

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 24/08/2022.



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

ANA NATÁLIA RIBEIRO BATISTA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA PELA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E OS LIPÍDEOS SÉRICOS
EM FUMANTES JOVENS**

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzana Erico Tanni Minamoto
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

**Botucatu
2021**

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

ANA NATÁLIA RIBEIRO BATISTA

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA PELA
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E OS LIPÍDEOS SÉRICOS
EM FUMANTES JOVENS**

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzana Erico Tanni Minamoto
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Paula Schmidt Azevedo Gaiolla

**Botucatu
2021**

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

Batista, Ana Natália Ribeiro.

Avaliação da função cardíaca pela ressonância magnética
e os lipídeos séricos em fumantes / Ana Natália Ribeiro
Batista. - Botucatu, 2021

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: 40101126

1. Coração - Diagnóstico. 2. Ressonância magnética.
3. Testes funcionais do coração. 4. Hábito de fumar.

Palavras-chave: Função cardíaca; Hábito de fumar;
Ressonância magnética cardíaca.

Ana Natália Ribeiro Batista

**Avaliação da Função Cardíaca pela Ressonância Magnética e os
Lipídeos Séricos em Fumantes Jovens**

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a **Suzana Erico Tanni Minamoto**
Coorientadora: Prof.^a Dr.^a **Paula Schmidt Azevedo Gaiolla**

Banca examinadora,

Prof. Dr. **Sergio Alberto Rupp de Paiva**
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Dr. **Robson Aparecido Prudente**
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Dr. **William Salibe Filho**
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo - Incor/HCFMUSP

Prof. Dr. **Eloara V. M. F. A da Silva Campos**
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Prof.^a Dr.^a **Suzana Erico Tanni Minamoto**
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu

Botucatu, 24 de fevereiro de 2021.

EPÍGRAFE

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

Charles Chaplin

DEDICATÓRIA

Aos meus **Pais...**
... Minhas raízes, meu porto seguro.
Pelo amor, apoio incondicional e dedicação.
A vós a minha eterna gratidão!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, por sempre colocar pessoas maravilhosas em meu caminho, as quais me fazem acreditar em um mundo melhor e me encorajam a prosseguir. Obrigada por nunca soltar a minha mão e me guiar em todos os momentos.

Aos meus pais, **Ismael e Antonia**, que nunca mediram esforços para me ensinar o caminho do bem, e sempre me apoiaram em todas as etapas da minha vida. Obrigada por acreditarem no meu sonho e sempre me motivar a seguir em frente. É muito bom saber que posso contar com vocês em todos os momentos. Sem vocês, eu não chegaria até aqui. Muito obrigada por tudo! O amor que sinto por vocês é incondicional.

À minha orientadora Prof^a. Dr^a. **Suzana** pela oportunidade, aprendizado e paciência por conduzir os primeiros passos da minha carreira científica. Obrigada pela confiança.

À minha coorientadora Prof^a. Dr^a. **Paula**, por toda a ajuda durante a realização deste trabalho. Muito obrigada por tudo!

Aos amigos que fiz nesses anos de estudos **Carol Knaut, Carol Bonfanti, Robson e Danilo**, levarei vocês para o resto da vida, mesmo com a distância vocês sempre estiveram presentes e me ajudaram durante toda essa caminhada, com um gesto de carinho ou uma palavra amiga. É muito bom saber que tenho vocês sempre comigo, meus bons e velhos amigos. Amo vocês!

À **Thais Garcia**, pessoa que eu aprendi a admirar pela determinação e compromisso com o que faz. Obrigada pelo companheirismo e por me ajudar em todos os momentos que precisei.

Aos **amigos** da função pulmonar, conviver com vocês ao longo desses anos foi sensacional. Muito obrigada por toda forma de ajuda, pela companhia durante um café, pelas inúmeras conversas e risadas. Vocês são muito especiais e tornam o trabalho muito mais agradável.

Aos principais protagonistas dessa história: todos os **voluntários** que gentilmente aceitaram participar da pesquisa.

À **FAPESP** pelo apoio financeiro (nº2015/06772-0) para o desenvolvimento desta tese. E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigada!

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVO	10
2.1 Objetivo	11
3. CASUÍSTICA	12
3.1 Participantes	13
3.1.1 Critérios de Inclusão - tabagistas	13
3.1.2 Critérios de Inclusão - não tabagistas	13
3.1.3 Critérios de Exclusão	13
3.2 Delineamento	14
3.3 Avaliação clínica e do estado tabágico	14
3.4 Avaliação laboratorial	15
3.5 Perfil Lipídico Sérico	15
3.6 Ácidos graxos livres	16
3.7 Dosagem de lipase lipoproteica (LLP)	16
3.8 Valores de referência para ressonância magnética cardíaca	17
3.9 Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)	17
3.10 Análise das imagens	21
4. Análise Estatística	22
4. RESULTADOS	23
5. DISCUSSÃO	37
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
8. ANEXO	53
9. APÊNDICE	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Parâmetros globais dos volumes ventriculares.....	17
Tabela 2.	Correlação entre deposição de gordura no miocárdio e variáveis do perfil lipídico para o grupo controle (n=28)	26
Tabela 3.	Correlação entre deposição de gordura no miocárdio e variáveis do perfil lipídico para o grupo tabagista (n=29)	27
Tabela 4.	Correlação entre deposição de gordura no miocárdio e variáveis do perfil lipídico para os grupos controle e tabagista (n=57)	28
Tabela 5.	Correlação entre lipase lipoproteica e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)	29
Tabela 6.	Correlação entre ácidos graxos livres e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)	30
Tabela 7.	Correlação entre TG e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)	31
Tabela 8.	Correlação entre o índice HOMA e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)	32
Tabela 9.	Correlação entre lipase lipoproteica e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)	33
Tabela 10.	Correlação entre ácidos graxos livres e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)	34
Tabela 11.	Correlação entre TG e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)	35
Tabela12.	Correlação entre o índice HOMA e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)	36

