisada a quantificação da deposição de triglicerídeos no miocárdio pela espectroscopia de prótons, a mediana da deposição de triglicerídeos nos tabagistas apresentou maior quantidade em relação ao grupo saudável [0,311 (0,156 – 0,610) vs 0,197 (0,116 – 0,572);  $p=0,47$ ] porém não identificamos diferença estatística significativa.

Na mesma linha, quando quantificado e comparado à concentração de ácidos graxos livres no soro sanguíneo de todos os participantes (saudáveis e tabagistas); identificamos que a média de AG no foi semelhante entre os grupos (GS:  $0,42 \pm 0,18$  vs GT:  $0,45 \pm 0,21$ ;  $p=0,56$ ). O grupo de pacientes tabagistas apresentou ser estatisticamente significativo em algumas variáveis, maior concentração de triglicérides e VLDL e menor índice de HOMA e HDL em comparação ao grupo de saudáveis (Tabela 3).

Tabela 3. Avaliação laboratorial

Variáveis	SAUDÁVEIS (n=28)	TABAGISTAS (n=29)	Valor p
Ácidos Graxos Livres, mm/mol	$0,42 \pm 0,18$	$0,45 \pm 0,21$	0,56
PCR, mg/L	0,6 (0,5–0,7)	0,6 (0,5–1,1)	0,77
Índice de HOMA (n= S:20 vs T:24)	0,99 (0,50–1,44)	1,42 (0,87–2,38)	0,053
Glicemia, mg/dL	$88,46 \pm 20,79$	$85,67 \pm 12,25$	0,70
Triglicérides, mg/dL	73,0 (58,0–110,8)	122,0 (73,5–133,0)	0,012
Colesterol total, mg/dL	$182,5 \pm 22,8$	$187,9 \pm 31,4$	0,61
HDL, g/dL	51,0 (45,8–59,5)	43,0 (36,0–49,5)	0,003
LDL, mg/dL	$114,7 \pm 22,7$	$119,8 \pm 34,7$	0,71
VLDL	14,6 (11,6–22,2)	24,4 (14,7–26,6)	0,01

$p<0,05$  avaliado por teste  $\chi^2$ , teste “t” e Mann-Whitney. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão e mediana e intervalo interquartil. g/dL= gramas por decilitros, mg/L= miligramas/litros,  $\times 1\text{m}^3/\text{mm}^3$ = vezes um metro cúbico por milímetro cúbico, mg/dL= miligramas por decilitros.

Em relação à análise comparativa morfométrica e funcional de ambos os ventrículos pela RMC entre os grupos tabagistas e saudáveis podemos identificar diferenças significativas no volume ejetivo e volume ejetivo indexado do ventrículo esquerdo, além do volume diastólico final, volume ejetivo, volume diastólico final indexado, volume ejetivo indexado, e eixo maior do ventrículo direito. Os resultados estão dispostos no apêndice 1, pois já foram apresentados previamente.

## Análise estatística dos tabagistas antes e após a cessação do tabaco

Quando realizada a comparação entre antes (momento 0) e após 1 mês de cessação do tabagismo (momento 1), em relação a análise das variáveis morfométricas e funcionais do VD (tabela 4) identificamos diferença estatística significativa no volume sistólico final ( $47,9 \pm 14,7$  vs  $43,3 \pm 14,0$ ;  $p=0,017$ ) e no volume sistólico final indexado ( $29,0 \pm 6,8$  vs  $25,5 \pm 6,5$ ;  $p=0,010$ ).

Tabela 4. Comparação da avaliação morfométrica e funcional do VD pela ressonância magnética cardíaca no grupo tabagista antes (0) e após 1 mês da cessação (1).

Variáveis	TABAGISTAS N=10 momento 0	TABAGISTAS N=10 momento 1	Valor p
FE (%)	$55,2 \pm 3,7$	$57,2 \pm 3,7$	0,14
VDF (mL)	$106,1 \pm 28,7$	$101,1 \pm 31,8$	0,144
VSF (mL)	$47,9 \pm 14,7$	$43,3 \pm 14,0$	0,017
VE (mL)	$58,1 \pm 14,9$	$57,7 \pm 18,7$	0,88
VED (mL/m <sup>2</sup> )	$63,8 \pm 12,1$	$59,4 \pm 13,7$	0,08
VES (mL/m <sup>2</sup> )	$29,0 \pm 6,8$	$25,5 \pm 6,5$	0,010
VEI (mL/m <sup>2</sup> )	$35,0 \pm 5,9$	$34,1 \pm 7,7$	0,60
Eixo Maior (mm)	$74,1 \pm 9,6$	$74,3 \pm 10,4$	0,94
Eixo Menor (mm)	$41,8 \pm 5,5$	$40,3 \pm 5,7$	0,40
AE (mm)	$27,7 \pm 8,7$	$26,0 \pm 5,2$	0,35
RA (mm)	$30,3 \pm 2,9$	$30,7 \pm 3,5$	0,60
Aorta Ascendente (mm)	$26,9 \pm 5,5$	$25,9 \pm 4,0$	0,42
Aorta Descendente (mm)	$18,9 \pm 3,6$	$19,2 \pm 3,0$	0,62

$p < 0,05$  avaliado por teste  $\chi^2$ , teste "t" e Mann-Whitney. Valores expressos em média  $\pm$  desvio padrão. FE: fração de ejeção; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VE: volume ejeção; VED: volume diastólico final indexado; VES: volume sistólico final indexado; VEI: volume ejeção indexado; AE: átrio esquerdo; RA: raiz da aorta.

Análise da comparação entre antes (momento 0) e após um mês (momento 1) da cessação do tabagismo em relação a análise das variáveis morfométricas e funcionais do VE (tabela 5); identificamos diferença estatística significativa e aumento no diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo ( $32,2 \pm 4,6$  vs  $33,8 \pm 4,9$ ;  $p=0,03$ ).

Tabela 5. Comparação da avaliação morfológica e funcional do VE pela ressonância magnética cardíaca no grupo tabagista antes (0) e após 1 mês da cessação (1).

