



**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 ABREVIações

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

2.1 Objetivo

Avaliar a associação das características cardíacas e deposição de gordura miocárdica de tabagistas jovens com os LLP, AG livres, LDL, VLDL, HDL, Colesterol total, PCR e triglicérides circulantes periféricos.

3. CASUÍSTICA

3.1 Participantes

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.

3.1.1 Critérios de Inclusão - tabagistas

Foram incluídos fumantes com idade superior a 18 anos com carga tabágica no mínimo de 10 anos/maço e consumo tabágico de pelo menos um cigarro/dia no último mês.

3.1.2 Critérios de Inclusão - não tabagistas

Foram incluídos no grupo controle sujeitos saudáveis (sem nenhum tipo de comorbidade) e sem consumo tabágico prévio.

3.1.3 Critérios de Exclusão

No grupo tabagista foram excluídos aqueles que apresentaram insuficiência coronariana ou cardíaca, aterosclerose sistêmica e infarto agudo do miocárdio, doenças crônicas como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, doenças respiratórias, hepáticas, renais, psiquiátricas e câncer de qualquer sítio.

No grupo controle foram excluídos aqueles que apresentaram história prévia de tabagismo, doenças crônicas, quadros infecciosos ou utilização de fármacos nas últimas quatro semanas.

Também foram excluídos todos os sujeitos que não realizaram o exame ecocardiográfico prévio, para que pudéssemos excluir qualquer doença isquêmica do coração ou remodelação cardíaca, que pudessem influenciar nos achados das imagens, os que apresentaram restrições para a realização da RMC e aqueles que apresentaram alterações no exame de função pulmonar.

3.2 Delineamento

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (protocolo 2.076.232) (Anexo1). Todos os sujeitos foram informados sobre os objetivos, riscos e benefícios da pesquisa e somente foram incluídos após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo 2 e 3).

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.

3.3 Avaliação clínica e do estado tabágico

Todos os sujeitos da pesquisa foram avaliados através de história clínica e exame físico completo (anexo 4). A história de tabagismo (carga tabágica: anos x maço) e o estado atual do tabagismo foram investigadas e complementadas por meio da avaliação da intensidade da dependência de nicotina (Teste de Fagerström), que é composto por seis perguntas de escolha simples, para cada alternativa existe uma pontuação; a soma dos pontos permite a avaliação do grau de dependência à nicotina, quanto maior a pontuação, maior será o grau de dependência.⁵⁶

A confirmação da condição de fumante foi realizada por meio da mensuração do CO no ar expirado através de técnica padronizada com equipamento específico (Micro+ Smokerlyzer, Bedfont, England, UK). 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 feita com solicitação ao paciente que realizasse pausa inspiratória de 20 segundos com finalidade de equilibrar os níveis de CO sanguíneo e alveolar. Após esta pausa, foi solicitada expiração longa e total no bucal do aparelho. Valores acima de 6,0 ppm de CO expirado foram considerados significantes para tabagismo ativo.^{57,58}

3.4 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 $\leq 3,40$).⁵⁹

3.5 Perfil Lipídico Sérico

✓ Determinação da Concentração de Triacilgliceróis.

Os triacilgliceróis foram determinados através de sua hidrólise enzimática produzindo glicerol e ácidos graxos. Segundo Soloni⁶⁰, o glicerol oxida-se com ácido periódico a formaldeído, o qual foi quantificado colorimetricamente como 3,5 diacetil-1,4 diidrolutidina.

✓ Determinação da Concentração do Colesterol Total.

O colesterol foi determinado enzimaticamente pela colesterol-oxidase com hidrólise enzimática prévia dos ésteres mediante uma lipase. A água oxigenada liberada na oxidação produz fenol oxidado e 4-aminofenazona, catalisada pela peroxidase, com formação de quinonimina vermelha.⁶¹

✓ Determinação da Concentração de HDL Colesterol.

A lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram precipitadas seletivamente pelo ácido fosfotungístico. No sobrenadante, separado por centrifugação, encontram-se as lipoproteínas de alta densidade (HDL), onde se determinou o colesterol incorporado as mesmas.⁶¹

✓ Determinação da Concentração de LDL e VLDL Colesterol.

Os valores de LDL e VLDL-colesterol foram obtidos pela equação de Friedewald.⁶²

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

3.6 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 μ M de ácido graxo livre nas amostras.

3.7 Dosagem de LLP

O sangue foi colhido em tubos vacutainer de 10 ml com e sem heparina e centrifugado em centrífuga refrigerada (Eppendorf 5403®), a 3000 rpm durante 15 minutos. O plasma e soro do topo dos tubos foram retirados e armazenado em eppendorfes diferentes e armazenados em freezer à -80°C até a análise.

As dosagens da enzima imunoenzimáticos (ELISA), comercialmente disponíveis (BioSourceInternational, Inc, Ca, USA). Lipase Lipoproteica (LLP) foram realizadas em duplicatas através de ensaios. A sequência da dosagem seguiu as recomendações da empresa fornecedora dos kits (DuoSet® ELISA Development System). Resumidamente, esta técnica corresponde a ELISA tipo sanduíche, de fase sólida, em que as células da microplaca são cobertas por anticorpo específico para a enzima em questão. Amostras controle e padrão são pipetados nestas células. Durante a primeira incubação, a enzima liga-se ao anticorpo imobilizado no local (captura). Após lavagem, anticorpo biotilado específico para a enzima é adicionado. Durante a segunda incubação, este anticorpo liga-se à enzima capturada durante a primeira incubação. Após remoção do excesso do segundo anticorpo, a enzima estreptidina-peroxidase é adicionada. Esta liga-se ao anticorpo biotilado para completar o sanduíche de quatro camadas. Após a terceira incubação e lavagem para remover toda a enzima não ligada, uma solução de substrato é adicionada, a qual age sobre a enzima ligada, para produzir cor. A intensidade deste produto colorido é diretamente proporcional à concentração da enzima presente na amostra original.

3.8 Valores de referência para ressonância magnética cardíaca

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.⁶³, fornece alguns valores de referência dos volumes ventriculares, para adultos saudáveis de ambos os sexos (Tabela 1).

Tabela 2. Parâmetros 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.

3.9 Ressonância Magnética Cardíaca (RMC)

Todos os exames foram realizados no aparelho de RM de 3 teslas (MagnetomVerio, 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-StateFreePrecession”) 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-LockerInversion 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 câmeras (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)^{64,65}. 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).

