

Alline Maria Rezende Beleigoli

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE PEPTÍDEO  
NATRIURÉTICO TIPO B E RELAÇÃO COM OBESIDADE  
MÓRBIDA E COMORBIDADES ASSOCIADAS**

Belo Horizonte

2010

Alline Maria Rezende Beleigoli

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE PEPTÍDEO  
NATRIURÉTICO TIPO B E RELAÇÃO COM OBESIDADE  
MÓRBIDA E COMORBIDADES ASSOCIADAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal de Minas Gerais como requisito  
parcial para a obtenção do título de Mestre

Área de Concentração: Ciências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Co-orientadora: Profa. Dra. Maria de Fátima Haueisen  
Sander Diniz

Belo Horizonte  
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Professor Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Pró-reitor: Professor Jaime Arturo Ramirez

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Professor Francisco José Penna

COORDENADOR DO CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO

Coordenador: Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Representantes Docentes:

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Nilton Alves de Rezende

Profa. Suely Meireles Rezende

Profa. Valéria Azeredo Passos

Representante Discente:

Elizabete Rosária de Miranda

# **Avaliação dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético tipo B e relação com obesidade mórbida e comorbidades associadas**

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

## **Banca Examinadora:**

Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro- UFMG- Orientador

Dra. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz- UFMG- Co-orientadora

Dra. Valéria Maria Azeredo Passos- UFMG

Dr. Marcos Roberto de Souza- UFMG

Dra. Ana Lúcia Cândido- UFMG-Membro suplente

Ao André, meu companheiro, meu presente de Deus...

À minha mãe, Marli, pelo amor, dedicação e exemplo.

Ao meu pai, Edézio, pelo apoio e incentivo de sempre.

## AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, pelo apoio e estímulo constantes e pela passagem de sua valiosa experiência como pesquisador

À co-orientadora, Prof. Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz, pela atenção, amizade e orientação cuidadosa desde os tempos da Faculdade

Às Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes e Márcia de Melo Barbosa pelo interesse e apoio ao projeto e pela realização dos exames de ecocardiograma dos participantes

À aluna de Iniciação Científica, Stephanie Magalhães de Oliveira Fernandes, pelo trabalho dedicado na fase de recrutamento dos participantes e pela ajuda na organização do banco de dados

Ao Dr. André Queiroz de Andrade pelas sugestões valiosas e pelas dicas com programas de análise estatística e de referência bibliográfica

À Dra. Cláudia Maria Vieira pelo precioso apoio no recrutamento de participantes no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte

À Kátia Lage pela inestimável ajuda na organização dos aspectos práticos e “dolorosos” do projeto

À Mariana pelo cuidado com os pacientes durante a coleta de sangue e pelo processamento dos exames

À colega Milena Marcolino pela ajuda preciosa, durante a fase de coleta de BNP

Ao Dr. Reginaldo Valácio por despertar meu interesse por pesquisa clínica e Prática Baseada em Evidências

À Prof. Mery Natalie Silva Abreu pela ajuda com a análise estatística do artigo original

À Dra. Maria Marta Sarquis pelo esclarecimento de questões de Biologia Molecular e genética

À equipe do Grupo Multidisciplinar para Tratamento da Obesidade Mórbida do Hospital das Clínicas da UFMG pelo acolhimento

Aos funcionários do Hospital Borges da Costa e aos médicos residentes de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UFMG pela agradável convivência e ajuda durante a coleta de dados do ambulatório

Aos pacientes do Grupo Multidisciplinar para Tratamento da Obesidade Mórbida do Hospital das Clínicas da UFMG e da Santa Casa de Belo Horizonte pela confiança e participação no estudo

Aos colegas do Hospital Odilon Behrens pelo apoio e pelas “trocas de horário”

Às famílias Rezende Beleigoli e Queiroz de Andrade por serem a base de tudo....

*“A verdade é como a religião: ela tem apenas dois inimigos, o demasiado e o insuficiente”*

(Samuel Butler)

*“O primeiro passo na busca da verdade é a humildade. O segundo, a humildade. O terceiro, a humildade. E o último, a humildade. Naturalmente, isto não significa que a humildade seja a única virtude necessária para o encontro e gozo da verdade; mas se as demais virtudes não estiverem precedidas, acompanhadas e seguidas da humildade, a soberba abrirá caminho e destruirá suas boas intenções”*

(Santo Agostinho)



## RESUMO

A obesidade mórbida (OM) apresenta níveis de crescimento mais importantes que qualquer outra forma da doença e está fortemente associada a comorbidades cardiovasculares. A insuficiência cardíaca (IC) é causa de elevadas morbidade e mortalidade e seu diagnóstico constitui verdadeiro desafio nessa população, devido à inespecificidade do quadro clínico e às limitações dos métodos diagnósticos existentes. Nesse contexto, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) é potencialmente útil no diagnóstico de IC na OM.

De acordo com as regras do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, o presente estudo resultou em dois artigos. O primeiro é revisão publicada no periódico *Obesity Reviews*, em novembro de 2009. O segundo artigo descreve os resultados de estudo transversal, realizado de julho de 2008 a julho de 2009, com recrutamento consecutivo dos participantes no Grupo Multidisciplinar para Tratamento Cirúrgico da OM, no Hospital das Clínicas da UFMG e no ambulatório de obesidade do Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Belo Horizonte.

Revisão da literatura de língua inglesa mostrou que, além de ações hemodinâmicas, os peptídeos natriuréticos (PN) apresentam efeito lipolítico. Entre os 75 estudos selecionados, os que descreveram o comportamento dos PN em obesos, revelam, em sua maioria, níveis plasmáticos reduzidos em relação a indivíduos magros. Esse achado, aparentemente paradoxal, aponta para o papel dos PN na fisiopatologia da obesidade e de comorbidades, como hipertensão arterial e síndrome metabólica. Verificou-se grande heterogeneidade entre os estudos revisados, com diferenças importantes em relação à metodologia, seleção de pacientes e avaliação de obesidade e IC. Tais achados impossibilitam conclusões definitivas sobre o tema e indicam a necessidade de mais estudos na área.

No estudo transversal, oitenta e nove obesos classe III foram submetidos à avaliação clínica, laboratorial, eletro e ecocardiográfica e dosagem de BNP, conforme protocolos padronizados, com os objetivos de descrever o comportamento do BNP e investigar sua utilidade na predição de disfunção ventricular. O BNP apresentou desde níveis inferiores ao limite de detecção do método ( $< 5,0$  pg/mL) até  $151,0$  pg/mL. O BNP mostrou distribuição não-normal, com média de  $19,5 \pm 27,4$  pg / mL e mediana de  $9,5$  pg / mL. Trinta por cento dos participantes

apresentaram BNP abaixo do limite de detecção do método e seis por cento, níveis considerados diagnósticos de IC sistólica ( $\geq 100$  pg/mL). Apenas quatro por cento tiveram diagnóstico de IC sistólica por avaliação clínica e ecocardiográfica. Análise de regressão logística ordinal, mostrou que, entre todas as variáveis clínicas e/ou estatisticamente relevantes para entrada no modelo, apenas o volume do átrio esquerdo, marcador de disfunção diastólica, foi determinante dos valores de BNP ( $p=0,002$ ).