Variáveis	Tabagistas N=10 momento 0	Tabagistas N=10 momento 1	Valor p
FE (%)	63,5 ± 5,0	62,5 ± 4,6	0,51
VDF (mL)	120,8 ± 27,1	113,1 ± 34,8	0,29
VSF (mL)	44,9 ± 14,9	43,2 ± 15,5	0,50
VE (mL)	75,9 ± 13,9	69,8 ± 20,2	0,27
AE (mm)	27,7 ± 8,7	26,0 ± 5,2	0,35
MVE (g)	105,1 ± 21,5	101,6 ± 27,2	0,43
VED (mL/m <sup>2</sup> )	70,2 ± 10,5	66,7 ± 15,4	0,32
VES (mL/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 6,8	25,5 ± 7,4	0,73
VEI (mL/m <sup>2</sup> )	44,3 ± 5,6	41,3 ± 8,2	0,28
MVEI (g/m <sup>2</sup> )	61,1 ± 7,7	60,0 ± 11,0	0,53
SI (mm)	9,3 ± 1,4	9,0 ± 1,8	0,66
PPVE (mm)	8,2 ± 1,7	8,0 ± 1,9	0,80
DDFVE (mm)	52,4 ± 4,4	49,8 ± 6,8	0,19
DSFVE (mm)	32,2 ± 4,6	33,8 ± 4,9	0,033

p<0,05 avaliado por teste  $\chi^2$ , teste "t" e Mann-Whitney. Valores expressos em média ± desvio padrão. FE: fração de ejeção; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VE: volume ejeção; MVE: massa ventricular esquerda; VED: volume diastólico final indexado; VES: volume sistólico final indexado; VEI: volume ejeção indexado; MVEI: massa ventricular esquerda indexada; SI: septo interventricular; PPVE: parede posterior do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo.

Na tabela 6 apresentamos a média ± desvio padrão da deposição de triglicerídeos no miocárdio antes e após a cessação do tabaco. Apesar de não apresentar diferença estatística significativa notamos que a cessação do tabaco diminuiu o acúmulo de triglicerídeos no miocárdio.

Tabela 6. Relação da deposição de triglicerídeos no miocárdio antes e após a cessação do tabaco (n=10).

Variável	Tabagistas (n=10) momento 0	Tabagistas (n=10) momento 1	Valor P
Deposição de triglicerídeos por espectroscopia de prótons, %	0,56 ± 1,08	0,16 ± 0,22	0,28

p<0,05 avaliado por teste "t" pareado. Variável expressa em média ± desvio padrão.

## 6. Discussão

No presente estudo avaliamos as variações da função e morfologia cardíaca antes e após um mês da cessação de tabagismo. Identificamos que os valores de volume diastólico final e volume sistólico final em ambos os ventrículos foram menores após a cessação tabágica. No entanto, não identificamos diferenças nos valores de deposição de triglicérides no miocárdio.

Em relação à função cardíaca, não observamos modificações significativas na maioria das variáveis estudadas. Uma das suposições que podemos salientar seria o tempo de cessação tabágica ser insuficiente para detectar modificações funcionais mais amplas. Não identificamos estudos clínicos prévios que avaliassem a cessação tabágica com as funções cardíacas para comparação com nosso estudo. Ainda, não podemos afirmar que conseguiríamos identificar modificações significativas se o tempo de cessação tabágica fosse maior. Além disso, como os critérios de inclusão para o estudo foram rigorosos em identificar fumantes sem qualquer doença crônica associada, os valores funcionais estavam dentro dos valores de referência utilizados. Sendo assim, a identificação de variações funcionais significativas após a cessação tabágica pode ter sido prejudicada.

No entanto, podemos supor algumas fisiopatologias que possam estar associados com os achados de nosso estudo. Os volumes diastólicos e sistólicos se referem ao volume resultante dentro da cavidade no final da diástole e sístole. Caracteristicamente, poderíamos interpretar os seguintes achados como consequência da redução da ativação dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos do coração e do sistema renina-angiotensina que reduziria a pré-carga pela redução da retenção de volume (Mohrman and Heller 2017). Assim, a eficiência da cavidade direita identificada nesse estudo estaria melhor após a cessação do tabagismo com a redução dos volumes.

Em relação às alterações no ventrículo esquerdo, notamos que houve aumento no diâmetro diastólico final do VE. Nossa hipótese é que o coração do fumante esteja trabalhando de forma adaptativa sem muitas modificações morfológicas que pudéssemos ter identificado, mas após a cessação do tabagismo esta adaptação prévia fica mais evidente. Este achado pode estar relacionado com a lei de Frank-Starling, na qual a pré-carga é determinante da força de contração,

ou seja, quando ocorre aumento da distensão da fibra do miocárdio, aumenta a tensão gerada e a contratilidade (Sequeira and Velden 2015). Este fato pode estar relacionado com o tipo de remodelação cardíaca, que podem ser definidas geometricamente de três formas; a hipertrofia concêntrica, que é caracterizada pelo aumento do índice de massa ventricular esquerda (IMVE) e aumento da espessura relativa da parede (ERP); a hipertrofia excêntrica com aumento do IMVE, porém a ERP se apresenta normal; e por fim o remodelamento concêntrico, em que a IMVE esta normal, porém há aumento da ERP (Ferreira Filho et al., 2012). Nossos achados sugerem que nossos pacientes tabagistas apresentavam pré-carga e função sistólica adequada antes de cessar o tabagismo, e após a cessação ficou evidente a modificação do volume e consequentemente salientou a adaptação da geometria pelo aumento do diâmetro diastólico final do VE, que pode estar associado com o remodelamento concêntrico.

Comparativamente neste contexto exposto, podemos identificar estudos clínicos apenas com pacientes com características variadas, o que inclui comorbidades diversas, mas que foram analisados por modelos estatísticos ajustados e que possam ser interpretados e comparados parcialmente aos nossos achados. Estudo americano MESA com mais de 6000 sujeitos com avaliação de RMC para fatores de risco de aterosclerose mostrou que o grupo de nunca fumantes apresentou melhor fração de ejeção (FE) cardíaca, menor volume diastólico final indexado (VED), menor massa ventricular esquerda indexada (MVEI) mas não podemos afirmar que os ex-fumantes também apresentam as mesmas características (Aaron et al. 2017). Desse modo, é possível que alterações miocárdicas residuais possam acontecer após a cessação do tabaco, como no estudo de Rosen et. Al, que encontrou discretas alterações na função do VE (Rosen et al., 2006).