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Localizadores.....	18
Figura 2.	Imagens em cine-RM.....	19
Figura 3.	Mapa T1 pré contraste.....	19
Figura 4.	Mapa T2 - Segmento médio ventricular.....	19
Figura 5.	Localização do voxel no septo interventricular do miocárdio para a aquisição da imagem.....	20
Figura 6.	Mapa T1 pós contraste.....	20
Figura 7.	Realce tardio nos eixos longo e curto do VE.....	21
Figura 8.	Espectroscopia de prótons.....	22
Figura 9.	Fluxograma da pesquisa.....	24

LISTA DE ABREVIACÕES

Acetilco-A: Acetilcoenzima A
AG: Ácidos graxos
AGL: Ácidos graxos livres
Akt-1: Proteína quinase
AMPK: Monofosfato de proteína quinase
ATP: Adenosina trifosfato
C-8: Octanoato
CO: Monóxido de carbono
CoA: Coenzima A
COHb: Carboxihemoglobina
CT: Colesterol total
DAC: Doença arterial coronariana
GLUT-1: Transportador de glicose tipo 1
GLUT-4: Transportador de glicose tipo 4
Hct: Hematócrito
HDL: Lipoproteína de alta densidade
HOMA: *Homeostasis model assesement*
IAM: Infarto agudo do miocárdio
LDL: Lipoproteína de baixa densidade
LLP: Lipase Lipoproteica
OMS: Organização Mundial da Saúde
PCR: Proteína C- reativa
ppm: Partes por milhão
RC: Remodelação cardíaca
RM: Ressonância magnética
RMC: Ressonância magnética cardíaca
ROIs: Regiões de interesse
TC: Tomografia computadorizada
TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido
TG: Triglicérides
VD: Ventrículo direito
VE: Ventrículo esquerdo
VEC: Volume extracelular
VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade
FE: fração de ejeção
VDF: volume diastólico final
VSF: volume sistólico final
Ve: volume ejetivo
MVE: massa ventricular esquerda
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
AE: átrio esquerdo
RA: raiz da aorta

RESUMO

BATISTA, A. N. R. **Avaliação da Função Cardíaca pela Ressonância Magnética e os Lipídeos Séricos em Fumantes Jovens** 2021. 83f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

Além dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aumento do risco cardiovascular, existe evidências de efeitos tóxicos direto da fumaça do cigarro no miocárdio. Assim, a utilização da ressonância magnética cardíaca constitui importante ferramenta para identificação das alterações cardíacas. O objetivo desse estudo foi avaliar a associação das características cardíacas e deposição de gordura miocárdica de fumantes jovens com os LLP, AG livres, LDL, VLDL, HDL, Colesterol total, PCR e triglicérides circulantes periféricos. No total, 57 sujeitos (29 tabagistas e 28 controles) foram incluídos no estudo. Observamos aumento no nível de lipase lipoproteica no grupo tabagista, mas não houve aumento significativo na LLP do grupo tabagista ($p=0,07$). Os AGL não foram estatisticamente significativos entre os grupos controle e tabagista ($p=0,56$). Os tabagistas apresentaram uma menor concentração estatisticamente significativa no nível de HDL no sangue ($p=0,003$) e maior concentração nos níveis de triglicérides ($p=0,01$). Também identificamos que a resistência insulínica, avaliado pelo índice de HOMA foi maior no grupo tabagista ($p=0,05$). Já a correlação entre a deposição de gordura e as variáveis do perfil lipídico o grupo tabagista apresentou correlação estatisticamente significativa negativa com a LLP ($p=0,04$). Ao analisarmos os marcadores séricos de todos os pacientes com as variáveis da RM, em relação ao VE, identificamos correlação estatística significativa positiva entre TG e volume diastólico final (VDF) ($p=0,04$) e SI ($p=0,03$). Já em relação ao VD, houve correlação estatisticamente significativa positiva entre LLP e VEI ($p=0,01$) e TG com VDF ($p=0,03$), VSF ($p=0,03$), Ve ($p=0,04$), VED ($p=0,04$) e VES ($p=0,03$). Além disso, verificamos correlação estatisticamente significativa negativa entre o diâmetro da aorta ascendente com a LLP ($p=0,04$) e AG ($p=0,04$) e TG com RA ($p=0,008$). O presente estudo mostrou que os tabagistas apresentaram maior resistência à insulina, redução da HDL e aumento dos TG, com correlação negativa entre os valores de TG com o diâmetro da luz da raiz da aorta e correlação positiva com a espessura do septo interventricular e com o volume diastólico final tanto do VD quanto do VE, ao passo que no ventrículo direito também foram positivas as correlações com os volumes sistólico final, de ejeção, sistólico e diastólico finais indexados. Já em relação aos AG livres, vimos correlação negativa entre seus valores e o diâmetro da luz do vaso da aorta ascendente e a LLP apresentou correlação positiva com o volume de ejeção indexado do VD e negativa com o diâmetro da luz do vaso da aorta ascendente.