A partir dos resultados da revisão, conclui-se que os PN são agentes lipolíticos e seus níveis são diminuídos em obesos em relação a magros, refletindo a provável participação deles na fisiopatologia da obesidade. O estudo transversal mostra que obesos classe III apresentam níveis baixos de BNP, porém o peptídeo é útil na identificação de disfunção diastólica. Não foi possível estabelecer conclusões a respeito do comportamento do BNP em obesos mórbidos com disfunção sistólica.

**Descritores:** obesidade mórbida, peptídeo natriurético encefálico, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca diastólica, lipólise, tecido adiposo

## SUMMARY

Following obesity epidemics, severe obesity has been increasing more importantly than any other form of obesity. Hence, morbid conditions associated to severe obesity, such as heart failure (HF), have had an impressive increase, as well. Diagnosing HF may be challenging, due to unspecific symptoms and signs, and limitations of diagnostic methods. In this context, brain natriuretic peptide (BNP) is a potential tool for identifying HF in the morbid obese population.

Following the rules of the Adult Health Sciences Post-Graduation Program of the Medicine School of the Federal University of Minas Gerais, this study was composed by two phases. Each one resulted in a scientific article. The first one is a systematic review, published in *Obesity Reviews*, in November 2009. The second one is an original article, which displays the results of a cross-sectional study.

The systematic review included seventy-five and revealed that natriuretic peptides (NP) have metabolic effects as potent lipolytic agents, in addition to cardiovascular actions. Most of the reviewed articles showed lower NP levels among obese subjects in relation to lean ones. This apparently paradoxical finding points to the potential role of NP in the physiopathological mechanisms of obesity, and obesity associated hypertension and metabolic syndrome. A critical analysis of the selected studies was performed as well. It revealed important heterogeneity among the studies in relation to methodology, participant's selection criteria and criteria for diagnosing obesity and HF. Hence, definitive conclusions on NP behavior in obesity are not possible and we noticed the necessity for more studies on the subject.

The cross-sectional study recruited participants from two obesity clinics in Hospital das Clínicas da UFMG and Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa in Belo Horizonte, from July 2008 to July 2009. Its aim was to describe BNP behavior and investigate its utility in predicting ventricular dysfunction in class III obese patients. Clinical, laboratorial, electro and echocardiographic evaluation and BNP measures were performed in eighty-nine participants. BNP values varied from undetectable by the test ( $< 5.0$  pg/mL) to 151.0 pg/mL. Thirty percent of

the patients had values below 5.0 pg/mL and only six percent had values on the habitual range considered to diagnose heart failure ( $\geq 100$  pg/mL). Multivariate ordinal logistic regression analysis verified that left atrial volume (LAV) was the only determinant of BNP levels among all the clinical, laboratorial and echocardiographic data considered relevant to enter the model ( $p=0.002$ ). LAV is a marker of sustained left ventricular filling pressures and chronic diastolic dysfunction.

Based on the systematic review results, it is possible to conclude that NP have important metabolic action as potent lipolytic agents. BNP levels are reduced in the obese subjects in relation to the lean ones. It probably has a role in obesity pathophysiology. The second article showed low BNP levels, but the peptide was still able to identify diastolic dysfunction in severe obesity. It was not possible to determine the role of BNP in predicting systolic dysfunction in class III obese patients.

**Key-words:** morbid obesity, brain natriuretic peptide, heart failure, diastolic heart failure, lipolysis, adipose tissue

## SUMÁRIO

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologia da Obesidade Mórbida.....	1
1.2 Morbidade, Mortalidade e Impacto Econômico da Obesidade Mórbida.....	2
1.3 Obesidade e Cardiopatia.....	5
1.4 Efeitos Metabólicos dos Peptídeos Natriuréticos.....	10
1.5 Referências Bibliográficas.....	11
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
2.1 Objetivos do Artigo I.....	15
2.1 Objetivos do Artigo II.....	15
<b>3 ARTIGOS.....</b>	<b>16</b>
3.1 Artigo I.....	16
3.2 Artigo II.....	35
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>51</b>
<b>5 APÊNDICES.....</b>	<b>53</b>
APÊNDICE A – Versão em Inglês do Artigo II.....	53
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	71
APÊNDICE C– Protocolo de avaliação clínica e laboratorial.....	74
APÊNDICE D – Protocolo de avaliação ecocardiográfica.....	81
<b>6 ANEXOS.....</b>	<b>82</b>
ANEXO A– Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.....	82
ANEXO B– Aprovação do projeto no Comitê de Ética e Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.....	83

# 1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

## 1.1 Epidemiologia da Obesidade Mórbida

Estudos epidemiológicos mostram aumento do número de obesos ( $IMC \geq 30$   $kg/m^2$ ) em países desenvolvidos e, em especial, dos obesos classe III ( $IMC \geq 40$   $kg/m^2$ ). O *Behavioral Risk Factor Surveillance System*, estudo seccional realizado por telefone, nos Estados Unidos, entre 1986 e 2000, mostrou que a prevalência de obesidade dobrou nesse período, passando de um em dez para um em cinco habitantes. Em relação à obesidade classe III, o incremento relativo foi maior do que para qualquer outra faixa de IMC: a prevalência aumentou de 0,78% para 2,2%, entre 1990 e 2000. Dentro desta classe, a prevalência de IMC maior ou igual a 50 apresentou aumento de cinco vezes, no período de 1986-2000: 1/2000 para 1/400. A cada ano, a prevalência de obesidade mórbida foi maior nas mulheres, especialmente nas de raça negra, nos adultos de menor estatura e de baixo nível socioeconômico e na faixa etária de 18-29 anos, provavelmente refletindo o aumento do número de obesos na infância [1, 2]. A tendência a aumentos desproporcionais do número de obesos em categorias extremas de pesos é confirmada por avaliação do IMC auto-relatado, entre os anos 2000-2005, nos Estados Unidos. A prevalência de obesidade aumentou em 24% nesse período, enquanto o número de indivíduos com IMC maior ou igual a 40 e maior ou igual a 50 apresentou incremento de 50% e 75%, respectivamente [3].