Apesar de não termos identificados alterações morfométricas, a literatura mostra que os pacientes fumantes apresentam maior massa ventricular esquerda. Estudo britânico de Petersen et al. que avaliou 5065 indivíduos identificou menor valor de massa ventricular esquerda em sujeitos sem doenças cardiovasculares quando comparado aos tabagistas. No mesmo sentido, estudo de Liu et al. após dividir 3015 participantes em dois grupos em relação a presença ou

ausência de fatores de risco de doenças cardiovasculares, o grupo que incluiu o tabagismo ativo apresentou valor médio de massa ventricular esquerda maior em relação ao grupo sem fatores de risco (Petersen et al. 2017, Liu et al. 2017). Apesar de não identificarmos alterações morfométricas significativas após um mês da cessação tabágica, os valores utilizados para referência morfométrica mostraram que os tabagistas apresentavam valores normais, o que possa ter influenciado a dificuldade de identificação de maiores alterações na morfometria após a cessação do tabagismo. Ainda, podemos acreditar que o tempo de exposição à fumaça do tabagismo ainda não seja suficiente para identificar características de remodelação cardíaca nestes pacientes adultos jovens. De fato, sabe-se que o efeito acumulativo do tabagismo é importante no desenvolvimento das alterações cardíacas; estudo científico sugere que o impacto da intensidade e duração do tabagismo na estrutura e função cardíaca ainda é incerto, porém que a exposição cumulativa do cigarro está associada com maior massa do VE e pior função diastólica nos tabagistas ativos (Nadruz et al., 2016); e, se realizarmos outras amostras de fumantes com idade mais avançada, talvez possamos identificar alterações de morfologia pela RMC.

Em teoria, além da deposição de lipídeos no miocárdio como mecanismo associado à modificação precoce pela exposição tabágica, podemos levantar a hipótese se os fatores relacionados com a melhora da função cardíaca poderiam estar ligados à redução do sistema  $\beta$ -adrenérgico pelo estímulo nicotínico, uma vez que, quando esse sistema apresenta alterações este mecanismo tem papel importante na regulação neuroendócrina da função cardíaca, já visto na literatura científica, os receptores colinérgicos nicotínicos ativam gânglios autonômicos com subsequente liberação de noradrenalina pós ganglionar e adrenalina da medula supra-renal (fibras simpáticas no sistema nervoso autônomo) (Franken 1980, Mohrman and Heller 2017), esse mecanismo gera aumento na frequência cardíaca e débito cardíaco, o que gera aumento na contratilidade miocárdica e que pode melhorar a função ventricular e o desempenho cardíaco após a cessação tabágica (Saucerman JJ et al., 2006).

Também identificamos que cessar o tabagismo é difícil, principalmente quando a população estudada não apresenta doenças relacionadas

ao fumo. Assim como o estágio motivacional identificado na amostra deste estudo foi de contemplação na sua maioria, mostra que a tomada de decisão par cessar definitivamente o tabagismo ainda é ambígua, com dificuldade de identificar e conduzir perspectiva de mudança de comportamento; foi uma das grandes dificuldades no presente protocolo de estudo. Apesar de ter sido realizada entrevista motivacional focada em propor ajuda e resolução as ambivalências relativas ao fumo para mudar o estágio comportamental, alguns dos participantes mostraram estar inicialmente motivados, porém com a não cessação do tabagismo, não pudemos realizar novas avaliações de função cardíaca.

No presente estudo identificamos que a deposição de triglicérides pôde ser detectada pela RMC e apesar de não haver diferença estatística significativa, após um mês da cessação do tabagismo os participantes apresentaram diminuição na deposição de triglicérides. Podemos especular novamente que o tempo de cessação não tenha sido suficiente para detectar maior redução e também o poder do presente estudo não foi suficiente para responder à questão. O tamanho da amostra para detectar a diferença em dois momentos na deposição de triglicérides com a variação do presente estudo é estimado com 25 pacientes fumantes o que apresentou ser insuficiente para encontrar alterações significativas. Os critérios de inclusão desse estudo foram mais restritos daqueles encontrados na literatura o que talvez possa justificar os resultados encontrados para a deposição de triglicérides serem menores dos achados da literatura, poderíamos citar nossos resultados como mais precisos. Estudo de Van der Meer et al. (2007) avaliou 20 sujeitos saudáveis em relação a espectroscopia de ressonância magnética para avaliar o conteúdo de triglicerídeos no miocárdio, identificou os valores para indivíduos saudáveis de  $0.38 \pm 0.02$ . No mesmo sentido, outros estudos também mostraram valores maiores de deposição de triglicérides no miocárdio (O'Connor et al., 2011; Liu et al. 2010; Sai et al. 2015). No entanto, não identificamos estudos que avaliassem a deposição em população tabagista. Por outro lado, estudo experimental realizado em nosso centro avaliou ratos que foram expostos à fumaça do cigarro por dois meses, mostrou que os ratos expostos à fumaça de cigarro apresentavam disfunção sistólica, detectada pela fração de ejeção e pela porcentagem de encurtamento (Azevedo et al., 2010), o que seria uma possível



justificativa para as alterações encontradas. Da mesma forma alterações no ecocardiograma foram encontradas no estudo recente de Zhou et al. que randomizou 4 grupos de ratos, dentre os grupos estudados; aqueles que foram expostos a fumaça que equivalia ao consumo de 40 cigarros/dia apresentou aumento do diâmetro diastólico final do VE e do diâmetro sistólico final do VE comparado aos demais grupos (Zhou et al., 2015).

O estudo identificou algumas limitações que devem ser levantadas. Em primeiro lugar não estamos avaliando causalidade entre o fumo e remodelação cardíaca, mas sim avaliar as correlações com os efeitos tóxicos diretos do cigarro no miocárdio. Em segundo lugar, o tempo de cessação foi insuficiente para afirmar que não há diferença na deposição de triglicérides no miocárdio após a cessação tabágica. Em terceiro lugar, a população estudada apresentou critérios de inclusão bem restritos, o que caracterizou a amostra como sendo pacientes tabagistas saudáveis e sem quaisquer sintomas de possíveis alterações respiratórias, o que possa justificar a falta de comprometimento com o seguimento do estudo.

## 7. Conclusão

O presente estudo mostrou que existe variações de função e morfologia cardíaca antes e após a cessação do tabagismo.