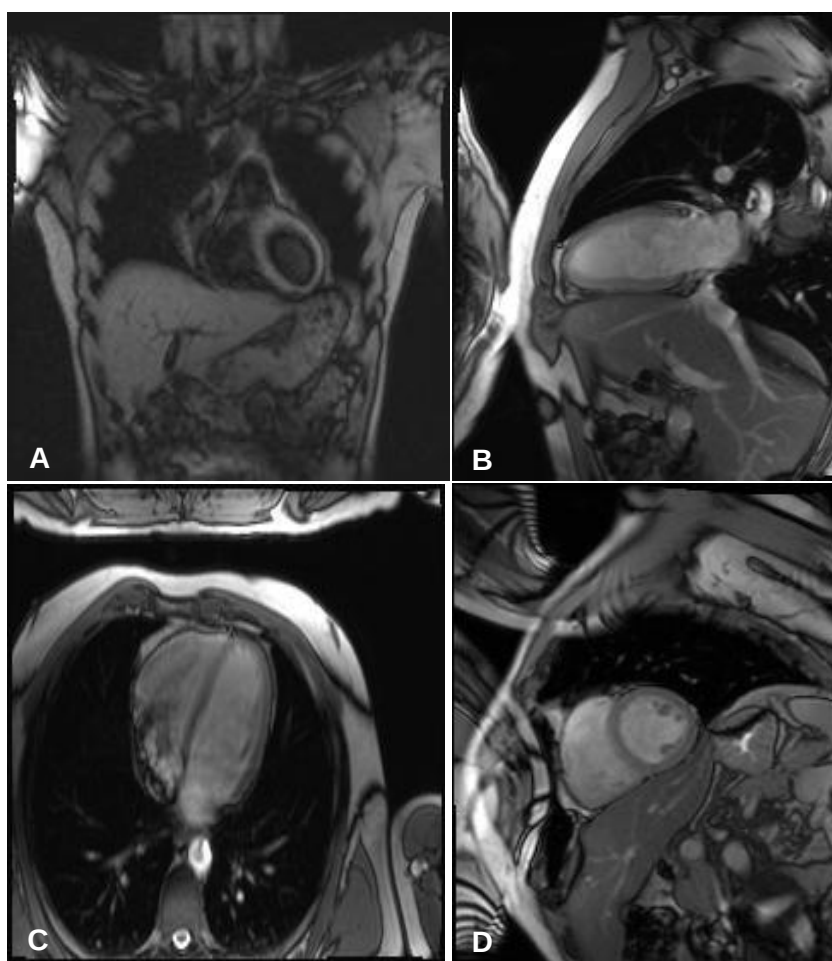


Figura 1. Localizadores. A: Imagem geral do tórax, B: 2 câmaras, C: 4 câmaras e D: Eixo curto do VE.

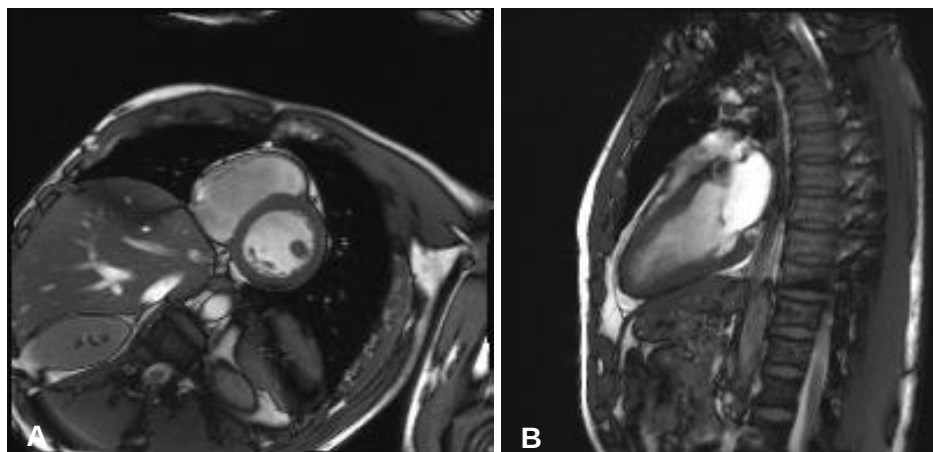


Figura 2. Imagens em cine-RM. A: Eixo curto do VE e B: Eixo longo do VE.

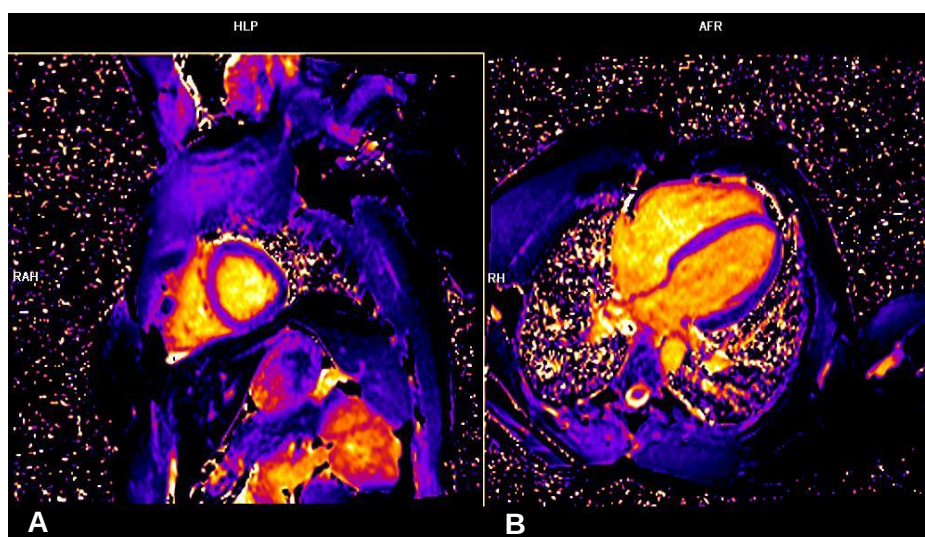


Figura 3. Mapa T1 pré contraste. A: Segmento médio do eixo curto do VE e B: 4 câmaras.

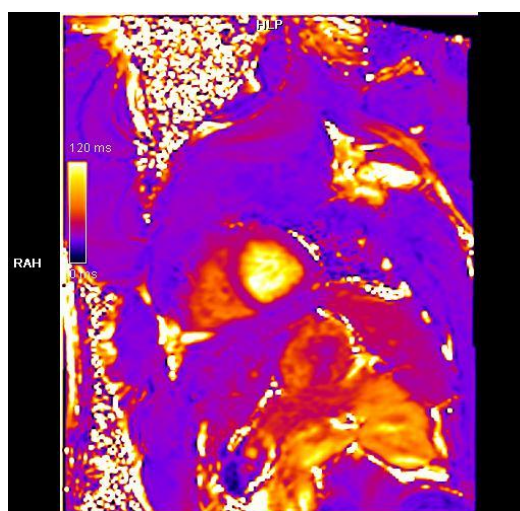


Figura 4. Mapa T2. Segmento médio ventricular.

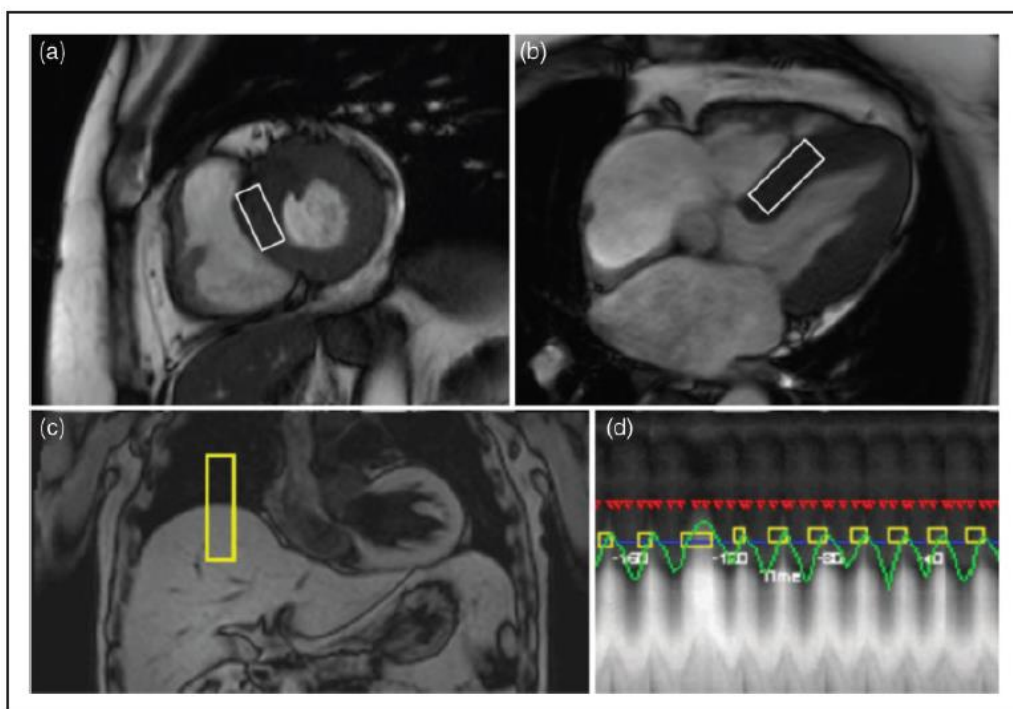


Figura 5. Localização do voxel no septo interventricular do miocárdio para a aquisição da imagem. A: Eixo curto do VE; B: 4 câmaras; C: Captação do movimento respiratório através do trigger localizado entre o fígado e o tórax e D: Aquisição de dados da espectroscopia de prótons.