No Brasil, essa tendência também se verifica. A prevalência de obesidade em adultos com 20 anos ou mais era de 11,1%, segundo inquérito populacional realizado em 2002-2003, sendo cerca de 8,9% no sexo masculino e 13,1% no feminino. Em relação ao período de 1974-1975, isso representou aumento de, aproximadamente, três vezes no número de obesos entre os homens (2,8% para 8,9%) e de 1,6 vezes entre as mulheres adultas (7,8% para 12,7%) [4]. Análise dos dados de três estudos de base populacional mostrou que a prevalência de obesidade mórbida apresentou um crescimento de 255%, passando de 0,18% (em 1974-1975) para 0,33% (em 1989) e 0,64% (em 2002-2003) da população adulta brasileira. As mulheres constituem a maioria dos obesos classe III, entretanto o aumento mais importante da prevalência ocorreu no sexo masculino: 700 vezes em 2003 em relação a 1974 [5]. Pesquisa da Sociedade Brasileira

de Cirurgia Bariátrica e Metabólica nas cinco regiões brasileiras revelou que, em 2007, a prevalência de obesos mórbidos no Brasil, era de 4% entre as mulheres e 2% entre os homens com idade maior que 18 anos [6].

## **1.2 Morbidade, Mortalidade e Impacto Econômico da Obesidade Mórbida**

O excesso de peso está associado a aumento de incidência de doenças cardio e cerebrovasculares, apneia do sono, diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, osteoartrite, alguns tipos de câncer e doenças da vesícula biliar. De acordo com inquérito populacional realizado nos Estados Unidos entre 1988 e 1994, o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), o número de comorbidades aumenta proporcionalmente ao aumento do IMC. Dessa forma, em obesos graves, o impacto do excesso de peso é mais elevado, dado à probabilidade de desenvolvimento de duas ou três comorbidades ser maior do que em qualquer outra classe de obesidade. Em mulheres com obesidade mórbida a prevalência de diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e doença coronariana, foi de, respectivamente, 19,89; 63,16; 36,39 e 19,22%. O impacto da obesidade classe III no risco de comorbidades é mais importante em mulheres (exceto para diabetes *mellitus*) e para ambos os sexos em idade inferior a 55 anos [7]. Coorte brasileira de 193 obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica, sendo cerca de 60% com  $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$ , mostrou prevalência de 63,2% de hipertensão arterial, 23,8% de diabetes *mellitus* tipo 2 e 45% de hipercolesterolemia [8].

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hipertensão é mais prevalente em indivíduos obesos e que a pressão arterial está positivamente correlacionada ao peso corporal. A maioria dos pacientes hipertensos apresenta sobrepeso. Ganho de 10 kg no peso corporal está associado a incremento de cerca de 3,0 mmHg na pressão sistólica e 2,3 mmHg na pressão diastólica. Esse aumento é ainda maior se a obesidade tem distribuição abdominal [7, 9, 10]. Aumento do volume intravascular e do débito cardíaco, sobrecarga de sal, resistência à insulina, aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e hiperleptinemia são fatores implicados nesta forte associação [11, 12]. Disfunção endotelial, estímulo simpático aumentado, apneia do sono e liberação de citocinas pelos adipócitos (interleucina 6-IL-6,

fator de necrose tumoral –TNF) são mecanismos de aumento da resistência vascular periférica que levam à hipertensão arterial nos obesos [13].

Há elevada prevalência de dislipidemia, especialmente hipertrigliceridemia. A presença de partículas pequenas e densas de LDL, resultantes da degradação do VLDL pela lipase hepática, está aumentada em obesos. O acúmulo dessas lipoproteínas, após oxidação nos receptores *scavengers* dos macrófagos, facilita o influxo à parede vascular, levando à formação de *foam-cells* e inflamação local. O HDL, importante fator de remoção de colesterol da parede dos vasos, está diminuído em obesos[14].

O risco de desenvolvimento de diabetes aumenta substancialmente com o ganho de peso. Isso acontece mesmo com pequenos ganhos de peso a partir dos 18 anos de idade. A adiposidade visceral aumenta o risco de hiperinsulinemia e intolerância à glicose em qualquer faixa de IMC [15]. A epidemia de obesidade das últimas décadas foi acompanhada de aumento de 25% na prevalência de diabetes tipo 2 e a resistência insulínica parece mediar esse fenômeno. O tecido adiposo libera níveis elevados de ácidos graxos não-esterificados, glicerol, hormônios e citocinas próinflamatórias que estão envolvidos no desenvolvimento de resistência insulínica. Esse fenômeno associado à disfunção das células beta do pâncreas resulta em diabetes tipo 2 [16].

Resistência insulínica aumentada, verificada através do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), mostrou forte associação com IMC e componentes da síndrome metabólica (hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, hiperglicemia e baixos níveis de HDL), em obesos classe III. O acompanhamento desses pacientes após realização de procedimentos bariátricos mostrou melhora da resistência insulínica precocemente no período pós-operatório, o que foi atribuído à redução importante do aporte calórico nessa fase. Em longo prazo essa tendência também se manteve, o que parece estar relacionado à própria perda de peso [17].

A relação entre IMC e apneia do sono é bem descrita, estando o aumento de 10% do peso corporal em 04 anos associado a risco seis vezes maior de apneia obstrutiva do sono [18]. Em relação aos obesos graves, o *Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery-1* (LABS-1), estudo que envolveu dez centros nos Estados Unidos e selecionou 2259 obesos mórbidos sem história prévia de operação bariátrica, mostrou prevalência de apneia do sono de cerca de 48%. Mesmo considerando apenas a classe III de obesidade, o risco de apresentar a comorbidade foi significativamente maior de acordo com o estrato do IMC [19]. A apneia do sono está associada à uma série de anormalidades neuro-humorais, vasculares e inflamatórias. Estímulo simpático em



níveis elevados aos vasos periféricos mesmo durante períodos em que não há hipoxemia, justificam a presença de frequência cardíaca e variabilidade pressórica mais altas e redução da variabilidade da frequência cardíaca nesses pacientes, todas condições ligadas a aumento do risco cardiovascular. Hipóxia, hipercapnia e picos pressóricos estimulam a liberação de substâncias vasoativas que levam à disfunção endotelial. A liberação de radicais livres por esses mesmos estímulos induz isquemia da parede vascular e, conseqüentemente, aumento do risco de aterosclerose. Os elevados níveis de interleucina 6, TNF-alfa e proteína C reativa encontrados nos pacientes com apneia resultam de hipoxemia e privação do sono e contribuem para a disfunção endotelial, através da inibição da atividade da óxido nítrico sintase e aumento da expressão de moléculas de adesão, ou seja, a primeira fase da aterogênese. Níveis mais elevados de leptina e resistência insulínica também são altamente prevalentes nesses pacientes. Todos esses fatores contribuem para o desenvolvimento de hipertensão arterial, doença cardíaca isquêmica, arritmias e, eventualmente, insuficiência cardíaca [20].