## 8. Referências

Aaron CP, Hoffman EA, Lima JAC, Kawut SM, Bertoni AG, Vogel-Claussen J, et al. Pulmonary vascular volume, impaired left ventricular filling and dyspnea: The MESA lung study. *PLoS ONE*. 2017. 12(4): e0176180.

Anand IS, Florea VG, Solomon SD, Konstam MA, Udelson JE. Noninvasive assessment of left ventricular remodeling: concepts, techniques and implications for clinical trials. *J Card Fail*. 2002; 8(6): S452-464.

Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Atualização da diretriz Brasileira de dislipidemia e prevenção da aterosclerose 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(1):1-76.

Azevedo OS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Remodelação Cardíaca: conceitos, impacto clínico, mecanismos fisiopatológicos e tratamento farmacológico. *Arq Bras Cardiol*. 2015; [online]. ahead print, PP.0-0.

Azevedo PS, Minicucci MF, Matsubara BB, Matsubara LS, Duarte DR, Paiva SAR, Zornoff LAM. Remodeling pattern and ventricular function in rats exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(2):224-228.

Azevedo PS, Minicucci MF, Santos PP, Paiva SA, Zornoff LA. Energy metabolism in cardiac remodeling and heart failure. *Cardiol Rev*. 2013; 21(3):135-40.

Batista ANR. Avaliação da deposição de gordura miocárdica em tabagistas por ressonância magnética cardíaca [Dissertação de Mestrado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"; 2017.

Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000; 23:57-63.

Briskey EJ, Trautman JC, Cassens RG. *Physiology and Biochemistry of Muscle as a food*. University of Wisconsin Press. 1967; 1.

Brotas L. Metabolismo energético da célula muscular cardíaca. Instituto de Bioquímica. Faculdade de Medicina de Lisboa. *ActasBioq* 1989; 1:207-219.

Bruijnzeel AW. Tobacco Addiction and the Dysregulation of Brain Stress Systems. *Neurosci Bio behav Rev.* 2012 May; 36(5): 1418–1441. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.02.015.

Castro P, Gabrielli L, Verdejo H, Greig D, Mellado R, Concepción R, et al. Metabolismo energético del corazón y sus proyecciones em el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Ver Med Chile* 2010; 138:1028-1039.

Clarke NE, Mosher RE. The water and electrolyte content of the human heart in congestive heart failure with and without digitalization. *Circulation.* 1952; 5:907–914.

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac Remodeling - Concepts and Clinical Implications: A Consensus Paper from an International Forum on Cardiac Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology.* 2000; 35(3):569-82.

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Angina Instável e Infarto Agudo do Miocárdio sem Supradesnível do Segmento ST (II Edição, 2007) – Atualização 2013/2014. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102(3Supl.1):1-61.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328(7455):1519-28.

Duarte DR, Minicucci MF, Azevedo PS, Matsubara BB, Matsubara LS, Novelli EL, Paiva SA, Zornoff LA. The role of oxidative stress and lipid peroxidation in ventricular remodeling induced by tobacco smoke exposure after myocardial infarction. *Clinics São Paulo.* 2009;64(7):691-7.

Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ.* 2004; 328:217-9.

Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.

Fagundes LGS, Martins MG, Magalhães SEM, Palmiéri PCR, Júnior SIS. Políticas de saúde para o controle do tabagismo na América Latina e Caribe: uma revisão integrativa. *Ciência & Saúde Coletiva* 2014; 19(2):499-510.

Ferreira Filho, PRP. Padrões de hipertrofia e geometria do ventrículo esquerdo pela ecocardiografia transtorácica. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2012;25(2):103-115.

Filho JRARR, Cardoso JN, Cardoso CMR, Barretto ACP. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104(6):502-506.

Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care.* 2008;53(9):1217-1222.

Franken RA, Martinez EE, Sasso SW. Histoquímica da fibra muscular cardíaca de ratos jovens e senis sob a influência da nicotina. *Arq Bras Cardiol* 1980; 34: 289-93.

Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972; 18:499-502.

Gvozdjakova A, Bada V, Sany L, Kucharska J, Kruty F, Bozek P, et al. Smoke cardiomyopathy: disturbance of oxidative processes in myocardial mitochondria. *Cardiovasc Res.* 1984;18(4): p. 229-32.

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD000031.

Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodeling. *Cardiovasc Res.* 2009; 81:412-419.

Kankaanpää M, Lehto HR, Pärkkä JP, Komu M, Viljanen A, Ferrannini E, et al. Myocardial triglyceride content and epicardial fat mass in human obesity:

relationship to left ventricular function and serum free fatty acid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4689–4695.

Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, Vogel-Claussen J, Turkbey EB, Williams R, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17:29.

Lehto HR, Pärkkä J, Borra R, Tuunanen H, Lepomaki V, Parkkola R, et al. Effects of acute and one-week fatty acid lowering on cardiac function and insulin sensitivity in relation with myocardial and muscle fat and adiponectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3277-84.

Liu CY, Bluemke DA, Gerstenblith G, Zimmerman SL, Li J, Zhu H, et al. Myocardial steatosis and its association with obesity and regional ventricular dysfunction: evaluated by magnetic resonance tagging and <sup>1</sup>H spectroscopy in healthy African Americans. *Int J Cardiol.* 2014;172(2):381-7.

Macedo R, Fernandes JL, Andrade SS, Rochitte CE, Lima KC, Maciel ACC, et al. Medidas morfofuncionais do coração obtidas por ressonância magnética em brasileiros. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 101(1):68-77.

Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest.* 2000;117(3):758-63.

Minicucci M, Oliveira F, Santos P, Polegato B, Roscani M, Fernandes AA, Lustosa B, Paiva S, Zornoff L, Azevedo P. A pentoxifilina atenua a remodelação cardíaca induzida pela exposição à fumaça de cigarros. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(5): 396-403.

Mohrman DE, Heller LJ. *Fisiologia Cardiovascular eBook.* Editora McGraw-Hill. 6ªed. 2017.

Nadruz Jr W, Claggett B, Gonçalves A, Querejeta-Roca G, Fernandes-Silva MM, Shah AM et. al. Smoking and cardiac structure and function in the elderly: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Circ Cardiovas Imaging.* 2016. 9(9):e004950.