Palavras-chave: Função Cardíaca, Hábito de Fumar, Ressonância Magnética Cardíaca.

ABSTRACT

BATISTA, A. N. R. **Evaluation of Cardiac Function by Magnetic Resonance and Serum Lipids in Young Smokers** 2021. 83p. Thesis (PhD) – Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2021.

Besides the pathophysiological mechanisms involved in increasing cardiovascular risk, there are evidences of direct toxic effects of cigarette smoke on the myocardium. Thus, the use of cardiac magnetic resonance is an important tool for identifying cardiac changes. The objective of this study was to evaluate the association of cardiac characteristics and myocardial fat deposition of young smokers with LLP, free AG, LDL, VLDL, HDL, total cholesterol, CRP and peripheral circulating triglycerides. This research had 57 volunteers (29 smokers and 28 controls) included. We observed an increase in the level of lipoprotein lipase in the smoker group, but not statistically significant ($p = 0.07$). The FFA was not statistically significant between the control and smoking groups ($p = 0.56$). Smokers also had a statistically significant lower concentration of HDL in the blood ($p = 0.003$) and a higher concentration of triglyceride levels ($p = 0.01$). We also found that insulin resistance, as assessed by the HOMA index, was higher in the smoking group ($p = 0.05$). The correlation between fat deposition and the variables of the lipid profile, the smoking group showed a statistically significant negative correlation with the LLP ($p = 0.04$). When analyzing the serum markers of all patients with the MRI variables, in relation to the LV, we identified a statistically significant positive correlation between TG and final diastolic volume (VDF) ($p = 0.04$) and SI ($p = 0.03$). In relation to RV, there was a statistically significant positive correlation between LLP and IEV ($p = 0.01$) and TG with VDF ($p = 0.03$), VSF ($p = 0.03$), Ve ($p = 0.04$), VED ($p = 0.04$) and VES ($p = 0.03$). In addition, we found a statistically significant negative correlation between the diameter of the ascending aorta with LLP ($p = 0.04$) and AG ($p = 0.04$) and TG with RA ($p = 0.008$). The present study showed that smokers had greater insulin resistance, reduced HDL and increased TG, with a negative correlation between TG values with the diameter of the aortic root lumen and a positive correlation with the interventricular septum thickness and with the final diastolic volume of both the RV and the LV, whereas in the right ventricle the correlations with the final systolic, ejection, systolic and indexed final diastolic volumes were also positive. In relation to the free GA, we saw a negative correlation between their values and the diameter of the light of the ascending aorta vessel and the LLP showed a positive correlation with the RV indexed ejection volume and a negative correlation with the diameter of the aorta vessel light ascending.

Keywords: Cardiac Function, Smoking, Cardiac Magnetic Resonance.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabagismo é considerado a principal causa de morte evitável em todo o mundo, é o principal fator de risco para o desenvolvimento de várias comorbidades e corresponde a um dos mais importantes problemas de saúde nos mais diversos países, uma vez que causa dependência e atinge as mais diversas idades e classes sociais.^{1,2}

Estima-se que 1,3 bilhão de pessoas sejam fumantes e que 80% destas pessoas estejam em países de baixa e média renda, sendo que, em todos os anos, mais de 8 milhões de pessoas morrem devido ao uso do tabaco e cerca de 1,2 milhões de mortes por ano ocorrem em decorrência da exposição passiva ao fumo.^{1,3} Assim, considera-se que exposições passivas, tabagismo ocasional e/ou consumo de alguns cigarros por dia, são suficientes para serem relacionadas ao risco de doenças cardíacas.^{4,5} Por outro lado, a retirada da exposição ao tabaco diminui o risco de eventos cardiovasculares em 50% após um ano de abstinência.^{2,6}

Na população mundial, o tabaco é o principal fator de risco isolado para o infarto agudo do miocárdio (IAM) e contribui para o desenvolvimento e progressão da doença arterial coronariana (DAC).^{1,7} Alguns dos componentes do tabaco são apontados como responsáveis pela associação entre tabagismo e doenças cardiovasculares, sendo que dentre as mais de 4.720 substâncias conhecidas que compõem o cigarro, destacam-se a nicotina e o monóxido de carbono (CO) como grandes causadores de malefícios ao sistema cardiovascular.⁸⁻¹¹