O desenvolvimento de arritmias está positivamente correlacionado à obesidade independente da presença de doença cardíaca estrutural. Existe correlação positiva entre intervalo QT corrigido e IMC. A obesidade está associada às anormalidades no balanço simpátovagal, o que leva a aumento da frequência cardíaca e redução da variabilidade da frequência cardíaca, conhecidos fatores de aumento do risco cardiovascular [12]. O aumento da prevalência de fibrilação atrial (FA) acompanha o aumento da obesidade. O ganho de peso e a obesidade são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de FA [21] e para a conversão de FA paroxística em FA permanente [22]. Tais achados são provavelmente mediados pelo aumento do átrio esquerdo associado à obesidade.

Conseqüentemente à elevada morbidade, a obesidade grave leva à redução média de oito a dez anos de vida. A mortalidade por causas vasculares é cinco vezes maior em homens e duas vezes maior em mulheres com IMC entre 35–50 kg/m<sup>2</sup> em relação aos indivíduos com IMC entre 22,5–25 kg/m<sup>2</sup>[23]. A análise dos dados de cinco coortes prospectivas (*Alameda Community Health Study, Framingham Heart Study, Tecumseh Community Health Study, American Cancer Society Cancer Prevention Study I e NHANES I Epidemiologic Follow-up Study*) e de estatísticas nacionais de 1991 nos Estados Unidos revelou que o número de mortes atribuível à obesidade foi de 280.184 por ano, após ajuste para sexo, idade e tabagismo. Após ajuste para a presença de doenças crônicas, essa estimativa aumentou para 374.239 mortes/ano [24]. Análise da coorte de Renfrew–Paisley mostrou que a obesidade é fator de risco independente para

hospitalização e morte por qualquer causa cardiovascular em homens (RR1,21; IC95%1,08–1,36) e mulheres (RR1,22; IC95%1,10–1,36). Além disso, a proporção de mortes por causa cardiovascular foi significativamente maior entre os obesos do que entre indivíduos com IMC normal [10].

O impacto econômico resultante da elevada morbidade e mortalidade atribuídas à obesidade é estimado em 117 bilhões de dólares ao ano, nos Estados Unidos, em gastos diretos e indiretos (absenteísmo do trabalho e perda de produtividade por doença ou morte precoce). Este valor, no entanto, é considerado subestimado, uma vez que não considera gastos associados a sobrepeso nem a comprometimento funcional pela obesidade, à apneia do sono e às complicações da gravidez. Estimativa conservadora de Thompson et al. mostra que os custos de saúde ligados à obesidade são comparáveis aos relacionados ao tabagismo [25]. Outro aspecto econômico a ser considerado é o da reorganização dos serviços de saúde para adaptação da parcela cada vez maior de obesos graves. O investimento em equipamentos de saúde apropriados a esses pacientes é necessário e traz à tona a discussão sobre quem terá responsabilidade por esses gastos potencialmente elevados [2]. Adultos com obesidade grave apresentam gasto em saúde 81,0% superior a indivíduos magros da mesma faixa etária. Dados americanos mostram que, apesar de constituírem cerca de 3% da população, esses pacientes são responsáveis por cerca de 21,0% dos gastos com saúde em geral [26].

### **1.3 Obesidade e Cardiopatia**

Vários estudos de base populacional demonstram que a obesidade é fator de risco independente para insuficiência cardíaca. O risco de desenvolvimento de insuficiência cardíaca na coorte de Framingham atribuível à obesidade foi de 13,9 % para mulheres e 10,9 % em homens. O grupo com  $IMC \geq 30$  apresentou risco relativo de aproximadamente dois em relação ao grupo com IMC normal para desenvolvimento de insuficiência cardíaca. O impacto da obesidade foi maior em eventos relacionados à insuficiência cardíaca do que em qualquer outro evento cardiovascular, incluindo os coronarianos. Além disso, o risco de internação ou morte por insuficiência cardíaca foi sete vezes maior em obesos que em indivíduos com peso normal [10]. Em obesos classe III, após ajuste para idade, colesterol total, tabagismo, consumo de álcool, presença de doença valvar, hipertensão, diabetes, hipertrofia ventricular esquerda e infarto do

miocárdio, o risco de insuficiência cardíaca foi 2,5 a 12,4 vezes maior que em indivíduos magros [27].

A associação entre cardiopatia e obesidade pode ser explicada por comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, apneia do sono e doença coronariana. A obesidade precipita a coexistência desses fatores de risco que levam a alterações adaptativas do miocárdio e das coronárias. Além disso, o aparecimento desses fatores de risco acontece em idade mais jovem do que em indivíduos magros [14].

No entanto, uma série de alterações cardíacas são observadas em indivíduos obesos na ausência de comorbidades. A existência de miocardiopatia relacionada à obesidade, independente de outros fatores de risco, é sugerida por estudos anatomopatológicos [28] e por alterações ecocardiográficas subclínicas em pacientes obesos sem fatores de risco. Obesos mórbidos sem outra causa aparente de disfunção cardíaca apresentam, à avaliação ecocardiográfica, alterações estruturais e funcionais subclínicas [29-31]. Contratilidade intrínseca alterada e reflectividade miocárdica aumentada, indicando fibrose miocárdica, sinais de remodelamento concêntrico do ventrículo esquerdo (VE), relaxamento alterado e disfunção diastólica estão entre as alterações mais comumente correlacionadas ao grau de obesidade [29-32].

Estudo com obesos jovens mostrou relação entre disfunção diastólica com o grau de obesidade mais forte do que com pressão arterial e independente de fatores hemodinâmicos [33]. A maioria dos estudos com obesos mostram fração de ejeção do VE aumentada em relação a não-obesos e disfunção diastólica [29-32, 34]. Também alterações hemodinâmicas, como redução da performance cardíaca, apesar de aumento do débito cardíaco, têm sido descritos em pacientes obesos sem cardiopatia clinicamente evidente: o consumo de oxigênio, o débito cardíaco e o volume de ejeção são elevados e a resistência vascular periférica é reduzida nesses pacientes[35]. Tais achados parecem estar relacionados à ocorrência de alterações adaptativas secundárias às sobrecargas pressóricas e volumétricas a que os obesos estão submetidos. A sobrecarga pressórica, associada a aumento da viscosidade sanguínea e independente da presença de hipertensão arterial, leva à hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. Volume plasmático e débito cardíaco elevados geram dilatação ventricular e um padrão excêntrico de hipertrofia ventricular esquerda nesses pacientes. Com a continuidade das

sobrecargas de volume e pressão, ocorrem aumento de volume do ventrículo esquerdo e disfunções diastólica e sistólica progressivas. Os efeitos da obesidade são descritos também sobre o ventrículo direito. Disfunção sistólica [36] e diastólica [36, 37] desse ventrículo têm sido relacionadas ao grau de obesidade.