O'Connor RD, Xu J, Ewald GA, Ackerman JJ, Peterson LR, Gropler RJ, et al.

Intramyocardial triglyceride quantification by magnetic resonance spectroscopy:

In vivo and ex vivo correlation in human subjects. *Magn Reson Med*.

2011;65(5):1234-8.

Petersen SE, Sanghvi MM, Aung N, Cooper JA, Paiva JM, Zemrak F, et al. The impact

of cardiovascular risk factors on cardiac structure and function: insights from the

UK Biobank imaging enhancement study. *PLoS ONE*.2017;12(10):e0185114.

Petritsch B, Köstler H, Gassenmaier T, Kunz AS, Bley TA, Horn M. An investigation

into potential gender-specific differences in myocardial triglyceride content

assessed by 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy at 3Tesla. *J Int Med Res*.

2016;44(3):585-91.

Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking:

toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983; 51(3):390-5.

Qureshi WT, Nasir UB. Principals and clinical applications of magnetic resonance

cardiac spectroscopy in heart failure. *Hear Fail Rev*. 2017. DOI 10.1007/s10741-

017-9611-x.

Reichert J, Araujo AJ, Gonçalves CMC, Irma Godoy, Chatkin JM, Sales MPU, Santos

SRRA. Diretrizes da SBPT: Diretrizes para cessação do tabagismo- 2008. *J Bras*

*Pneumol*. 2008; 34(10):845-880.

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. *J Am Coll*

*Cardiol*. 2006; 47:1150–1158.

Sai E, Shimada K, Yokoyama T, Sato S, Nishizaki Y, Miyazaki T, et al. Evaluation of

myocardial triglyceride accumulation assessed on 1H-magnetic resonance

spectroscopy in apparently healthy Japanese subjects. *Intern Med*. 2015;54(4):367-

73.

Santos PP, Oliveira F, Ferreira VC, Polegato BF, Roscani MG, Fernandes AA, et al.

The role of lipotoxicity in smoke cardiomyopathy. *PLoS One*. 2014;9(12): e113739.

Saucerman JJ, McCulloch AD. Cardiac beta-adrenergic signaling: from subcellular microdomains to heart failure. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1080:348–61.

Seet RC, Loke WM, Khoo CM, Chew SE, Chong WL, Quek AM, Lim EC, Halliwell B. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. *Atherosclerosis.* 2012;224(1):195-200.

Sequeira V, Velden JVD. Historical perspective on heart function: The Frank-Starling Law. *Biophys Rev.* 2015;7:421-447.

Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol. Rev.* 2005; 85:1093-1129.

Steffen BT, Bielinski SJ, Decker PA, Berardi C, Larson NB, et al. Low high-density lipoprotein cholesterol and particle concentrations are associated with greater levels of endothelial activation markers in multi-ethnic study of atherosclerosis participants. *Journal of Clinical Lipidology.* 2017; 11:955-963.

The WHO Framework Convention on Tobacco Control - FCTC: 10 years of implementation in the African Region. 2015; 1-46.

Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen  
Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging.* 1994;12:487–495.

U.S. Department of Health and Human Service. How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: A report of the Surgeon General. Atlanta, GA; U.S. Department of health and human services, centers for disease control and prevention, National center for chronic disease prevention and health promotion, office on smoking and health, 2010.

Van der Meer RW, Hammer S, Smit JW, Frölich M, Bax JJ, Diamant M, et.al. Short-term caloric restriction induces accumulation of myocardial triglycerides and decreases left ventricular diastolic function in healthy subjects. *Diabetes.* 2007;56: 2849–2853.

Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados Brasileiros e no Distrito Federal em 2009 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Vigitel Brasil 2017: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados Brasileiros e no Distrito Federal em 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

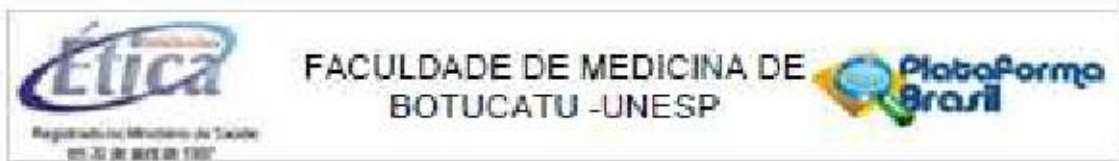
World Health Organization (WHO) a. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO; 2013.

World Health Organization (WHO) b. Report on the global tobacco epidemic, 2013.

Zhou X, Zhao L, Mao J, Huang J, Chen J. Antioxidant effects of hydrogen sulfide on left ventricular remodeling in smoking rats are mediated via PI3K/Akt- Dependent Activation of Nrf2. *Toxicological Sciences*. 2015;144(1):197-203.

## 9. Anexos

## Anexo 1 – Parecer do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO TABAGISMO COM A DEPOSIÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS E HIPERTROFIA CARDÍACA

**Pesquisador:** Thais Garcia

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 35635814.0.0000.5411

**Instituição Proponente:** Departamento de Clínica Médica

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 655.476

**Data da Relatoria:** 19/10/2014

#### Apresentação do Projeto:

O tabaco possui mais de quatro mil substâncias que podem interferir em várias vias do metabolismo humano. As ações específicas do tabaco no organismo humano são amplamente estudadas, porém, afirmam os pesquisadores que "não se sabe se há alterações no metabolismo da glicose e de ácidos graxos no coração de indivíduos tabagistas. Adicionalmente, não há estudos que mostrem a associação entre o acúmulo de triglicérides no coração com a hipertrofia e a disfunção miocárdica de tabagistas. Assim, a hipótese deste estudo é que o tabagismo esteja associado com a hipertrofia cardíaca através do aumento da deposição de ácidos graxos no miocárdio". A amostra será constituída e 20 voluntários fumantes a serem recrutados entre os pacientes que tratam do tabagismo no HC-FMB-UNESP e 20 voluntários sadios, que serão recrutados por meio de divulgação com cartazes e outros meios. Critérios de inclusão e exclusão adequados. Os procedimentos a serem aplicados nos voluntário são: 1) avaliação clínica por meio de anamnese e exame físico; 2) punção venosa para coleta de sangue periférico e dosagens bioquímicas; 3) ecocardiograma; 4) ressonância magnética nuclear do tórax; 5) responder a vários questionários sobre qualidade de vida e tabagismo. No grupo controle, os procedimentos serão

Endereço: Chácara Botucatu, s/n

Bairro: Rubião Junior

UF: SP

Telefone: (14)3880-1808

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-670

E-mail: [cep@fmb.unesp.br](mailto:cep@fmb.unesp.br)

Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Saudáveis



**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO NÃO TABAGISTAS**

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada **“Avaliação da associação do tabagismo com a deposição de ácidos graxos e hipertrofia cardíaca”** que pretende estudar a associação do cigarro com alteração da forma, função e acúmulo de elementos naturais do corpo no coração.