A nicotina contida no tabaco é altamente aditiva e conhecida por seus efeitos sobre a função cardiovascular via estimulação simpática neural. Efeitos simpaticomiméticos são mediados por vários mecanismos, com a ativação de quimiorreceptores periféricos que resultam em aumento da frequência cardíaca, da contração miocárdica, da vasoconstrição coronária, da elevação da pressão arterial e também causa secreção de adrenalina e noradrenalina pela medula adrenal.^{6,11-15} No entanto, a exposição crônica à nicotina induz à disfunção endotelial vascular, caracterizada pela redução da síntese de óxido nítrico, vasoconstrição e estímulo à adesão de leucócitos no endotélio com formação de aterosclerose reforçada por perfis de lipídios e lipoproteínas plasmáticas anormais, uma vez que há aumento nos níveis de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e triglicérides (TG) e redução da lipoproteína de alta densidade (HDL).^{9,13,16-18} Além disso, também atua em outros

compartimentos, como na ativação plaquetária, no aumento dos níveis de fibrinogênio e na viscosidade sanguínea, o que aumenta a chance de doença arterial coronariana.^{9,15,19-24}

Outro componente na fumaça do cigarro que atua nas funções cardíacas é o CO, um gás venenoso produzido pela combustão incompleta de matéria orgânica.⁹ A molécula de CO liga-se à hemoglobina com afinidade 200 vezes maior no sítio onde deveria se ligar o oxigênio, sendo o produto dessa ligação chamado de carboxihemoglobina (COHb), e que possui meia vida de eliminação de cinco a seis horas, com variação de concentração no sangue dos fumantes de 5% antes de fumar a 10% após o fumar. As altas concentrações de COHb provocam hipóxia tecidual, o que está associado ao estresse oxidativo aumentado e também se relaciona com a lesão endotelial dos vasos sanguíneos, rigidez e oclusão arterial.^{17,25-28}

Além dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no aumento do risco cardiovascular, existe evidências de efeito tóxico direto da fumaça do cigarro no miocárdio. Estudo experimental prévio realizado em nosso serviço mostrou que a fumaça do cigarro foi associada com hipertrofia cardíaca excêntrica, independentemente dos efeitos hemodinâmicos. Sendo observado ainda diminuição da atividade de enzimas responsáveis pela oxidação de ácidos graxos (AG) e consequente aumento dos níveis de triglicerídeos cardíacos.²⁹ Além do mais, os achados foram correlacionados com apoptose, hipertrofia e disfunção miocárdica.²⁹⁻³³ Neste contexto, existe a possibilidade que a toxicidade do cigarro pode desencadear remodelação cardíaca (RC), definida pela presença de alteração do tamanho, forma e função do coração.³⁴⁻³⁶ Classicamente, a sobrecarga de pressão ou volume são as responsáveis pela indução da remodelação ventricular³⁵, mas como consequência da presença de doenças crônicas como a hipertensão arterial sistêmica. Entretanto, a identificação de achados de que a própria exposição à fumaça do cigarro pode desencadear RC, fez com que procurássemos a avaliação dos mecanismos intrínsecos na RC.

Fisiologicamente no coração saudável, o metabolismo basal depende da produção aeróbia de adenosina trifosfato (ATP) para o fornecimento de energia às miofibrilas. A produção de ATP é realizada pela fosforilação oxidativa na cadeia respiratória, que ocorre principalmente pela oxidação dos AG e glicose no ciclo de Krebs. O maior consumo de substrato provém da oxidação de AG (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.^{32,33,37,38}

Nas condições iniciais da RC, ocorre redução na oxidação de AG e aumento da utilização da glicose, como mecanismo de proteção para o coração, pois bioquimicamente a oxidação dos AG gasta mais oxigênio por ATP, gerado quando comparado com a glicose. Além disso, ocorre estímulo para que a proteína quinase B-1 (Akt-1) favoreça a entrada de glicose no cardiomiócito através do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) e reduza a oxidação dos AG. Associado a este mecanismo, em situações de redução da produção de ATP, aumento do estresse oxidativo e alterações no trânsito de cálcio, ocorre aumento da produção de adenosina-proteína quinase ativada (AMPK) que sinalizará aos receptores GLUT-1 e 4, aumentando a captação de glicose.³⁹⁻⁴¹

Nas etapas mais avançadas da RC ocorre redução do consumo da glicose, por diminuição do transportador GLUT-4 e este fato, se associa com o desenvolvimento de resistência à insulina no miocárdio. Também ocorre alterações estruturais e funcionais nas mitocôndrias, que reduzem a produção de ATP e alteram a função mecânica dos cardiomiócitos e no metabolismo do fosfato, o que reduz os níveis de ATP em 30 a 40%. Nesta fase, os AG 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. Assim, apesar da via glicolítica aumentar a produção de ATP na fase avançada, não é suficiente para manter a função cardíaca normal.^{32,39-44}