Fatores metabólicos e inflamatórios, ainda não completamente elucidados, também estão implicados na fisiopatologia da cardiomiopatia relacionada à obesidade:

#### a. Lipotoxicidade

Sob condições normais, o coração utiliza ácidos graxos como principal substrato energético, mas não tem capacidade de armazená-los. O acúmulo de triglicérides e outros lípidos dentro e ao redor dos cardiomiócitos pode levar à apoptose dessas células. Tal fenômeno é conhecido como lipotoxicidade e pode resultar da captação aumentada de ácidos graxos e/ou de alterações na oxidação dessas substâncias [38].

Modelos animais de descompasso (*mismatch*) entre captação e utilização de ácidos graxos por cardiomiócitos reforçam a hipótese de lipotoxicidade como mecanismo de disfunção cardíaca em obesos. Acúmulo importante de triglicérides e fosfolípidos nos cardiomiócitos, hipertrofia miocárdica e disfunção sistólica foram observados em ratos com superexpressão transgênica da acil-CoenzimaA sintetase-1, enzima que cataliza a esterificação de ácidos graxos de cadeia longa [39]. Acúmulo intracelular de lípidos e disfunção diastólica foram observados em modelos com superexpressão de proteínas de transporte (captação) de ácidos graxos [40] e também em modelos de obesidade homocigotos para deficiência de leptina [41, 42]. Em humanos com insuficiência cardíaca não-isquêmica, houve tendência a maior acúmulo de lípidos nos miocardiócitos de obesos em relação a não-obesos [38].

Os receptores nucleares (*peroxisome proliferator-activated receptor-PPAR*) alfa e gama apresentam importante papel na regulação da captação e oxidação de ácidos graxos e, conseqüentemente, no controle da adaptação miocárdica a ambiente rico em ácidos graxos livres. No entanto, sua superexpressão em determinadas condições pode levar à adaptação cardíaca e lipotoxicidade. Dieta rica em ácidos graxos saturados de cadeia longa em ratos com superexpressão do PPAR alfa em cardiomiócitos levou à lipotoxicidade e alterações miocárdicas semelhantes à da miocardiopatia diabética em ratos obesos [43]. Cardiomiopatia dilatada associada a aumento dos estoques de lípidos e glicogênio resultou da superexpressão do PPAR gama [40].

## b. Resistência insulínica

Em estudo populacional prospectivo realizado na Suécia para investigação de fatores de risco metabólicos para doenças cardiovasculares, obesidade e resistência insulínica foram identificados como preditores de insuficiência cardíaca. A resistência insulínica mostrou-se como fator de risco independente de diabetes e obesidade, enquanto a obesidade, após ajuste para resistência insulínica, não se mostrou significativa como preditora de disfunção cardíaca [44]. Isso sugere que a resistência insulínica é um dos mediadores fisiopatológicos entre insuficiência cardíaca e obesidade. As explicações possíveis para essa associação envolvem:

- a. Formação de produtos finais de glicosilação levando a aumento do conteúdo de colágeno e redução da complacência do miocárdio.
- b. Ação anabólica da insulina no miocárdio, levando a aumento da massa cardíaca e redução do débito cardíaco.
- c. Retenção de sódio e ativação do sistema nervoso simpático pela hiperinsulinemia.
- d. Resposta pressórica à angiotensina II aumentada pela resistência insulínica, acentuando os efeitos de hipertrofia celular e produção de colágeno por essa substância.

O papel da resistência insulínica como um dos mecanismos que levam ao desenvolvimento de hipertrofia miocárdica vem sendo inferido através de observações de aumento massa do ventrículo em condições, além da obesidade, que cursam com hiperinsulinemia, como acromegalia, hipotireoidismo e leprechaunismo. Além disso, a associação entre resistência insulínica e condições com alta prevalência de hipertrofia miocárdica, como hipertensão arterial e doença coronariana isquêmica, ajudam a reforçar a hipótese de que hiperinsulinemia, hiperglicemia e resistência insulínica são mediadores do aumento da massa ventricular.

Entretanto, há resultados inconsistentes em relação ao papel da resistência insulínica como fator associado à hipertrofia ventricular independente da obesidade e hipertensão arterial. Em obesos graves, sem outros fatores de risco para IC, foi demonstrada relação entre o índice HOMA de resistência insulínica e alterações do miocárdio do VE [29]. Por outro lado, em análise da relação entre resistência insulínica e massa do VE, espessura do VE e tamanho do átrio esquerdo em indivíduos sem diabetes, insuficiência cardíaca e doença coronariana da coorte de Framingham, o HOMA-IR teve correlação independente apenas com esta última medida

ecocardiográfica [45]. A resistência insulínica medida pela técnica do *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico não se correlacionou com a massa do VE em pacientes não-diabéticos [46]. Em idosos, a síndrome de resistência insulínica foi relacionada à espessura da parede do VE, mas não à hipertrofia ventricular esquerda [47].

#### c.Estado inflamatório associado à obesidade

No estudo *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) a associação entre obesidade e insuficiência cardíaca tornou-se não significativa após ajuste para níveis de interleucina-6 e proteína C reativa, sugerindo que há relação entre inflamação sistêmica e IC e também que a inflamação pode ser um mecanismo importante na fisiopatologia da disfunção ventricular em obesos [48].

As adipocinas contribuem para a fisiopatologia de comorbidades relacionadas à obesidade, através da modulação de processos metabólicos e inflamatórios. Leptina, TNF alfa, inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, interleucina 1 beta, IL-6 e interleucina 8 aumentam na obesidade e atuam de forma pró-inflamatória. A desregulação das adipocinas provavelmente atua na adaptação do miocárdio a ambientes de alta gordura. Sob circunstâncias normais, o tecido adiposo branco protege os órgãos da sobrecarga lipídica, através do armazenamento de ácidos graxos não-esterificados sob a forma de triglicérides e também através dos efeitos centrais e periféricos da leptina. O estado de resistência à leptina associado à obesidade pode promover lipotoxicidade.