**Condições ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O sr(a) foi convidado(a) a participar dessa pesquisa por **nunca ter fumado**.

A pesquisa consta de algumas perguntas sobre sua idade, estado civil que serão perguntadas por mim. Após realização, estes questionários irão para um banco de dados e serão utilizados no final da coleta de todos os participantes. Os questionários serão aplicados no ambulatório da Função Pulmonar – UNESP, Botucatu. A entrevista durará cerca de 30 minutos.

A pesquisa consta de coleta de pequena quantidade de sangue (é um procedimento de baixo risco que pode causar efeitos colaterais como dor, sangramento, hematoma e, em casos mais raros, infecção), exame ecocardiográfico (indolor e sem riscos: aplicação de um gel sobre a pele do seu peito, o que permite analisar o coração), medida da quantidade de monóxido de carbono no seu ar exalado pelo aparelho monóxido de carbono (indolor e sem riscos: assoprar aparelho com bocal descartável) e exame de ressonância magnética com contraste (o mesmo que você já teve se você for do(a) de um forte campo magnético, após a injeção de contraste paramagnético o(a) senhor(a) poderá apresentar enjoo, dor de cabeça, coceira e vômitos, muito raramente complicações mais sérias ou reação alérgica pode ocorrer). Os procedimentos têm por finalidade comparar o malefício do cigarro no corpo e principalmente no coração.

O conhecimento dessas características permite saber se o cigarro interfere no coração sem estar associado a outras doenças como infarto, acúmulo de placas de gordura dentro da artéria, entre outras.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no seu tratamento ou agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome e endereço em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608/ 3880-1609.

**CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA**

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Botucatu, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Pesquisadora: Thaís Garcia, Av. Profº Montenegro s/n Bairro Distrito de Rubião Jr CEP: 18618-970 Botucatu-SP Telefone: (14) 3811-6033. E-mail: fthaisgarcia@yahoo.com.br

Endereço: Chácara Butegródi, s/n  
Orientadora: Suzana Erico Tanni, Departamento de Clínica Médica- Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu-SP, CEP: 18600-000. Telefone: (14)3811-6213  
E-mail: [suzanapneumo@hotmail.com](mailto:suzanapneumo@hotmail.com)

## Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Tabagistas

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO TABAGISTAS

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**Avaliação da associação do tabagismo com a deposição de ácidos graxos e hipertrofia cardíaca**” que pretende estudar a associação do cigarro com alteração da forma, função e acúmulo de elementos naturais do corpo no coração.

*O sr(a) foi convidado(a) a participar dessa pesquisa por **ser fumante**.*

A pesquisa consta de algumas perguntas sobre sua idade, estado civil quanto tempo fuma, se gostaria de deixar de fumar e grau de dependência; que serão perguntadas por mim. Após realização, estes questionários irão para um banco de dados e serão utilizados no final da coleta de todos os participantes. Os questionários serão reaplicados após 1 mês que o(a) sr(a) estiver sem fumar, no ambulatório da Função Pulmonar – UNESP- Botucatu. A entrevista durará cerca de 30 minutos.

A pesquisa consta de coleta de pequena quantidade de sangue (é um procedimento de baixo risco que pode causar efeitos colaterais como dor, sangramento, hematoma e, em casos mais raros, infecção), exame ecocardiográfico (indolor e sem riscos: aplicação de um gel sobre a pele do seu peito, o que permite analisar o coração), medida da quantidade de monóxido de carbono no seu ar exalado pelo aparelho Monoxímetro (indolor e sem riscos: assoprar aparelho com bocal descartável) e exame de ressonância magnética com contraste (exame no qual você será colocado(a) em um forte campo magnético, após a injeção de contraste paramagnético o(a) senhor(a) poderá apresentar enjoo, dor de cabeça, coceira e vômitos, muito raramente complicações mais sérias ou reação alérgica pode ocorrer). Os procedimentos têm por finalidade comparar o malefício do cigarro no corpo e principalmente no coração.

O conhecimento dessas características permite saber se o cigarro interfere no coração sem estar associado a outras doenças como infarto, acúmulo de placas de gordura dentro da artéria, entre outras.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no seu tratamento ou agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome e endereço em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608/3880-1609.

#### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Botucatu \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Pesquisadora: Thaís Garcia, Av. Profº Montenegro s/n Bairro Distrito de Rubião Jr CEP: 18618-970 Botucatu-SP Telefone: (14) 3811-6033. E-mail: fthaisgarcia@yahoo.com.br

Orientadora: Suzana Erico Tanni, Departamento de Clínica Médica- Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu-SP, CEP: 18600-000. Telefone: (14)3811-6213

E-mail: [suzanapneumo@hotmail.com](mailto:suzanapneumo@hotmail.com)

## Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Tabagistas

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO TABAGISTAS

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada “**Avaliação da associação do tabagismo com a deposição de ácidos graxos e hipertrofia cardíaca**” que pretende estudar a associação do cigarro com alteração da forma, função e acúmulo de elementos naturais do corpo no coração.

*O sr(a) foi convidado(a) a participar dessa pesquisa por **ser fumante**.*

A pesquisa consta de algumas perguntas sobre sua idade, estado civil quanto tempo fuma, se gostaria de deixar de fumar e grau de dependência; que serão perguntadas por mim. Após realização, estes questionários irão para um banco de dados e serão utilizados no final da coleta de todos os participantes. Os questionários serão reaplicados após 1 mês que o(a) sr(a) estiver sem fumar, no ambulatório da Função Pulmonar – UNESP- Botucatu. A entrevista durará cerca de 30 minutos.