O tabagismo está relacionado diretamente com o aumento dos ácidos graxos livres circulantes, porém, não se sabe se há alterações no metabolismo da glicose e de ácidos graxos no coração de indivíduos tabagistas, como também não foram encontrados estudos que mostrem a associação entre o acúmulo de triglicérides no coração com a hipertrofia e a disfunção miocárdica de fumantes.^{41,45,46}

Estudos experimentais e clínicos mostraram os efeitos do tabaco na função cardíaca, porém ainda são escassos.^{29,35,36,47-49} Viu-se que animais expostos a fumaça do cigarro apresentaram aumento do átrio esquerdo e disfunção cardíaca.⁴⁷⁻⁴⁹ Estudo clínico realizado pelo nosso grupo de pesquisa avaliou jovens fumantes ativos sem

comorbidades e não fumantes também sem comorbidades, demonstrando que na avaliação cardíaca pela ressonância magnética cardíaca (RMC), os fumantes apresentaram prejuízo na função cardíaca direita e esquerda.³⁶

Neste sentido, a utilização da RMC constitui como uma importante ferramenta para identificação das alterações cardíacas.^{36,50} Além disso, a RMC junto com a espectroscopia de prótons possui a capacidade de avaliar a deposição de TG no tecido miocárdico.^{36,51-54} Em estudo prévio realizado em nosso centro, a RMC e espectroscopia de prótons identificou que houve tendência maior de deposição de TG nos fumantes em comparação com os não fumantes, o que corrobora com a fisiopatologia de lipoperoxidação miocárdica induzida pelo tabaco. Além disso, foi identificado que a deposição de TG estava associada com a história tabagística e, após um mês da cessação do tabagismo, houve redução da deposição de TG.⁵⁵

Dessa forma, nossa hipótese é que as características cardíacas se associam com o perfil lipídico e com a deposição de triglicérides no miocárdio em fumantes jovens sem comorbidades.

Frente a isso, o estudo se justifica por ampliar o conhecimento envolvendo o binômio tabagismo e alterações cardíacas, como forma de melhorar a percepção dos mecanismos de ação do cigarro frente ao sistema cardíaco. Além disso, auxiliará na monitoração dos dependentes do tabaco, bem como no desenvolvimento de estudos posteriores ligados a estratégias de prevenção e abordagens terapêuticas.

2. OBJETIVO

6. CONCLUSÃO

Ao avaliar a associação da deposição de gordura miocárdica e os LLP, AG livres, LDL, VLDL, HDL, Colesterol total, PCR e triglicérides de tabagistas, viu-se que o grupo tabagista apresentou maior resistência à insulina, redução da HDL e aumento dos TG, com correlação negativa entre os valores de TG com o diâmetro da luz da raiz da aorta e correlação positiva com a espessura do septo interventricular e com o volume diastólico final tanto do VD quanto do VE, ao passo que no ventrículo direito também foram positivas as correlações com os volumes sistólico final, de ejeção, sistólico e diastólico finais indexados. Já em relação aos AG livres, vimos correlação negativa entre seus valores e o diâmetro da luz do vaso da aorta ascendente e a LLP apresentou correlação positiva com o volume de ejeção indexado do VD e negativa com o diâmetro da luz do vaso da aorta ascendente.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization - WHO [homepage na internet]. Tobacco [acesso em 20 nov 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>.
2. Gallucci G, Tartarone A, Leroise R, Lalinga AV, Capobianco AM. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. *J Thorac Dis*. 2020;12(7):3866–76.
3. Fagundes LGS, Martins MG, Magalhães EM Palmiéri PCR, Silva Júnior SI. Políticas de saúde para o controle do tabagismo na América Latina e Caribe: uma revisão integrativa. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2014;19(2):499-510.
4. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ*. 2004; 328:217.
5. Bruijnzeel AW. Tobacco Addiction and the Dysregulation of Brain Stress Systems. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(5):1418-41.
6. Puig-Cotado F, Tursan d’Espaignet E, St Claire S, Bianco E, Bhatti L, Schotte K et al. Tobacco and coronary heart disease: WHO tobacco knowledge summaries. Geneva: World Health Organization; 2020.
7. Pinto MT, Pichon-Riviere A, Bardach A. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. *Cad Saúde Pública*. 2015;31(6):1283-97.
8. Stuchi RAG, Carvalho EC. Crenças dos portadores de doença coronariana, segundo o referencial de Rokeach, sobre o comportamento de fumar. *Rev Latino-Am Enferm*. 2003;11(1):74-9.
9. Manzano BM, Vanderlei LCM, Ramos EMC, Dionei Ramos D. Smoking implications on cardiac autonomic control. *Arq Ciênc Saúde*. 2010;17(2):97-101.
10. Muakad, IB. Tabagismo: maior causa evitável de morte do mundo. *Revista Da Faculdade De Direito, Universidade De São Paulo*, 109, 527-558.
11. Jacondino CB, Schwanke CHA, Closs VE, Gomes I, Borges CA, Gottlieb MG. Associação do tabagismo com biomarcadores REDOX e fatores de risco cardiometabólicos em idosos. *Cad Saúde Colet*. 2019;27(1):45-52.
12. Neal L. Benowitz, MD, Steven G. Gourlay, MB, BS, PHD. Cardiovascular Toxicity of Nicotine: Implications for Nicotine Replacement Therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1422–31.
13. Campbell SC, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation-The relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: A review. *Atherosclerosis*. 2008;201(2):225-35.
14. 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.
15. Tweed JO, Hsia SH, Lutfy K, Friedman TC. The endocrine effects of nicotine and cigarette smoke. *Trends in Endocrinol Metab*. 2012;23(7):334-42.