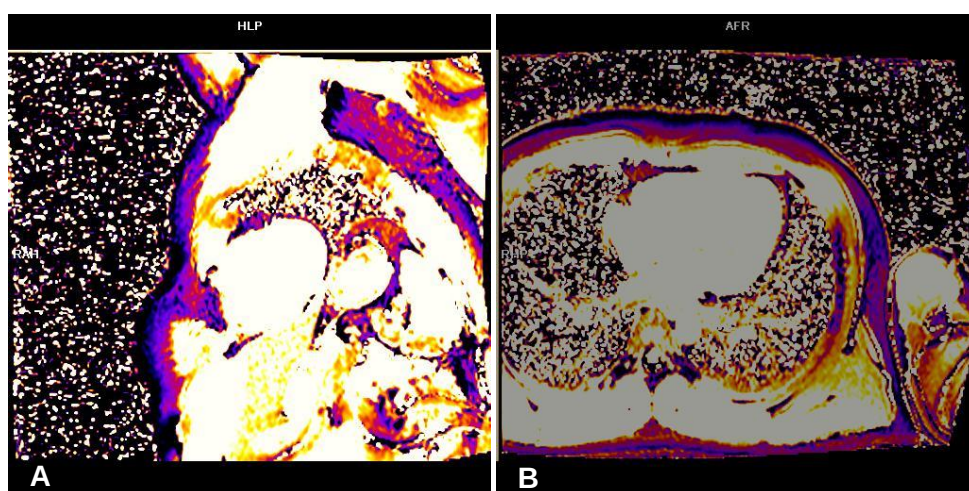


Figura 6. Mapa T1 pós contraste. A: Segmento médio do eixo curto do VE e B: 4 câmaras.

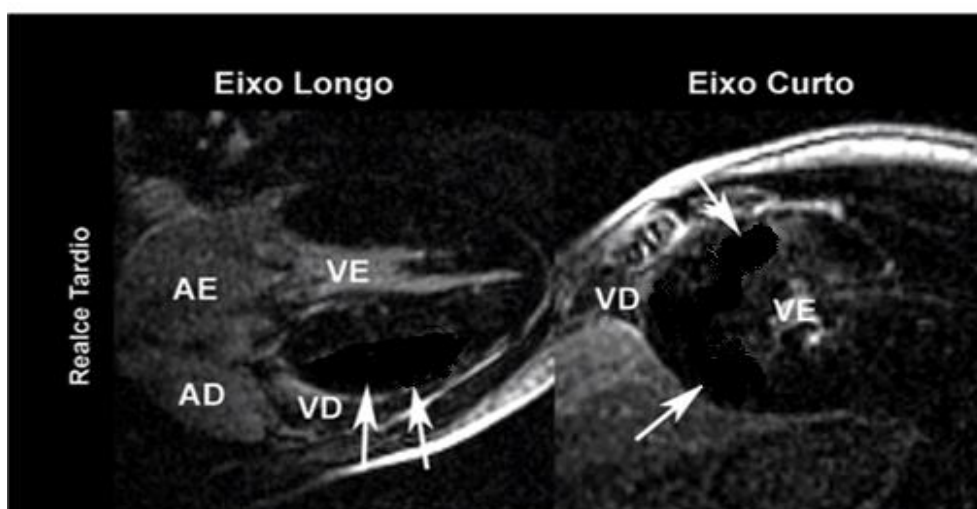


Figura 7. Realce tardio nos eixos longo e curto do VE.

3.10 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.⁵¹ Usando a segmentação padronizada do ventrículo esquerdo dividimos os mapas de T1 em 16 segmentos miocárdicos para as medidas do tempo T1 de maneira independente⁶⁶. 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 desenhados 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.⁶⁷ 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 λ = coeficiente de partição do gadolínio.

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

Para o cálculo da espectroscopia foram utilizadas duas imagens cardíacas simultâneas (4câmaras 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 8). Para a quantificação final de triglicerídeos no miocárdio foi utilizado a seguinte fórmula: $\text{Lipd1} + \text{Lipd2} \div \text{água} \times 100$.⁶⁸ Os dados foram analisados usando o software (SpectroscopyEvaluation, Siemens AG Healthcare Sector, Erlangen, Germany).

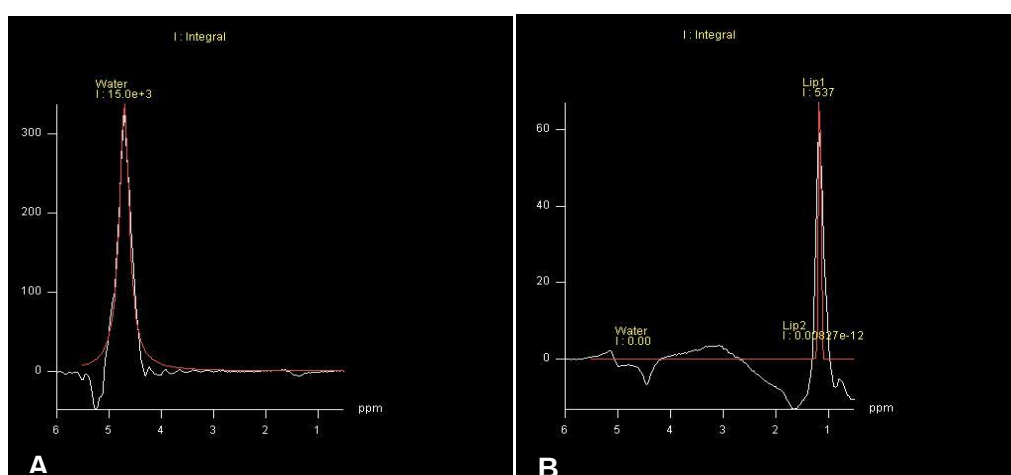


Figura 8. Espectroscopia de prótons. A: Sem supressão da água e B: Com supressão da água.

4. Análise Estatística

Os dados referentes às características gerais da amostra estão apresentados sob a forma de valores de média $\pm$ desvio-padrão, mediana (intervalo-interquartil) ou número absoluto (e percentual) de acordo com cada variável. 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 o estudo de associações entre as variáveis funcionais e morfométricas de ressonância magnética com a deposição de gordura no miocárdio foi utilizado análise de coeficientes de correlações por meio do teste de correlação de Pearson ou Spearman, de acordo com a distribuição normal ou não das variáveis, respectivamente. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS 17.0 (Inc, Chicago, IL, USA).