Por outro lado, os níveis de adiponectina estão significativamente reduzidos em pacientes obesos comparado a não-obesos. Estudos experimentais mostram que a adiponectina tem efeitos benéficos sobre o metabolismo da glicose, resistência insulínica, aterosclerose, angiogênese, função endotelial e hipertrofia cardíaca. Baixos níveis de adiponectina na obesidade podem afetar o metabolismo cardíaco, através do aumento da resistência insulínica. Este é o mecanismo proposto para a associação entre concentrações plasmáticas baixas e doença coronariana, independente da idade e do grau de obesidade. No entanto, nem todos os estudos mostram associação entre adiponectina e doença cardiovascular, o que pode estar relacionado ao fator de confusão introduzido pela redução da depuração de adiponectina em pacientes com disfunção renal associada à cardiopatia [49].

## 1.4 Efeitos Metabólicos dos Peptídeos Natriuréticos

Os peptídeos natriuréticos constituem uma família de polipeptídeos conhecidos por exercerem importante papel na regulação hemodinâmica, através de estímulo à diurese, natriurese, vasodilatação, oposição ao sistema renina-angiotensina-aldosterona e inibição de hipertrofia ventricular e fibrose miocárdica. Os peptídeos natriuréticos atrial (ANP), tipo B (BNP) e tipo C (CNP) são os mais comumente estudados. O ANP é sintetizado e secretado principalmente pelo átrio. Já o BNP é liberado principalmente pelo tecido ventricular. Ambos os compostos podem ser sintetizados em ambas as câmaras em condições patológicas.

A recente demonstração da expressão gênica de receptores dos peptídeos natriuréticos no tecido adiposo sugere uma possível ação metabólica dos peptídeos. Crescente número de evidências [50-53] mostra que eles exercem efeito lipolítico que é específico do tecido adiposo de primatas [54]. Este efeito ocorre através de uma via de transdução de sinais distinta da via das catecolaminas, que era, até recentemente, reconhecida como a principal via da lipólise humana. A lipólise mediada por catecolaminas envolve a ativação de monofosfato cíclico de adenosina. Já os receptores A e B de peptídeos natriuréticos estão ligados a uma cascata dependente da sinalização do monofosfato cíclico de guanosina (GMP). A ligação do peptídeo natriurético a um receptor tipo A leva a aumento do GMP cíclico que, por sua vez, ativa a proteína quinase G. Essa proteína fosforila a lipase hormônio-sensível e a perilipina A, substância que induz alteração física da superfície de gotículas de gordura e facilita a ação da lipase hormônio-sensível [55].

Outros efeitos metabólicos dos peptídeos natriuréticos recentemente descritos são relacionados ao metabolismo prandial e à produção de adiponectina. Infusão de ANP em adultos jovens resultou em estímulo potente à oxidação de lípidos, principalmente no fígado, e aumento do gasto energético no período prandial [56]. Tsukamoto et al. observaram aumento da expressão de mRNA de adiponectina, após infusão de ANP, em culturas de células adiposas humanas. Clinicamente, o mesmo grupo documentou aumento dos níveis de adiponectina plasmática em grupo de pacientes portadores de insuficiência cardíaca que receberam infusão de ANP recombinante humano. Esse efeito foi mediado pelo GMP cíclico [57].

Implicação dos peptídeos natriuréticos no metabolismo também é vista na caquexia associada à insuficiência cardíaca. Pacientes com caquexia cardíaca apresentam níveis de BNP maiores que pacientes com insuficiência cardíaca e estado nutricional preservado [58]. Tal efeito pode ser mediado por ação lipolítica, aumento da secreção de adiponectina e também pela redução no esvaziamento gástrico e na absorção gastrointestinal pelos peptídeos natriuréticos [59]. Contudo, não se sabe se os níveis elevados de peptídeos natriuréticos em pacientes com caquexia estão relacionados à fisiopatologia da desnutrição de origem cardíaca ou são apenas marcadores do pior prognóstico desse grupo [60].

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH. Trends and Correlates of Class 3 Obesity in the United States From 1990 Through 2000. *JAMA*. 2002;288:1758-61.
- [2] Sturm R. Increases in Clinically Severe Obesity in the United States, 1986-2000. *Arch Intern Med*. 2003;163:2146-8.
- [3] Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005. *Pub Health*. 2007;121:492-6.
- [4] Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. In: IBGE IBDGeE-, ed. 2004.
- [5] Santos LMP, Oliveira IV, Peters LR, Conde WL. Trends in Morbid Obesity and in Bariatric Surgeries Covered by the Brazilian Public Health System[Epub ahead of print]. *Obes Surg*. 2008.
- [6] Toledo A. Pesquisa Obesidade 2007- Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica. [cited; Available from: [www.sbcm.org.br/asbcm\\_pesquisa\\_obesidade\\_2007.php](http://www.sbcm.org.br/asbcm_pesquisa_obesidade_2007.php)
- [7] Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA*. 1999;282:1523-9.
- [8] Diniz M, Passos V, Barreto S, Diniz M, Linares D, Mendes L. Perfil de pacientes obesos classe III do Sistema Público de Saúde submetidos à gastroplastia em "Y de Roux", no Hospital das Clínicas da UFMG: altas prevalências de superobesidade, comorbidades e mortalidade hospitalar. *Rev Med de Minas Gerais*. 2008;18(3):183-90.
- [9] Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk The Framingham Experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-72.
- [10] Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJV. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew–Paisley study). *Eur Heart J*. 2006 27:96-106.
- [11] Coatmellec-Taglioni G, Ribière C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:305-8.
- [12] Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and Cardiovascular Disease Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1925-32.
- [13] Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and Cardiovascular Disease Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:968-76.