16. Chaumont M, Becker B, Zaher W, Culié A, Deprez G, Mélo C et al. Differential effects of e-cigarette on microvascular endothelial function, arterial stiffness and oxidative stress: a randomized crossover trial. *Scientific Reports*. 2018;8(1):10378.
17. Delgado GE, Krämer BK, Siekmeier R, Yazdani B, März W, Leipe J et al. Influence of smoking and smoking cessation on biomarkers of endothelial function and their association with mortality. *Atherosclerosis*. 2020; 292:52-9.
18. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *European Heart Journal*. 2020;41(41):4057-70.
19. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular Toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29:1422-31.
20. Ferreira ME. Síndrome metabólica e doenças cardiovasculares: do conceito ao tratamento. *Arq. Catarin Med*. 2016;45(4):95-109.
21. Muddathir ARM, Abd MIA, Khabour OF. Waterpipe smoking is associated with changes in fibrinogen, FVII, and FVIII Levels. *Acta Haematol*. 2018; 140:159-65.
22. Alkan FA, Karis D, Cakmak G, Ercan AM. Analysis of the relationship between hemorheologic parameters, aluminum, manganese, and selenium in smokers. *Biol Trace Elem Res*. 2019; 187:22-31.
23. Liu Z, Xiang Q, Um G, Xie Q, Zhou, Wang Z et al. The effect of smoking on residual platelet reactivity to clopidogrel: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2020;31(1):3-14.
24. Nemmar A, Al-Salam S, Beegam S, Yuvaraju P, Zaaba NE, Yasin J et al. Waterpipe tobacco smoke inhalation triggers thrombogenicity, cardiac inflammation and oxidative stress in mice: effects of flavouring. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1291.
25. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Diretrizes para cessação do tabagismo. *J BrasPneumol*, 2004;30(2):23.
26. Muller PT, Barbosa GW, O'Donnell DE, Neder JA. Cardiopulmonary and muscular interactions: potential implications for exercise (in)tolerance in symptomatic smokers without chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in physiology*. 2019; 10:859.
27. Buboltz JB, Robins M. Hyperbaric Treatment Of Carbon Monoxide Toxicity. [Updated 2020]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470531/>.
28. Dorey A, Scheerlinck P, Nguyen H, Albertson T. Acute and chronic carbon monoxide toxicity from tobacco smoking. *Mil Med*. 2020;12;185(1-2):e61-e67.
29. Azevedo PS, Minicucci MF, Matsubara BB, Matsubara LS, Duarte DR, Paiva SAR et al. Remodeling pattern and ventricular function in rats exposed to cigarette smoke. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 94(2):224-228.

30. Cavalcante AGM, Bruin PFC. O papel do estresse oxidativo na DPOC: conceitos atuais e perspectivas. *J Bras Pneumol*. 2009; 35(12):1227-37.
31. Jacobsen O, Malaguti C, Silva Jr JA, Nascimento JWL. Envolvimento do tabagismo e apoptose na patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Med Minas Gerais*. 2011; 21(1):61-68.
32. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SAR, Zornoff LAM. Cardiac remodeling: concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arq. Bras. Cardiol*. 2016;106(1):62-9.
33. Mayyas F, Aldawod H, Alzoubi KH, Khabour O, Shihadeh A, Eissenberg T. Comparison of the cardiac effects of electronic cigarette aerosol exposure with waterpipe and combustible cigarette smoke exposure in rats, life sciences. 2020; 251:117644.
34. 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.
35. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac remodeling induced by smoking: concepts, relevance, and potential mechanisms. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012;11(6):442-7.
36. Batista ANR, Garcia T, Franco EAT, Azevedo PS, Barbosa MF, Zornoff LAM et al. Comparison of morphometry and ventricular function of healthy and smoking young people. *BMC Card Disorders*. 2020;20(66).
37. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Review Physiol Rev*. 2005;85(3):1093-129.
38. Ingwall JS. Energy metabolism in heart failure and remodelling. *Review Cardiovasc Res*. 2009;81(3):412-9.
39. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008; 51:93-102.
40. Abel ED, Doenst T. Mitochondrial adaptations to physiological vs. pathological cardiac hypertrophy. *Cardiovasc. Res*. 2011;90(2):234-42.
41. Hasan KM, Friedman TC, Parveen M, Espinoza-Derout J, Bautista F, Razipour MM et al. Electronic cigarettes cause alteration in cardiac structure and function in diet-induced obese mice. *PloS one*. 2020;15(10):e0239671.
42. Castro P, Gabrielli L, Verdejo H, Greig D, Mellado R, Concepción R, et al. Metabolismo energético del corazón y sus proyecciones en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Ver Med Chile* 2010; 138:1028-1039.
43. Pereira BLB, Rodrigues A, Arruda FCO, Bachiega TF, Lourenço MAM, Correa CR et al. Spondias mombin L. attenuates ventricular remodelling after myocardial infarction associated with oxidative stress and inflammatory modulation. *J Cell Mol Med*. 2020; 24:7862-72.