4. RESULTADOS

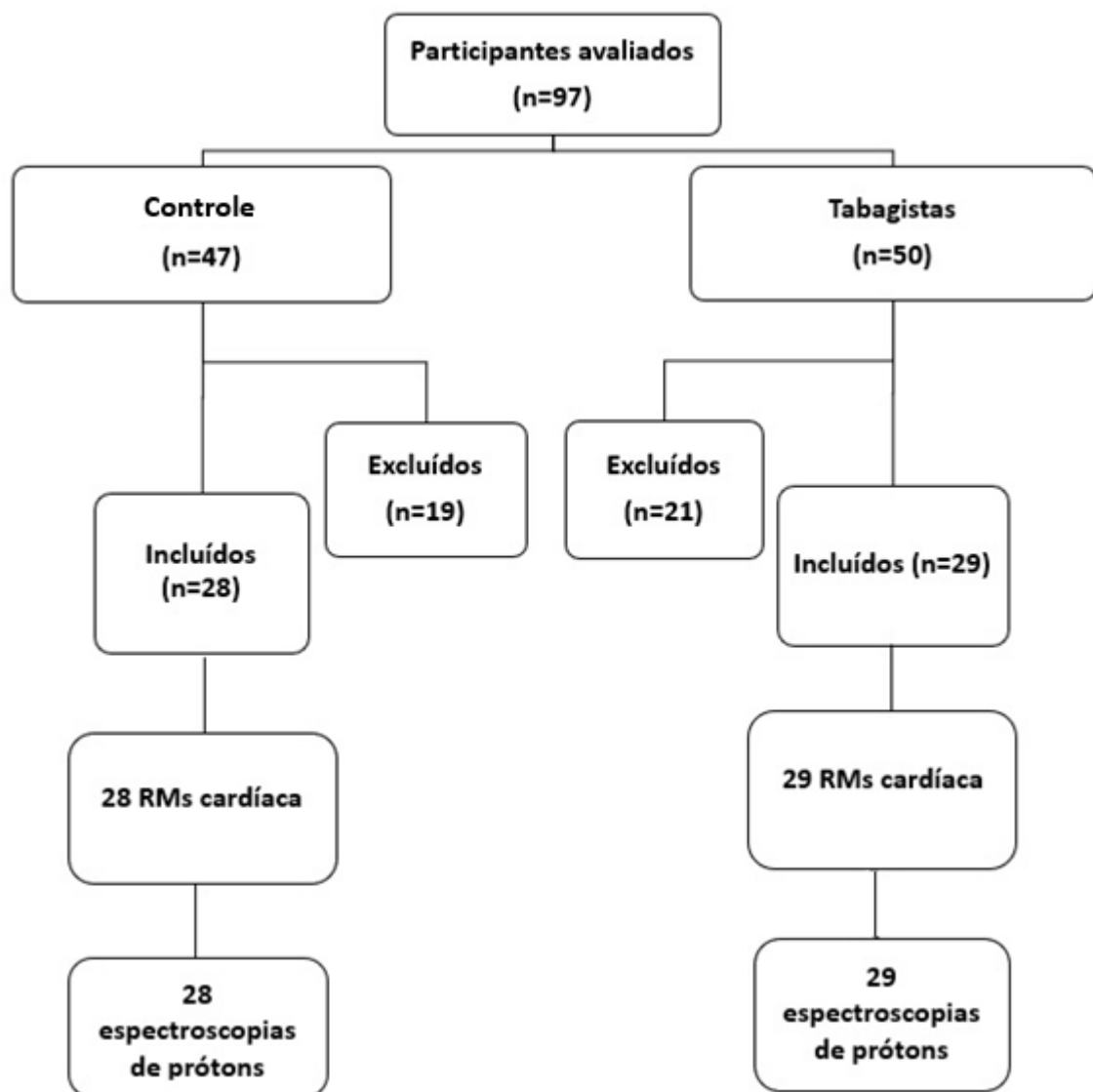


Figura 1. Fluxograma da pesquisa

Foram avaliados 97 sujeitos de ambos os gêneros, 47 controle (nunca fumaram) e 50 tabagistas (fumantes ativos com carga tabágica ≥ 10 anos/maço).

Incluímos no grupo controle 28 sujeitos e excluímos 19 devido a alteração nos exames (5) bioquímicos, (5) alteração na espirometria, (1) hipertensão arterial, (1) diabetes mellitus, (1) claustrofobia, (1) herpes zoster, (2) retirada do TCLE, (1) alteração no exame de RM, (1) aparelho odontológico, (1) tatuagem recente.

No grupo tabagista incluímos 29 sujeitos, foram excluídos 21 devido à (7) alteração na espirometria, (4) não retornou para realização da RM, (3) retirou o TCLE, (1) gravidez, (3) tatuagem recente, (3) uso de drogas ilícitas.

As características gerais dos 57 sujeitos incluídos no estudo, e suas comparações entre grupo controle (n=28) e grupo tabagista (n=29) já foram apresentadas previamente e podem ser identificadas no apêndice 1, pois fazem parte de dissertação apresentada pelo nosso grupo previamente. Em resumo, a média de idade entre os grupos controle e tabagista foi $34,7 \pm 4,5$ vs $36,7 \pm 5,7$ ($p=0,14$). Dos 29 sujeitos tabagistas 31% apresentaram grau de dependência nicotínica elevada e a idade de início do tabagismo foi de 15 (13 - 17) anos. A carga tabágica média encontrada na população tabagista foi de $19,82 \pm 9,05$ anos/maço. Como esperado, a média do monóxido de carbono no ar exalado foi significativamente maior no grupo tabagista em relação ao grupo controle ($p<0,001$).

Observamos aumento no nível de lipase lipoproteica no grupo tabagista, mas não estatisticamente significativo ($112,84$ ($96,36 - 209,51$) vs $162,84$ ($111,59 - 219,16$); $p=0,07$). As demais comparações da deposição de TG no miocárdio e dos lipídeos séricos entre ambos os grupos já foram apresentadas em tese anterior e podem ser identificados no apêndice 2. Em resumo, os AGL foram estatisticamente não significantes entre os grupos controle e tabagista ($0,42 \pm 0,18$ vs $0,45 \pm 0,21$, $p=0,56$). Os tabagistas apresentaram também 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 ($p=0,05$).

Em relação a quantificação da deposição de triglicerídeos no miocárdio, a mediana da deposição de triglicerídeos nos tabagistas apresentou tendência em ser maior em relação aos controles [$0,31\%$ ($0,16 - 0,68\%$) vs $0,20\%$ ($0,10 - 0,65\%$), $p=0,38$], mas sem significância estatística (Apêndice 3).

No apêndice 4 estão citados os resultados apresentados previamente em dissertação prévia, em relação a análise de regressão linear entre a carga tabágica e a deposição de triglicerídeos no miocárdio. Também estão apresentados os resultados da análise de correlação entre a deposição de triglicerídeos e as variáveis da ressonância magnética do VE e VD nos grupos controle e tabagista (Apêndice 5). Resumidamente, a

deposição de triglicérides se correlacionou positivamente com as medidas da câmara E de volume sistólico final, diastólico final, massa ventricular. Em relação ao lado D, também se correlacionou positivamente com o volume sistólico final e volume ejetivo.

Quando realizamos a avaliação das correlações entre a deposição de gordura no miocárdio e as variáveis do perfil lipídico sérico para o grupo controle (Tabela 2), não identificamos nenhuma associação estatisticamente significativa. Mas o grupo tabagista apresentou correlação negativa estatisticamente significativa com a LLP ($p=0,04$) (Tabela 3). Quando agrupados ambos os grupos, também não identificamos correlação estatisticamente significativa entre a deposição de gordura e os marcadores séricos (Tabela 4).

Tabela 2. Correlação entre deposição de gordura no miocárdio e variáveis do perfil lipídico para o grupo controle (n=28)

	Variáveis	R	P
Deposição de gordura	LLP (U/L)	0,002	0,10
	AGL (mm/mol)	-0,13	0,51
	CT (mg/dL)	0,35	0,07
	LDL (mg/dL)	0,29	0,17
	HDL (mg/dL)	-0,19	0,33
	VLDL (mg/dl)	0,17	0,39
	TG (mg/dL)	0,09	0,66
	HOMA	-0,02	0,92

Nota. Dados de correlação entre deposição de gordura e variáveis do perfil lipídico foram realizados através da correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. U/L: unidade por litro; mm/mol: milimolar por litro; mg/dl: miligramas por decilitros. LLP: Lipase Lipoproteica; AGL: ácidos graxos livres; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; TG: triglicérides; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

Tabela 3. Correlação entre deposição de gordura no miocárdio e variáveis do perfil lipídico para o grupo tabagista (n=29)

	Variáveis	R	P
Deposição de Gordura	LLP (U/L)	-0,38	0,04
	AGL (mm/mol)	-0,07	0,72
	CT (mg/dL)	0,10	0,61
	LDL (mg/dL)	0,11	0,62
	HDL (mg/dL)	-0,06	0,75
	VLDL (mg/dl)	0,15	0,46
	TG (mg/dL)	0,15	0,46
	HOMA	0,14	0,56

Nota. Dados de correlação entre deposição de gordura e variáveis do perfil lipídico foram realizados através da correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. U/L: unidade por litro; mm/mol: milimolar por litro; mg/dl: miligramas por decilitros. LLP: Lipase Lipoproteica; AGL: ácidos graxos livres; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; TG: triglicérides; HOMA: Homeostasis Model Assessment.