A pesquisa consta de coleta de pequena quantidade de sangue (é um procedimento de baixo risco que pode causar efeitos colaterais como dor, sangramento, hematoma e, em casos mais raros, infecção), exame ecocardiográfico (indolor e sem riscos: aplicação de um gel sobre a pele do seu peito, o que permite analisar o coração), medida da quantidade de monóxido de carbono no seu ar exalado pelo aparelho Monoxímetro (indolor e sem riscos: assoprar aparelho com bocal descartável) e exame de ressonância magnética com contraste (exame no qual você será colocado(a) em um forte campo magnético, após a injeção de contraste paramagnético o(a) senhor(a) poderá apresentar enjoo, dor de cabeça, coceira e vômitos, muito raramente complicações mais sérias ou reação alérgica pode ocorrer). Os procedimentos têm por finalidade comparar o malefício do cigarro no corpo e principalmente no coração.

O conhecimento dessas características permite saber se o cigarro interfere no coração sem estar associado a outras doenças como infarto, acúmulo de placas de gordura dentro da artéria, entre outras.

Caso você não queira participar da pesquisa, é seu direito e isso não vai interferir no seu tratamento ou agendamento médico. Você poderá retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa sem nenhum prejuízo.

É garantido total sigilo do seu nome e endereço em relação aos dados relatados nesta pesquisa. Você receberá uma via deste termo, e outra via será mantida em arquivo pelo pesquisador por cinco anos.

Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa, através do fone: (14) 3880-1608/3880-1609.

#### CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Botucatu \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_


Pesquisadora: Thaís Garcia, Av. Profº Montenegro s/n Bairro Distrito de Rubião Jr CEP: 18618-970 Botucatu-SP Telefone: (14) 3811-6033. E-mail: [fthaisgarcia@yahoo.com.br](mailto:fthaisgarcia@yahoo.com.br)


Orientadora: Suzana Erico Tanni, Departamento de Clínica Médica- Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, Botucatu-SP, CEP: 18600-000. Telefone: (14)3811-6213

E-mail: [suzanapneumo@hotmail.com](mailto:suzanapneumo@hotmail.com)



## Anexo 4 – Ficha de Avaliação

	UNESP- FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	DATA: ____/____/____ RG(Prontuário): _____
<b>IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE</b>		
Nome: _____ [ ] HCFMB [ ] CSE Sexo:   Feminino [ ]   Masculino [ ]   Idade: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Cidade: _____ Estado: _____ Telefone para contato: _____ Profissão: _____ Raça: [ ] Branco [ ] Negro [ ] Pardo Estado Civil: [ ] Solteiro [ ] Casado [ ] Divorciado [ ] Separado [ ] Viúvo [ ] Outros: _____ _____ Escolaridade: [ ] Analfabeto [ ] 1º grau completo [ ] 1º grau incompleto [ ] 2º grau completo [ ] 2º grau incompleto [ ] Nível superior completo [ ] Nível superior incompleto Renda Mensal: _____		
<b>ANAMNESE CLÍNICA</b>		
1- Você tem ou teve algum problema de saúde como? [ ] Insuficiência Renal                      [ ] Hipertensão arterial                      [ ] Diabetes mellitus [ ] Insuficiência Hepática                      [ ] Neoplasia Sítio: _____ 2- Faz uso de drogas ilícitas? [ ] Sim [ ] Não Qual(s): _____ 3- Medicamentos em uso: _____		
<b>EXAME FÍSICO</b>		
Peso: _____ (kg)                      Estatura: _____ (m)                      IMC: _____ kg/m <sup>2</sup> CO: _____ ppm PA: _____ mmHg FC: _____ bpm Pico de fluxo: ____/____/____ L/min Espirometria pós BD: CVF(L): ____ CVF(%): ____ VEF1(L): ____ VEF1(%): ____ VEF1/CVF: ____		
<b>HISTÓRIA TABÁGICA</b>		
1- TABAGISMO ATIVO: SIM [ ] NÃO [ ] 2- Tabagismo Passivo: [ ] Sim [ ] Não Qual o grau de parentesco? _____ 3- Com que idade começou a fumar? _____ 4- Quantidade de cigarros por dia _____ 5- Carga tabágica _____ anos/maço 6- Já conseguiu deixar de fumar? [ ] Nunca tentou [ ] Sim [ ] Não Quantas vezes? _____ 7- Motivo da cessação: [ ] Saúde [ ] Dinheiro [ ] Religião [ ] Outros _____		
<b>AVALIAÇÃO DO GRAU DE DEPENDENCIA</b>		
I. Quanto tempo depois de acordar você fuma seu primeiro cigarro? Dentro de 5 minutos                      [3] Entre 6 e 30 minutos                      [2] Entre 31 e 60 minutos                      [1] Após 60 minutos                      [0] II. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, bibliotecas, etc? Sim                      [1] Não                      [0] III. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação? O primeiro da manhã                      [1] Outros                      [0] IV. Quantos cigarros você fuma por dia? Menos de 10                      [0] De 11 a 20                      [1] De 21 a 31                      [2] Mais de 31                      [3] Não                      [0] V. Você fuma mais frequente pela manhã?		

Sim	[1]	<b>Grau de dependência</b>
Não	[0]	
VI. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?		0 – 2 pontos = muito baixo
Sim	[1]	3 – 4 pontos = baixo
Não	[0]	5 pontos = médio
Pontuação: _____		6 – 7 pontos = elevado
8 – 10 pontos = muito elevado		
<b>ESTÁGIO MOTIVACIONAL</b>		
[ ] Pré-contemplativo: fumando, não motivado a parar de fumar		
[ ] Contemplativo: motivado a parar, porém sem data estipulada nos próximos dias		
[ ] Determinação: existe intenção de mudar o comportamento em um futuro próximo		
[ ] Ação: já tem uma data marcada ou está motivado a parar de fumar		
[ ] Manutenção: menor possibilidade de recaída e aumento na confiança		
<b>AVALIAÇÃO LABORATORIAL Avaliação – Inicial e 1 mês após a cessação</b>		
Ht: ____/____ Hb: ____/____ PCR: ____/____ Leuc: ____/____ Glicose: ____/____		
____ Ácidos graxos livres: ____/____ CT: ____/____ LDL: ____/____ HDL: ____/____		
VLDL: ____/____ TG: ____/____ Glicemia em jejum: ____/____		
<b>QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA – VERSÃO CURTA</b>		
Para responder as questões lembre-se que:		
atividades físicas <b>VIGOROSAS</b> são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar <b>MUITO</b> mais forte que o normal		
atividades físicas <b>MODERADAS</b> são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar <b>UM POUCO</b> mais forte que o normal		
Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza <b>por pelo menos 10 minutos contínuos</b> de cada vez.		
		