44. Alegre P, Mathias L, Lourenço MA, Santos PPD, Gonçalves A, Fernandes AA et al. Euterpe Oleracea Mart. (Açaí) Reduces Oxidative Stress and Improves Energetic Metabolism in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(1):78-86.
45. Seet RC, Loke WM, Khoo CM, Chew SE, Chong WL, Quek AM et al. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. *Atherosclerosis.* 2012;224(1):195-200.
46. Murff HJ, Tindle HA, Shrubsole MJ, Cai Q, Smalley W, Milne GL et al. Smoking and red blood cell phospholipid membrane fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016; 112:24-31.
47. 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.
48. 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.
49. Azevedo PS, Polegato BF, Paiva S, et al. The role of glucose metabolism and insulin resistance in cardiac remodelling induced by cigarette smoke exposure. *J Cell Mol Med.* 2020; 00:1–5.
50. Macedo R, Fernandes JL, Andrade SS, Rochitte CE, Lima KC, Maciel ACC et al. Morphological and functional measurements of the heart obtained by magnetic resonance imaging in Brazilians. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(1):68-77.
51. 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(11):4689-95.
52. 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.
53. Qureshi WT, Nasir UB. Principals and clinical applications of magnetic resonance cardiac spectroscopy in heart failure. *Hear Fail Rev.* 2017;22(4):491-9.
54. Steffen BT, Bielinski SJ, Decker PA, Berardi C, Larson NB, Pankow JS 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. *J Clin Lipidol.* 2017;11(4):955-63.
55. Garcia T. Avaliação da morfologia, função cardíaca e deposição de ácidos graxos antes e após a cessação do tabagismo [Tese de Doutorado]. Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2019.
56. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav* 1978;3(3-4):235-41.
57. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest.* 2000;117(3):758-63.

58. Santos UP, Gannam S, Abe JM, Esteves PB, Filho MF, Wakassa TB, et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. *J Bras Pneumol*. 2001;27(5):231-6.
59. 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.
60. Soloni FG. Simplified manual micro method for determination of serum triglycerides. *Clinical Chemistry*.1971;6:529-534.
61. Moura RA. Técnicas de Laboratório. Editora Ateneu. 1982. São Paulo.
62. 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.
63. 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.
64. Clarke NE, Mosher RE. The water and electrolyte content of the human heart in congestive heart failure with and without digitalization. *Circulation*. 1952;5(6):907-14.
65. Thomsen C, Becker U, Winkler K, Christoffersen P, Jensen M, Henriksen O. Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging*. 1994;12(3):487-95.
66. Iozzo P, Lautamaki R, Borra R, Lehto HR, Bucci M, Viljanen A, et al. Contribution of glucose tolerance and gender to cardiac adiposity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4472-82.
67. Van der Meer RW, Doornbos J, Kozerke S, Schär M, Bax JJ, Hammer S, et al. Metabolic imaging of myocardial triglyceride content: reproducibility of ¹H MR spectroscopy with respiratory navigator gating in volunteers. *Radiology*. 2007;245(1):251-7.
68. 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.
69. Freeman DJ, Griffin BA, Murray E, Lindsay GM, Gaffney D, Packard CJ, et al. Smoking and plasma lipoproteins in man: effects on low density lipoprotein cholesterol levels and high density lipoprotein subfraction distribution. *Eur J Clin Invest*. 1993;23(10):630-40.
70. Gossett LK, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Smoking intensity and lipoprotein abnormalities in active smokers. *J Clin Lipidol*. 2009;3(6):372-8.
71. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: Outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2011;161(1):145-51.
72. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Ž, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force

of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012;33(13):1635-701.