Tabela 4. Correlação entre deposição de gordura no miocárdio e variáveis do perfil lipídico para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
Deposição de Gordura	LLP (U/L)	-0,12	0,40
	AGL (mm/mol)	-0,10	0,45
	CT (mg/dL)	0,11	0,41
	LDL (mg/dL)	-0,06	0,67
	HDL (mg/dL)	-0,02	0,85
	VLDL (mg/dl)	-0,10	0,48
	TG (mg/dL)	0,12	0,38
	HOMA	0,10	0,54

Nota. Dados de correlação entre deposição de gordura e variáveis do perfil lipídico foram realizados através da correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. U/L: unidade por litro; mm/mol: milimolar por litro; mg/dl: miligramas por decilitros. LLP: Lipase Lipoproteica; AGL: ácidos graxos livres; CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade; TG: triglicérides; HOMA: Homeostasis Model Assessment

Ao serem analisados 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 ($p=0,03$) (Tabelas 5 a 8).

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 ($p=0,008$) (Tabelas 9 a 12).

Considerando a análise de AMPK por western blot, não foi possível identificar atividade dessa proteína em ambos os grupos.

Tabela 5. Correlação entre lipase lipoproteica e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
Lipase Lipoproteica	FE (%)	0,01	0,93
	VDF (mL)	0,08	0,57
	VSF (mL)	0,07	0,63
	Ve (mL)	0,10	0,46
	MVE (g)	0,07	0,60
	VED (mL/m ²)	0,08	0,55
	VES (mL/m ²)	0,04	0,79
	VEI (mL/m ²)	0,07	0,59
	MVEI (g/m ²)	0,08	0,57
	SI (mm)	0,02	0,89
	PPVE (mm)	0,06	0,65
	DDFVE (mm)	0,10	0,47
	DSFVE (mm)	-0,08	0,56

Nota. Dados de correlação entre lipase lipoproteica e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. 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.

Tabela 6. Correlação entre ácidos graxos livres e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
Ácidos Graxos Livres	FE (%)	0,10	0,48
	VDF (mL)	-0,09	0,50
	VSF (mL)	-0,10	0,48
	Ve (mL)	-0,03	0,83
	MVE (g)	-0,01	0,93
	VED (mL/m ²)	-0,01	0,91
	VES (mL/m ²)	-0,02	0,88
	VEI (mL/m ²)	0,08	0,55
	MVEI (g/m ²)	0,08	0,55
	SI (mm)	0,007	0,96
	PPVE (mm)	0,02	0,88
	DDFVE (mm)	-0,20	0,14
	DSFVE (mm)	-0,04	0,78

Nota. Dados de correlação entre ácidos graxos livres e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. 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.

Tabela 7. Correlação entre TG e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
TG	FE (%)	-0,15	0,27
	VDF (mL)	0,27	0,04
	VSF (mL)	0,27	0,05
	Ve (mL)	0,20	0,14
	MVE (g)	0,16	0,24
	VED (mL/m ²)	0,22	0,11
	VES (mL/m ²)	0,26	0,06
	VEI (mL/m ²)	0,05	0,23
	MVEI (g/m ²)	0,001	0,99
	SI (mm)	0,30	0,03
	PPVE (mm)	0,08	0,55
	DDFVE (mm)	0,08	0,55
	DSFVE (mm)	0,17	0,21

Nota. Dados de correlação entre TG e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. 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.

Tabela 8. Correlação entre o índice HOMA e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
HOMA	FE (%)	-0,05	0,75
	VDF (mL)	-0,16	0,30
	VSF (mL)	-0,08	0,59
	Ve (mL)	-0,07	0,64
	MVE (g)	-0,18	0,27
	VED (mL/m ²)	0,04	0,78
	VES (mL/m ²)	0,009	0,95
	VEI (mL/m ²)	0,13	0,41
	MVEI (g/m ²)	-0,07	0,67
	SI (mm)	-0,14	0,38
	PPVE (mm)	0,00009	0,100
	DDFVE (mm)	-0,11	0,49
	DSFVE (mm)	0,02	0,88

Nota. Dados de correlação entre o índice HOMA e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. 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.

Tabela 9. Correlação entre lipase lipoproteica e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
Lipase Lipoproteica	FE (%)	0,15	0,28
	VDF (mL)	0,20	0,16
	VSF (mL)	0,10	0,48
	Ve (mL/m ²)	0,28	0,05
	VED (mL/m ²)	0,26	0,06
	VES (mL/m ²)	0,09	0,53
	VEI (mL/m ²)	0,34	0,01
	Eixo maior (mm)	0,07	0,60
	Eixo menor (mm)	0,08	0,58
	AE (mm)	0,03	0,83
	RA (mm)	0,02	0,90
	Aorta ascendente (mm)	-0,29	0,04
	Aorta descendente (mm)	0,007	0,96

Nota. Dados de correlação entre lipase lipoproteica e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman 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; AE: átrio esquerdo; RA: raiz da aorta.

Tabela 10. Correlação entre ácidos graxos livres e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
Ácidos Graxos Livres	FE (%)	-0,04	0,77
	VDF (mL)	0,003	0,98
	VSF (mL)	0,02	0,85
	Ve (mL/m ²)	-0,02	0,85
	VED (mL/m ²)	0,08	0,54
	VES (mL/m ²)	0,08	0,56
	VEI (mL/m ²)	0,05	0,69
	Eixo maior (mm)	-0,05	0,70
	Eixo menor (mm)	0,08	0,58
	AE (mm)	-0,04	0,78
	RA (mm)	-0,11	0,42
	Aorta ascendente (mm)	-0,29	0,04
	Aorta descendente (mm)	-0,16	0,23

Nota. Dados de correlação entre ácidos graxos livres e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman 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; AE: átrio esquerdo; RA: raiz da aorta.

Tabela 11. Correlação entre TG e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
TG	FE (%)	-0,14	0,31
	VDF (mL)	0,30	0,03
	VSF (mL)	0,29	0,03
	Ve (mL/m ²)	0,28	0,04
	VED (mL/m ²)	0,28	0,04
	VES (mL/m ²)	0,29	0,03
	VEI (mL/m ²)	0,16	0,24
	Eixo maior (mm)	0,23	0,09
	Eixo menor (mm)	0,18	0,19
	AE (mm)	-0,05	0,68
	RA (mm)	-0,35	0,008
	Aorta ascendente (mm)	-0,26	0,06
	Aorta descendente (mm)	-0,0002	0,99

Nota. Dados de correlação entre TG e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman 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; AE: átrio esquerdo; RA: raiz da aorta.