- [14] Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. *Int J Obes*. 2002;26(Suppl 4):S15-S20.
- [15] Overweight, Obesity, and Health Risk. *Arch Intern Med*. 2000 2000;160:898-904.
- [16] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444:840-6.
- [17] Lee W-J, Lee Y-C, Ser K-H, Chen J-C, Chen SC. Improvement of Insulin Resistance After Obesity Surgery: A Comparison of Gastric Banding and Bypass Procedures. *Obes Surg*. 2008;18:1119-25.
- [18] Wiernsperger N, Nivoit P, Bouskela E. Obstructive Sleep Apnea And Insulin Resistance: A Role For Microcirculation? *Clinics*. 2006;61(3):253-66.
- [19] Belle SH, Chapman W, Courcoulas AP, Flum DR, Gagner M, Inabnet WB, King WC. The Relationship of BMI with Demographic and Clinical Characteristics in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS). *Surg Obes Relat Dis* 2008. 2008;4(4):474-80.
- [20] Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA*. 2003;290:1906-14.
- [21] Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J*. 2009;30:1113-20.
- [22] Tsang TSM, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, Seward JB. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29:2227-33.
- [23] Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373:1083-96.
- [24] Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual Deaths Attributable to Obesity in the United States. *JAMA*. 1999;282(16):1530-8.
- [25] Stein CJ, Colditz GA. The Epidemic of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2522-5.
- [26] Hensrud DD, Klein S. Extreme Obesity: A New Medical Crisis in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10, suppl):S5-S10.
- [27] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB. Obesity and the Risk of Heart Failure. *NEJM*. 2002;347(5):305-13.
- [28] Kasper EK, Hruban RH, Baughman KL. Cardiomyopathy of obesity: A clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure 1992;70(9):921-4
- [29] Di Bello V, Santini F, Di Cori A, Pucci A, Palagi C, Delle Donne MG, Fierabracci P. Obesity Cardiomyopathy: Is It a Reality? An Ultrasonic Tissue Characterization Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19:1063-71.
- [30] Pascual M, Pascual DA, Soria F, Vicente T, Hernández AM, Tébar FJ, Valdés M. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89:1152-6.
- [31] Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of Left Ventricular Myocardial Characteristics Associated With Obesity. *Circulation*. 2004;110:3081-7.
- [32] Powell BD, Redfield MM, Bybee KA, Freeman WK, Rihal CS. Association of Obesity With Left Ventricular Remodeling and Diastolic Dysfunction in Patients Without Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2006;98:116 -20.
- [33] Grandi A, Zanzi P, Piantanida E, Gaudio G, Bertolini A, Guasti L, Venco A. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes*. 2000;24:954-8.
- [34] Iacobellis G, Ribaldo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecchi E, Di Mario U, Leonetti F. Influence of Excess Fat on Cardiac Morphology and Function: Study in Uncomplicated Obesity. *Obes Res*. 2002;10:767-73.
- [35] De Divitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and Cardiac Function. *Circulation*. 1981;64(3):477-82.

- [36] Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Hukins C, Jenkins C, Marwick TH. Association of Subclinical Right Ventricular Dysfunction With Obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(3):611–6.
- [37] Otto ME, Belohlavek M, Khandheria B, Gilman G, Svatikova A, Somers V. Comparison of Right and Left Ventricular Function in Obese and Nonobese Men. *Am J Cardiol*. 2004;93:1569-72.
- [38] Sharma S, Adroge JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, Noon GP. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700.
- [39] Chiu H-C, Kovacs A, Ford DA, Hsu F-F, Garcia R, Pilar H, Saffitz JE. A novel mouse model of lipotoxic cardiomyopathy. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;107:813–22.
- [40] Harmancey R, Wilson CR, Taegtmeier H. Adaptation and Maladaptation of the Heart in Obesity. *Hypertension*. 2008;52:181-7.
- [41] Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard MLS, Bartels ED, Goetze JP, Andersen CB, Nielsen LB. Cardiac Lipid Accumulation Associated with Diastolic Dysfunction in Obese Mice. *Endocrinology*. 2003;144(8):3483-90.
- [42] Zhou Y-T, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, Orzi L. Lipotoxic heart disease in obese rats: Implications for human obesity. *PNAS* 2000;97(4):1784-9.
- [43] Finck BN, Han X, Courtois M, Aimond F, Nerbonne JM, Kovacs A, Gross RW. A critical role for PPAR alpha-mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: Modulation by dietary fat content. *PNAS*. 2003;100(3):1226-31.
- [44] Ingelsson E, Sundström J, Ämlöv J, Zethelius B, Lind L. Insulin Resistance and Risk of Congestive Heart Failure. *JAMA*. 2005;294:334-41.
- [45] Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW. Impact of Glucose Intolerance and Insulin Resistance on Cardiac Structure and Function. Sex-Related Differences in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:448-54.
- [46] Galvan A, Galetta F, Natali A, Muscelli E, Sironi AM, Gini G, Camastra S. Insulin Resistance and Hyperinsulinemia. No Independent Relation to Left Ventricular Mass in Humans. *Circulation*. 2000;102:2233-8.
- [47] Sundström J, Lind L, Nystrom N, Zethelius B, Andre'n B, Hales CN, Lithell HO. Left Ventricular Concentric Remodeling Rather Than Left Ventricular Hypertrophy Is Related to the Insulin Resistance Syndrome in Elderly Men. *Circulation*. 2000;101:2595-600.
- [48] Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship With Obesity. The MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(18):1775–83.
- [49] Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin Actions in the Cardiovascular System. *Cardiovasc Res*. 2007;74(1):11-8.
- [50] Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *Faseb Journal*. 2000;14(10):1345-51.
- [51] Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Salvi F, Serenelli M, Spagnolo D, Cola G, Pupita M. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertens*. 1999;17(9):1301-5.
- [52] Galitzky J, Sengenès C, Thalamas C, Marques MA, Senard JM, Lafontan M, Berlan M. The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men. *J Lipid Res*. 2001;42(4):536-44.
- [53] Moro C, Crampes F, Sengenès C, De Glisezinski I, Galitzky J, Thalamas C, Lafontan M. Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J*. 2004 May;18(7):908-10.
- [54] Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Moulin A, Berlan M, Bouloumie A, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol Reg Int Comp Physiol*. 2002;283(1):R257-R65.

- [55] Sengenès C, Bouloumie A, Hauner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitzky J. Involvement of a cGMP-dependent Pathway in the Natriuretic Peptide-mediated Hormone-sensitive Lipase Phosphorylation in Human Adipocytes. *J Biol Chem*. 2003;278( 49):48617-26.
- [56] Birkenfeld AL, Budziarek P, Boschmann M, Moro C, Adams F, Franke G, Berlan M. Atrial Natriuretic Peptide Induces Postprandial Lipid Oxidation in Humans. *Diabetes*. 2008;57:3199-204.
- [57] Tsukamoto O, Fujita M, Kato M, Yamazaki S, Asano Y, Ogai A, Okazaki H. Natriuretic Peptides Enhance the Production of Adiponectin in Human Adipocytes and in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(22):2070–7.
- [58] McEntegart MB, Awede B, Petrie MC, Sattar N, Dunn FG, MacFarlane NG, McMurray JJV. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2007;28:829-35.
- [59] Addisu A, Gower Jr. WR, Landon CS, Dietz JR. B-Type Natriuretic Peptide Decreases Gastric Emptying and Absorption *Exp Biol Med*. 2008;233:475-82.
- [60] Kalra PR, Tigas S. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia. *Int J Cardiology*. 2002;85(1):125-32.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVOS DO ARTIGO I**

Revisar as evidências da literatura referentes à associação entre peptídeos natriuréticos, obesidade e suas comorbidades.

Analisar sistemática e criticamente a metodologia dos artigos encontrados na revisão.