<b>1a)</b> Em quantos dias da última semana você <b>CAMINHOU</b> por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?		
dias ____ por <b>SEMANA</b> ( ) Nenhum		
<b>1b)</b> Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando <b>por dia?</b> horas: ____ Minutos: ____		
<b>2a)</b> Em quantos dias da última semana, você realizou atividades <b>MODERADAS</b> por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar <b>moderadamente</b> sua respiração ou batimentos do coração ( <b>por favor não inclua caminhada</b> ) dias ____ por <b>SEMANA</b> ( ) Nenhum		
<b>2b)</b> Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades <b>por dia?</b> horas: ____ Minutos: ____		
<b>3a)</b> Em quantos dias da última semana, você realizou atividades <b>VIGOROSAS</b> por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar <b>MUITO</b> sua respiração ou batimentos do coração. Dias ____ por <b>SEMANA</b> ( ) Nenhum		
<b>3b)</b> Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades <b>por dia?</b> horas: ____ Minutos: ____		
Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.		
<b>4a)</b> Quanto tempo no total você gasta sentado durante um <b>dia de semana?</b> ____ horas ____ minutos		
<b>4b)</b> Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um <b>dia de final de semana?</b> ____ horas ____ minutos		

## 10. Apêndices

Apêndice 1. Resultados da análise comparativa morfométrica e funcional, de ambos os ventrículos, entre os participantes do grupo tabagistas e não tabagistas (Batista et. al 2017).

**Tabela 3. Avaliação morfométrica e funcional do VE pela ressonância magnética cardíaca entre os grupos controle e tabagista**

Variáveis	Controle (n= 27)	Tabagista (n= 22)	Valor P
FE (%)	63,7 ± 5,47	61,5 ± 4,58	0,14
VDF (mL)	144 ± 30,9	130 ± 24,4	0,09
VSF (mL)	52,9 ± 17,2	50,3 ± 12,5	0,56
VE (mL)	90,9 ± 16,6	79,5 ± 15,9	<b>0,02</b>
MVE (g)	117 ± 28,4	116 ± 30,0	0,95
VED (mL/m <sup>2</sup> )	75,6 ± 10,4	71,0 ± 8,73	0,10
VES (mL/m <sup>2</sup> )	27,6 ± 6,75	27,5 ± 5,51	0,94
VEI (mL/m <sup>2</sup> )	47,9 ± 5,92	43,5 ± 5,32	<b>0,009</b>
MVEI (g/m <sup>2</sup> )	61,6 ± 10,6	63,4 ± 10,4	0,54
SI (mm)	10,0(9,00 - 11,0)	9,00(8,00 - 10,2)	0,20
PPVE (mm)	8,70 ± 1,81	8,45 ± 2,01	0,65
DDFVE (mm)	52,9 ± 5,33	51,3 ± 4,14	0,26
DSFVE (mm)	34,1 ± 3,92	34,0 ± 3,98	0,96

Nota. Dados descritos sob a forma de média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil). Comparações entre as variáveis morfométricas e funcionais do VE para os grupos controle e tabagista, foram realizadas através do teste *t* de Student para dados com distribuição paramétrico ou Mann-Witney para dados não paramétricos. FE: fração de ejeção; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VE: volume ejetivo; MVE: massa ventrículo esquerdo; VED: volume diastólico final indexado; VES: volume sistólico final indexado; VEI: volume ejetivo indexado; MVEI: massa ventricular esquerda indexada; SI: septo interventricular; PPVE: parede posterior do ventrículo esquerdo; DDFVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSFVE: diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo.

**Tabela 4. Avaliação morfométrica e funcional do VD pela ressonância magnética cardíaca entre os grupos controle e tabagista**

Variáveis	Controle (n= 27)	Tabagista (n= 22)	Valor p
FE (%)	63,7 ± 5,47	61,5 ± 4,58	0,14
VDF (mL)	140 ± 36,5	114 ± 29,7	<b>0,01</b>
VSF (mL)	60,2 ± 21,5	49,5 ± 15,8	0,05
VE (mL)	79,7 ± 18,5	64,4 ± 16,0	<b>0,004</b>
VED (mL/m <sup>2</sup> )	73,4 ± 14,1	61,8 ± 10,6	<b>0,003</b>
VES (mL/m <sup>2</sup> )	31,3 ± 8,83	27,0 ± 6,64	0,06
VEI (mL/m <sup>2</sup> )	42,1 ± 8,28	35,0 ± 5,53	<b>0,001</b>
Eixo Maior (mm)	81,0 ± 10,6	72,5 ± 9,04	<b>0,005</b>
Eixo menor (mm)	45,0(40,0 - 53,0)	42,0(38,7 - 45,2)	0,30

Nota. Dados descritos sob a forma de média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil). Comparações entre as variáveis morfométricas e funcionais do VD para os grupos controle e tabagista, foram realizadas através do teste *t* de Student para dados com distribuição paramétrico ou Mann-Witney para dados não paramétricos. FE: fração de ejeção; VDF: volume diastólico final; VSF: volume sistólico final; VE: volume ejetivo; VED: volume diastólico final indexado; VES: volume sistólico final indexado; VEI: volume ejetivo indexado.

Apêndice 2 - Características gerais dos participantes do estudo.

<b>Variáveis</b>	<b>SAUDÁVEIS (n=28)</b>	<b>TABAGISTAS (n=29)</b>	<b>Valor de p</b>
Idade, anos	34,7 ± 4,5	36,7 ± 5,7	0,14
Homens, %	60,7	41,4	0,144
Pico de fluxo, L/min	524,1 ± 122,5	484,4 ± 137,8	0,27
Estado civil: casados, %	35,7	20,7	0,70
Escolaridade: ensino superior completo, %	67,9	34,5	0,024

Valores foram expressos em média ± desvio padrão ou porcentagem (p < 0,05) avaliados por teste “t” ou Mann-Whitney.