Tabela 12. Correlação entre o índice HOMA e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=57)

	Variáveis	R	P
HOMA	FE (%)	0,22	0,17
	VDF (mL)	-0,09	0,55
	VSF (mL)	-0,18	0,25
	Ve (mL/m ²)	0,01	0,94
	VED (mL/m ²)	0,02	0,89
	VES (mL/m ²)	-0,17	0,29
	VEI (mL/m ²)	0,11	0,50
	Eixo maior (mm)	-0,10	0,52
	Eixo menor (mm)	-0,26	0,10
	AE (mm)	-0,10	0,53
	RA (mm)	0,17	0,28
	Aorta ascendente (mm)	0,06	0,68
	Aorta descendente (mm)	-0,03	0,84

Nota. Dados de correlação entre o índice HOMA e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman 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; AE: átrio esquerdo; RA: raiz da aorta.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a associação das características cardiológicas com a deposição de gordura miocárdica e os lipídeos séricos de tabagistas. Estudo prévio realizado em nosso serviço já demonstrou que a carga tabágica se associou com a deposição de triglicérides no miocárdio, inclusive com associação positiva entre variáveis do ventrículo esquerdo como, por exemplo, volumes sistólico e diastólico finais³⁶, contudo, no presente estudo não foram encontradas fortes associações entre as variáveis analisadas e a deposição de gordura miocárdica.

Observamos, no entanto, que o grupo tabagista apresentou menores concentrações de HDL e maiores valores de triglicérides. Tais achados são bem estabelecidos na literatura^{13,69-73} e os mecanismos envolvidos na redução do HDL incluem, dentre outros, a liberação de catecolaminas que o tabagismo causa, o que leva à alteração na peroxidação lipídica e liberação de ácidos graxos na forma VLDL e LDL, culminando com redução do HDL e favorecendo ainda mais o surgimento de doenças cardiovasculares, uma vez que as concentrações de HDL se correlacionam negativamente com eventos cardíacos.^{13,73}

Da mesma forma, a discussão em torno dos valores de triglicérides e suas influências em tabagistas igualmente são bem discutidas.^{69,74-76} Por si só, o acúmulo de gordura visceral abdominal está fortemente correlacionado com maiores níveis de triglicérides, valores mais baixos de HDL e resistência à insulina.⁷⁵⁻⁷⁷ Nesse sentido, Freeman et al.⁶⁹, reportaram que o tabagismo teve um pequeno impacto nos triglicérides de tabagistas, por outro lado, mais recentemente, Koda et al.⁷⁶, demonstraram que nos indivíduos tabagistas com maior área de gordura visceral abdominal os valores de triglicérides igualmente foram maiores, porém, naqueles com menor deposição de gordura visceral seus números não diferiram estatisticamente entre fumantes e não fumantes.

Semelhante a tais achados, na análise da RMC vimos correlação negativa entre os valores de triglicerídeos 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.

Sabe-se que a deposição de gordura no tecido cardíaco e estruturas adjacentes pode gerar sobrecarga mecânica com consequente remodelamento da massa cardíaca, alteração da resistência vascular e da fração de ejeção, fazendo com que ocorra diminuição da performance do VE em decorrência de modificações excêntricas da câmara ventricular, alterações sistólicas e aumento da tensão na parede ventricular⁷⁸⁻⁸⁰

Notadamente quanto maior a deposição de gordura localizada em determinadas estruturas anatômicas, maior será a predisposição ao surgimento e desenvolvimento de disfunções associadas.⁸¹ Assim, observamos diversas alterações estruturais e funcionais cardiovasculares correlacionadas tanto com os valores de triglicérides quanto de AG livres e, presumivelmente, tais achados podem ser úteis na identificação mais precoce do risco de doenças como hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose, insuficiência cardíaca entre outras relacionadas direta ou indiretamente ao sistema cardiovascular de tabagistas.^{82,83}

Sobre a resistência à insulina, em nosso estudo, embora abaixo do valor de referência, o índice HOMA também foi maior no grupo de tabagistas, em concordância com outros estudos sobre a temática.^{74,77}

A resistência à insulina pode ser preditora de hipertensão arterial e dislipidemia que, por suas vezes, favorecem a deposição de gordura no sistema cardiovascular.^{49,84} Contudo, em nossa amostra, na análise da RM não encontramos correlações entre o índice HOMA e estruturas e funções cardíacas.

Poucos estudos avaliaram a deposição de gordura miocárdica e suas associações clínicas, em especial à resistência insulínica.^{85,86} Iacobellis e Leonetti⁸⁶ por meio da ecocardiografia transtorácica demonstraram uma boa correlação entre a resistência insulínica e o acúmulo de gotículas de gordura pericárdica. Já Silva⁸⁰ constatou através de necropsias que o depósito de gordura no ventrículo esquerdo se associa com fatores de risco para doença cardiovascular como tabagismo e doença aterosclerótica.

Dessa forma, sobre o perfil lipídico e resistência à insulina observamos que nossos resultados estão em conformidade com o exposto pela literatura sobre a temática e, nesse sentido, vê-se que pode haver uma tendência de redução da deposição de gorduras à medida que a atividade da LLP aumenta, ou vice-versa, haja

vista que na análise da RM vimos que a LLP apresentou correlação positiva com o volume de ejeção indexado e negativa com o diâmetro da luz do vaso da aorta ascendente.^{69,74,75}

Achado semelhante pode ser observado na comparação da LLP entre controles e tabagistas, uma vez que, embora com valores maiores no último grupo, não houve diferença estatisticamente significativa. Já há alguns anos a LLP tem sido investigada em fumantes, isso porque o tabagismo pode induzir a redução da atividade da LLP tanto no tecido adiposo quanto no tecido muscular, seja pela redução da hidrólise e depuração dos TG, seja por meio da hiperinsulinemia, o que diminui a hidrólise de TG e leva ao aumento dos níveis de TG nos tabagistas.⁸⁷ Assim, observa-se que a LLP pode estar associada, inclusive, ao baixo peso desses indivíduos e ao ganho de massa após cessação do tabagismo.⁸⁸⁻⁹⁰

Entretanto, a atividade da LLP em tabagistas sempre foi controversa.^{89,91,92} De uma forma geral, sabe-se que a LLP é a principal enzima que hidrolisa os triglicerídeos circulantes e libera AG livres que podem ser usados como energia pelo miocárdio. Estudos clássicos já sugeriram que a maior resposta de AG livres em pacientes com infarto agudo do miocárdio poderia ser resultado de uma maior liberação de catecolaminas após estímulo pela nicotina, todavia, estudos que avaliaram o perfil lipídico e sua relação com o tecido cardíaco ainda são escassos.⁹³

A gordura miocárdica é comumente observada na tomografia computadorizada (TC) e RM cardíacas de adultos saudáveis ou com doença cardíaca.⁹⁴ O papel fisiológico e/ou fisiopatológico dessa deposição de gordura ainda é pouco compreendido, contudo, pode estar relacionada com alterações de condutividade decorrentes, dentre outros, de maior estresse oxidativo e aumento da inflamação.^{80,95} Sobre a inflamação, neste estudo avaliada pela PCR, não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos de fumantes e não fumantes. Em geral, tabagistas apresentam maiores valores de PCR em comparação a indivíduos que nunca fumaram⁹⁶ contudo como a PCR corresponde a um indicador de inflamação aguda, deve-se ter cautela na interpretação dos dados disponíveis sobre seus níveis em pacientes com quadros crônicos ou sem exacerbação da doença de base, em especial excluindo da amostra sujeitos com infecções e/ou inflamações recentes.⁹⁷

Dessa forma, com exceção da inflamação, nossos achados confirmam o encontrado na literatura sobre o perfil lipídico e resistência à insulina de tabagistas,

entretanto, suas associações com a deposição de gordura no miocárdico, avaliado pela RM, foram fracas.^{13,69-73}

Além do tamanho amostral, podemos especular também que fisiologicamente, o coração humano contém quantidades de deposição de gordura que podem variar em diferentes indivíduos. Por exemplo, a quantidade de tecido adiposo e sua abrangência no tecido muscular podem sofrer influência do avançar da idade, há mais deposição de gordura em homens do que em mulheres e mais proeminente em brancos, asiáticos, negros e hispânicos respectivamente.^{66,98} Outro aspecto bem discutido é o de que a deposição de gordura no miocárdio é mais bem observada em indivíduos com cardiopatias como, por exemplo, infarto do miocárdio cicatrizado, displasia arritmogênica do ventrículo direito, lipoma cardíaco, cardiomiopatia com distrofia muscular, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia dilatada entre outras.^{80,85,98-101}

Por fim, este estudo apresenta algumas limitações que precisam ser esclarecidas: (1) a necessidade de outros estudos para confirmar nossos achados, uma vez que o tamanho da amostra é pequeno e composta apenas por jovens fumantes; (2) não confirmamos os níveis de nicotina para avaliar o impacto do tabagismo nos possíveis mecanismos envolvidos; (3) este foi um estudo transversal que não pode afirmar a causalidade e (4) não houve acompanhamento dos fumantes para avaliar a evolução das funções cardíacas e seus desfechos em longo prazo.