73. Cordovilla Darwin O., Llambí Laura, Romero Selva. Tabaquismo y niveles de colesterol HDL en pacientes que asisten a una unidad de prevención secundaria cardiovascular. Rev. Urug. Med. Int. 2019; 4(1):23-31.
74. Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. BMJ. 1989;298(6676):784-8.
75. Håglin LM, Törnkvist B, Bäckman LO. High serum phosphate and triglyceride levels in smoking women and men with CVD risk and type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2014;6(1):39.
76. Koda M, Kitamura I, Okura T, Otsuka R, Ando F, Shimokata H. The Associations Between Smoking Habits and Serum Triglyceride or Hemoglobin A1c Levels Differ According to Visceral Fat Accumulation. J Epidemiol. 2016;26(4):208-15.
77. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? J Am Coll Cardiol. 2003 Mar 19;41(6):1044-7.
78. Zhou YT, Grayburn P, Karim A et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97(4):1784-9.
79. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. Diabetes Care. 2011;(Suppl 2):S371-9.
80. Silva RMS. Deposição gordurosa em ventrículo esquerdo cardíaco: estudo em necropsias [master's thesis]. Recife: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco; 2016. 65p.
81. Silva JLT, Barbosa DS, Oliveira JA, Guedes DP. Centripetal distribution of body fat, overweight and cardiorespiratory fitness: association with insulin sensitivity and metabolic alterations. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50(6):1034-40.
82. Costa MVG, Lima LR, Silva ICR et al. Increased cardiovascular risk and role of metabolic syndrome in hypertensive elderly. Esc Anna Nery. 2021; 25(1): e20200055.
83. Dias GS, Costa MCB, Ferreira TN et al. Risk factors associated with hypertension among adults in Brazil: an integrative review. Brazilian J. of Development. 2021;7(1):963-978.
84. Gagliardi ART. Resistência à insulina. Atheros. 2002; 13(2):39-41.
85. McKenna WJ, Thiene G, Nava A et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. Br Heart J. 1994; 71(3):215.
86. Iacobellis G, Leonetti F. Epicardial adipose tissue and insulin resistance in obese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(11):6300-2.

87. Sanip ZB, Suhaimi MZB, Man CN, Rasool AHBG, Yusoff HBM. Relationship between hair nicotine levels with blood pressure, body composition, lipid profile and leptin among healthy male smokers in Kelantan. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2016; 11(1):50-55.
88. Chajek-Shaul, T. & Berry, Elliot & Ziv, Ehud & Friedman, Gideon & Stein, O. & Scherer, Gerhard & Stein, Y. (1991). Smoking and Adipose Tissue Lipoprotein Lipase. 10.1007/978-3-0348-7457-1-19.
89. Ferrara CM, Kumar M, Nicklas B, McCrone S, Goldberg AP. Weight gain and adipose tissue metabolism after smoking cessation in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Sep;25(9):1322-6.
90. Gossett LK, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Smoking intensity and lipoprotein abnormalities in active smokers. *J Clin Lipidol*. 2009 Dec;3(6):372-8.
91. Quensel M, Söderström A, Agardh CD, Nilsson-Ehle P. High density lipoprotein concentrations after cessation of smoking: the importance of alterations in diet, Atherosclerosis, Volume 75, Issues 2–3, 1989, Pages 189-193.
92. Blache D, Bouthillier DJ. Davignon, Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin, Atherosclerosis, Volume 93, Issue 3, 1992, Pages 179-188.
93. Yagyu H, Chen G, Yokoyama M, Hirata K, Augustus A, Kako Y, Seo T, Hu Y, Lutz EP, Merkel M, Bensadoun A, Homma S, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase (LpL) on the surface of cardiomyocytes increases lipid uptake and produces a cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2003 Feb;111(3):419-26.
94. Kimura F, Matsuo Y, Nakajima T, Nishikawa T, Kawamura S, Sannohe S, Hagiwara N, Sakai F. Myocardial fat at cardiac imaging: how can we differentiate pathologic from physiologic fatty infiltration? *Radiographics*. 2010 Oct;30(6):1587-602.
95. Anumonwo JMB, Herron T. Fatty Infiltration of the Myocardium and Arrhythmogenesis: Potential Cellular and Molecular Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Jan 22; 9:2.
96. Gallus, S., Lugo, A., Suatoni, P. *et al*. Effect of Tobacco Smoking Cessation on C-Reactive Protein Levels in A Cohort of Low-Dose Computed Tomography Screening Participants. *Sci Rep* **8**, 12908 (2018).
97. Tonstad S, Cowan JL. C-reactive protein as a predictor of disease in smokers and former smokers: a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1550–3.
98. Fagundes MLA., Maia IG., Cruz F^o FES., Alves PAG., Boghossian Silvia H., Ribeiro José Carlos et al. Arrhythmogenic cardiomyopathy of the right ventricle. Predictive value of QT interval dispersion to assess arrhythmogenic risk and sudden death. *Arq. Bras. Cardiol* 200;75(2): 120-124.
99. Godínez-Valdez VH, Cázares-Campos I, Aranda-Fraustro A, López-Jiménez F, Cárdenas M, Márquez MF. Cardiac rupture in a patient with an acute myocardial infarction and extensive fatty infiltration of the heart ("adipositas cordis"). *Int J Cardiol*. 2012 Feb 9;154(3):e62-4.

100. Heyer CM, Kagel T, Lemburg SP, Bauer TT, Nicolas V. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a prospective study of incidence, imaging findings, and clinical symptoms. *Chest*. 2003 Dec;124(6):2068-73.
101. Wang H, Sreenivasan U, Gong DW, O'Connell KA, Dabkowski ER, Hecker PA, Ionica N, Konig M, Mahurkar A, Sun Y, Stanley WC, Sztalryd C. Cardiomyocyte-specific perilipin 5 overexpression leads to myocardial steatosis and modest cardiac dysfunction. *J Lipid Res*. 2013 Apr;54(4):953-65.

8. ANEXO