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

Anexo 1. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

	UNESP -FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU									
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP										
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA										
Título da Pesquisa: Avaliação da associação da deposição de gordura miocárdica pela ressonância magnética e marcadores inflamatórios em fumantes										
Pesquisador: Ana Natália Ribeiro Batista										
Área Temática:										
Versão: 2										
CAAE: 67355317.4.0000.5411										
Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica										
Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO										
DADOS DO PARECER										
Número do Parecer: 2.076.232										
Apresentação do Projeto: Idem ao parecer inicial.										
Objetivo da Pesquisa: Idem ao parecer inicial.										
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Idem ao parecer inicial.										
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Idem ao parecer inicial.										
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: As considerações sobre o TCLE dos controles foram aceitas e incluídas.										
Recomendações: Nada a acrescentar.										
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Após a análise do processo acima referido e pendência, sou de parecer favorável à aprovação da execução desse projeto de pesquisa sem a necessidade do mesmo de ser enviado a CONEP.										
<table border="1"><tr><td>Endereço: Chácara Butignolli, s/n</td><td>CEP: 18.618-970</td></tr><tr><td>Bairro: Rubião Junior</td><td></td></tr><tr><td>UF: SP</td><td>Município: BOTUCATU</td></tr><tr><td>Telefone: (14)3880-1608</td><td>E-mail: capellup@fmb.unesp.br</td></tr></table>			Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970	Bairro: Rubião Junior		UF: SP	Município: BOTUCATU	Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br
Endereço: Chácara Butignolli, s/n	CEP: 18.618-970									
Bairro: Rubião Junior										
UF: SP	Município: BOTUCATU									
Telefone: (14)3880-1608	E-mail: capellup@fmb.unesp.br									

Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Não tabagista

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada **AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DA DEPOSIÇÃO DE GORDURA MIOCÁRDICA PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM FUMANTES**, 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 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 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 em pacientes saudáveis têm por finalidade criar um banco de dados de normalidade para comparar com os dados de pacientes tabagistas para melhor caracterizar 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. Informo que o material biológico colhido do Senhor(a) ,não será usado em sua totalidade e parte dele será armazenada na Faculdade de Medicina (UNIPEX). Para reutilização desse material será escrito um novo projeto de pesquisa, com um novo termo de consentimento para que o Senhor (a) assine nova autorização para utilização desse material.

Caso alguma anormalidade seja encontrada nos seus exames é assegurada a assistência necessária (avaliação médica ou encaminhamento para profissional da área específica) durante toda pesquisa, bem como é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que você queira saber antes, durante e depois de sua participação.

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 dos dados relatados nesta pesquisa.

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 11:30 e das 14:00 às 17:00 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião junior – Botucatu – São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão descritos abaixo. Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, no entanto, que minha identidade seja revelada.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: -----Botucatu, ----/ ----/ ---- Assinatura do pesquisador: -----
Pesquisadora: Ana Natália Ribeiro Batista, Av. Profº Montenegro s/n Bairro Distrito de Rubião Jr
CEP: 18618-970 Botucatu-SP Telefone: (14) 3811-6033. E-mail: ananataliarb@gmail.com
Orientadora: Suzana EricoTanni Minamoto, Departamento de Clínica Médica- Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP,Botucatu–SP,CEP:18600-000.Telefone:(14)3811-6213
E-mail: suzanapneumo@hotmail.com

Anexo 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Tabagista

O sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada **AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DA DEPOSIÇÃO DE GORDURA MIOCÁRDICA PELA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM FUMANTES**, 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 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 Monóxímetro (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. Informo que o material biológico colhido do Senhor(a), não será usado em sua totalidade e parte dele será armazenada na Faculdade de Medicina (UNIPEX). Para reutilização desse material será escrito um novo projeto de pesquisa, com um novo termo de consentimento para que o Senhor (a) assine nova autorização para utilização desse material.

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 dos dados relatados nesta pesquisa.

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa. Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00 às 11:30 e das 14:00 às 17:00 horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião junior – Botucatu – São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão descritos abaixo. Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA

Nome: -----Botucatu, ----/ ----/ ---- Assinatura do pesquisador: -----
Pesquisadora: Ana Natália Ribeiro Batista, Av. Profº Montenegro s/n Bairro Distrito de Rubião Jr
CEP: 18618-970 Botucatu-SP Telefone: (14) 3811-6033. E-mail: ananataliarb@gmail.com
Orientadora: Suzana EricoTanni Minamoto, Departamento de Clínica Médica- Faculdade de
Medicina de Botucatu-UNESP,Botucatu–SP,CEP:18600-000.Telefone:(14)3811-6213
E-mail: suzanapneumo@hotmail.com

Anexo 4. Ficha de Avaliação

	UNESP- FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	DATA: ____/____/____
		RG(Prontuário):
IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE		
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: _____		
ANAMNESE CLÍNICA		
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: _____		
EXAME FÍSICO		
Peso: _____ (kg) Estatura: _____ (m) IMC: _____ kg/m² CO: _____ ppm PA: _____ mmHg FC: _____ bpm Pico de fluxo: ____/____/____ L/min Espirometria pós BD: CVF(L): _____ CVF(%): _____ VEF1(L): _____ VEF1(%): _____ VEF1/CVF: _____		
HISTÓRIA TABÁGICA		
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 _____		
AValiação DO GRAU DE DEPENDENCIA		
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] Não [0] VI. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo? Sim [1] Não [0]		
		Grau de dependência 0 – 2 pontos = muito baixo 3 – 4 pontos = baixo 5 pontos = médio 6 – 7 pontos = elevado 8 – 10 pontos = muito elevado
Pontuação: _____		
ESTÁGIO MOTIVACIONAL		
[] 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		
AValiação LABORATORIAL		
Ht: ____/____ Hb: ____/____ PCR: ____/____ Leuc: ____/____ Glicose: ____/____ Ácidos graxos livres: ____/____ CT: ____/____ LDL: ____/____ HDL: ____/____ VLDL: ____/____ TG: ____/____ Glicemia em jejum: ____/____ Dosagem de proteínas: AMPK: ____/____ LLP: ____/____		

9. APÊNDICE

Apêndice 1. Características gerais dos grupos controle e tabagistas*

Variáveis	Controle (n=28)	Tabagista (n=29)	Valor p
Homem (%)	60,7	41,4	0,14
Idade (anos)	34,7 ± 4,5	36,7 ± 5,7	0,14
Peso (Kg)	75,86 ± 12,41	71,58 ± 15,74	0,26
Estatura (m)	1,73 ± 0,11	1,65 ± 0,09	0,003
IMC (Kg/m ²)	25,19 ± 3,30	26,05 ± 4,07	0,39
CO (ppm)	2,00(1,00 - 3,00)	9,50(5,75 - 15,50)	<0,001

Dados expressos sob a forma de média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil) ou porcentagem, (p<0,05) avaliados por teste “t” ou Mann-Whitney. Kg: quilogramas, m: metros; IMC: índice de massa corpórea; kg/m²: quilograma por metro quadrado; ppm: partes por milhão.

* Garcia T. Avaliação da morfologia, função cardíaca e deposição de ácidos graxos antes e após a cessação do tabagismo [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu/Universidade Estadual Paulista; 2019.

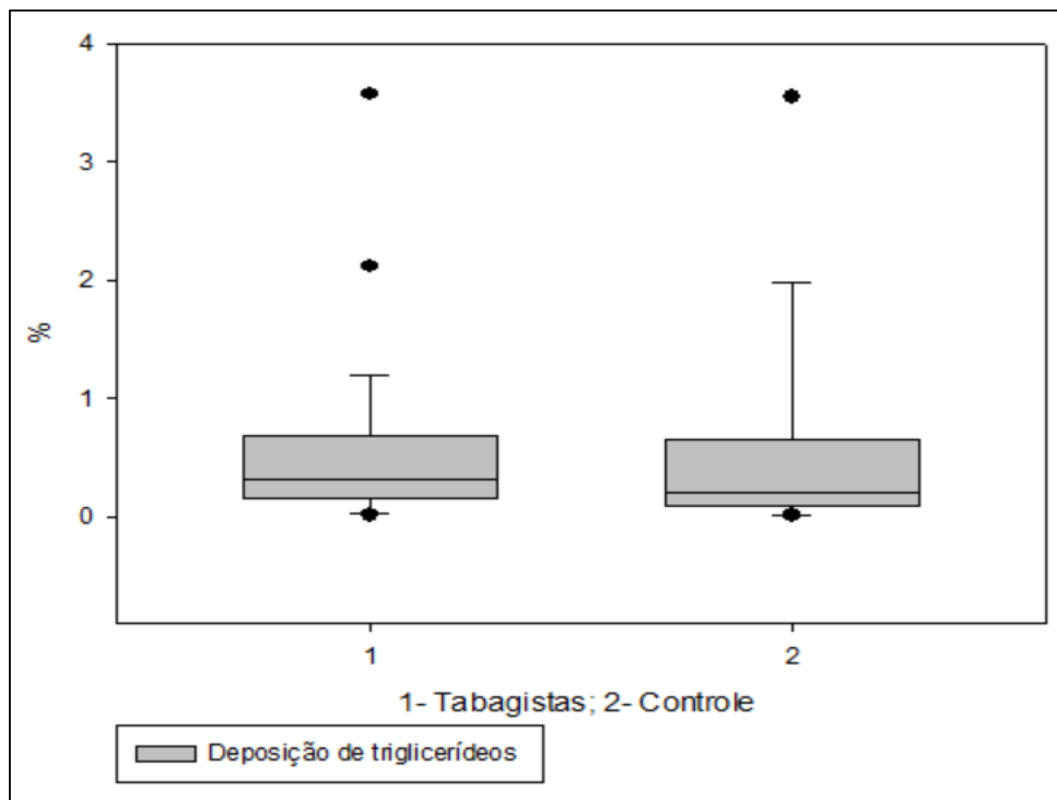
Apêndice 2. Avaliação laboratorial*

Variáveis	SAUDÁVEIS (n=28)	TABAGISTAS (n=29)	Valor p
Ácidos Graxos Livres (mm/mol)	0,42 ± 0,18	0,45 ± 0,21	0,56
PCR (mg/L)	0,6 (0,5– 0,7)	0,6 (0,5 – 1,1)	0,77
Índice de HOMA	0,99 (0,50 – 1,44)	1,42 (0,87 – 2,38)	0,05
Glicemia (mg/dL)	88,46 ± 20,79	85,67 ± 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 ± 22,8	187,9 ± 31,4	0,61
HDL (mg/dL)	51,0 (45,8 – 59,5)	43,0 (36,0 – 49,5)	0,003
LDL (mg/dL)	114,7 ± 22,7	119,8 ± 34,7	0,71
VLDL (mg/dL)	14,6 (11,6 – 22,2)	24,4 (14,7 – 26,6)	0,01

Dados expressos sob a forma de média ± desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), (p<0,05) avaliados por teste “t” ou Mann-Whitney. mm/mol: milimolar por litro; mg/L: miligramas/litros; mg/dL: miligramas por decilitros.

* Garcia T. Avaliação da morfologia, função cardíaca e deposição de ácidos graxos antes e após a cessação do tabagismo [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu/Universidade Estadual Paulista; 2019.

Apêndice 3. Quantificação da deposição de triglicerídeos no miocárdio nos grupos controle e tabagista**



** Batista ANR. Avaliação da deposição de gordura miocárdica em tabagistas por ressonância magnética cardíaca [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu/Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2017.

Apêndice 4. Regressão linear entre a carga tabágica e a deposição de triglicerídeos no miocárdio**

Em dissertação apresentada previamente, observamos na análise de regressão linear, que a carga tabágica apresentou ser associada com a deposição de triglicerídeos no miocárdio (coeficiente: 0,07; IC95%: 0,03 – 0,12; $p=0,002$; R^2 : 37%). Sem associação estatisticamente significativa com outras características, como sexo masculino (coeficiente: 4,04; IC95%: -6,27 – 14,4; $p=0,43$; R^2 : 3%) e idade (coeficiente: 0,79; IC95%: -0,33 – 1,92; $p=0,16$; R^2 : 4%) na deposição de triglicérides.

** Batista ANR. Avaliação da deposição de gordura miocárdica em tabagistas por ressonância magnética cardíaca [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu/Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2017.

Apêndice 5. **

Em dissertação apresentada previamente, observamos na análise de correlações que as variáveis de deposição de triglicérides foram associadas com algumas características de morfologia e função cardíaca de câmara E e D (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6. Correlação entre deposição de triglicerídeos e variáveis da ressonância magnética do VE para os grupos controle e tabagista (n=49)

	Variáveis	R	P
Deposição de Triglicérides	FE (%)	-0,008	0,95
	VDF (mL)	0,29	0,03
	VSF (mL)	0,28	0,04
	VE (mL)	0,25	0,07
	MVE (g)	0,29	0,03
	VED (mL/m ²)	0,31	0,02
	VES (mL/m ²)	0,27	0,05
	VEI (mL/m ²)	0,24	0,09
	MVEI (g/m ²)	0,31	0,02
	SI (mm)	0,03	0,82
	PPVE (mm)	0,10	0,49
	DDFVE (mm)	0,35	0,01
	DSFVE (mm)	0,19	0,18

Nota. Dados de correlação entre deposição de triglicerídeos e variáveis da ressonância magnética para VE foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. 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.

Tabela 7. Correlação entre deposição de triglicerídeos e variáveis da ressonância magnética do VD para os grupos controle e tabagista (n=49)

	Variáveis	R	P
Deposição de Triglicérides	FE (%)	-0,02	0,84
	VDF (mL)	0,46	0,0007
	VSF (mL)	0,42	0,002
	VE (mL/m ²)	0,44	0,001
	VED (mL/m ²)	0,03	0,80
	VES (mL/m ²)	0,44	0,001
	VEI (mL/m ²)	0,08	0,56
	Eixo maior (mm)	0,02	0,86
	Eixo menor (mm)	0,22	0,11
	AE (mm)	0,19	0,19
	RA (mm)	0,25	0,07
	Aorta ascendente (mm)	0,34	0,02
	Aorta descendente (mm)	0,20	0,16

Nota. Dados de correlação entre deposição de triglicerídeos e variáveis da ressonância magnética para VD foram realizadas através correlação de Pearson para dados com distribuição paramétrico ou Spearman para dados não paramétricos. 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.

** Batista ANR. Avaliação da deposição de gordura miocárdica em tabagistas por ressonância magnética cardíaca [dissertação]. Botucatu, SP: Faculdade de Medicina de Botucatu/Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2017.