### **2.2 OBJETIVOS DO ARTIGO II**

Descrever o comportamento do BNP em população de obesos classe III, de origem ambulatorial.

Investigar a utilidade do BNP na predição de disfunção ventricular em população de obesos classe III.

### 3 ARTIGOS

#### 3.1 ARTIGO I:

Título: Peptídeos natriuréticos: ligação entre sistema cardiovascular e tecido adiposo na obesidade e condições associadas - revisão sistemática

Autores: Alline Maria Rezende Beleigoli, Maria de Fátima Haueisen Sander Diniz, Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Rua Rogério Fajardo, 180/401-Belo Horizonte,  
30310-450. MG, Brasil

E-mail: [beleigoli@yahoo.com](mailto:beleigoli@yahoo.com)

#### **Resumo**

*Objetivo:* O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre peptídeos natriuréticos, obesidade e comorbidades. *Métodos:* Foi realizada revisão sistemática da literatura de língua inglesa de 1996 a 2008, utilizando Pubmed / Medline e ISI Web of Knowledge. *Peptídeos natriuréticos, fator natriurético atrial, peptídeo natriurético cerebral, obesidade, índice de massa corporal, lipólise, e tecido adiposo* foram utilizados como descritores Mesh. Também foi executada busca manual das referências dos artigos originais selecionados. *Resultados:* Setenta e cinco estudos foram considerados elegíveis para inclusão na revisão. Os peptídeos natriuréticos são amplamente conhecidos por sua ação hemodinâmica. Recentemente, foi descrito efeito lipolítico desses peptídeos. Pacientes obesos, especialmente aqueles com hipertensão e fatores de risco metabólicos, têm níveis plasmáticos reduzidos de peptídeos natriuréticos. Permanece indefinido se esta alteração precede ou segue o desenvolvimento da obesidade e suas complicações. *Conclusões:* O efeito lipolítico de peptídeos natriuréticos indica que eles podem estar envolvidos na fisiopatologia da obesidade. Em geral, os estudos com pacientes obesos mostram redução paradoxal dos níveis de peptídeos natriuréticos. Entretanto, a seleção dos participantes e classificação

da obesidade e insuficiência cardíaca variam entre os estudos revisados, tornando a comparação pouco confiável.

Palavras-chave: *peptídeos natriuréticos, obesidade, tecido adiposo, lipólise*

## **Introdução**

Os peptídeos natriuréticos atrial e tipo B são sintetizados nas câmaras cardíacas e são amplamente conhecidos como reguladores da homeostase que se opõem à expansão do volume intravascular<sup>1</sup>. Assim, peptídeos natriuréticos integram o eixo neurohormonal de várias doenças, tais como insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e doenças renais. Recentemente tem sido demonstrada a presença de receptores de peptídeos natriuréticos no tecido adiposo<sup>2-5</sup> e foi descrita sua ação nos mecanismos de lipólise<sup>6-9</sup>.

Na prática clínica, os peptídeos natriuréticos são utilizados para diagnóstico diferencial de dispneia e no reconhecimento de disfunção ventricular esquerda<sup>10-13</sup>. São determinantes prognósticos na morbidade e mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca<sup>14-18</sup>. Como a avaliação da causa da dispneia em obesos é, frequentemente, um desafio, os peptídeos natriuréticos representam uma atraente ferramenta diagnóstica. Curiosamente, foi observado que pacientes obesos têm menores níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos do que os não-obesos<sup>19-23</sup>. Este achado é contra-intuitivo, já que a obesidade está associada à expansão de volume intravascular, sobrecarga de pressão e hipertensão arterial<sup>24-27</sup>, condições que levam ao aumento da síntese de peptídeos natriuréticos pelo miocárdio. Dessa forma, especula-se que a depuração aumentada pode compensar o aumento da síntese e explicar a redução dos níveis de peptídeos natriuréticos em pacientes obesos.

Pode-se especular que os baixos níveis de peptídeo natriurético podem levar à redução da lipólise e ganho excessivo de peso em obesos, podendo constituir uma das alterações biológicas que contribuem para o desenvolvimento da obesidade. Compreender o papel dos peptídeos natriuréticos pode permitir uma abordagem mais abrangente da obesidade. Este artigo visa a analisar criticamente as evidências relacionadas com a associação entre peptídeos natriuréticos, obesidade e suas co-morbidades.

## Métodos

Pubmed / Medline e no ISI Web of Knowledge foram usados para pesquisa na literatura de língua inglesa de 1996 a 2008. Os descritores incluídos foram: *peptídeos natriuréticos, fator natriurético atrial, peptídeo natriurético cerebral, obesidade, índice de massa corporal, lipólise e tecido adiposo*. A fim de explicar a relação potencial entre peptídeos natriuréticos e obesidade, foram considerados dados científicos gerados a partir de coorte transversal, coorte prospectiva e estudos experimentais. Também foram selecionados estudos experimentais, a fim de investigar possíveis mecanismos biológicos dessa associação. Posteriormente, foram selecionados artigos relevantes através da lista de referências dos artigos resultantes da busca.

Estudos que avaliaram diretamente o comportamento dos peptídeos natriuréticos em indivíduos obesos foram o principal alvo da revisão. Foram excluídos estudos que não abordavam a relação entre obesidade e peptídeos natriuréticos como desfecho primário. Cinquenta e dois estudos foram selecionados a partir da busca eletrônica e vinte e três a partir de busca manual em listas de referências (**Figura 1**).

## Resultados

Os peptídeos natriuréticos constituem uma família de polipeptídeos conhecidos por terem papel importante na regulação hemodinâmica. Os peptídeos natriuréticos atrial (ANP), tipo B (BNP) e tipo C (CNP) são os mais comumente estudados. Os peptídeos natriuréticos atrial e tipo B são liberados pelo miocárdio para controle da expansão de volume e/ou sobrecarga de pressão. O peptídeo natriurético atrial é sintetizado e secretado pelo átrio principalmente. Já o peptídeo natriurético tipo B é liberado principalmente pelo tecido ventricular. Ambos os compostos podem ser sintetizados em qualquer câmara cardíaca em condições patológicas. O estresse da parede ventricular inicia a síntese de pré-pró-peptídeo natriurético no miocárdio. Posteriormente, o peptídeo é clivado a pró-peptídeos natriuréticos e, em seguida, estes são clivados em peptídeos biologicamente ativos e inativos (fração amino-terminal do peptídeo natriurético)<sup>28, 29</sup>. Em seguida, os peptídeos biologicamente ativos são degradados na circulação pela neprilisina, uma metalopeptidase endotelial com zinco no seu sítio ativo, e por receptores de depuramento, localizados principalmente no tecido renal. As ações de peptídeos natriuréticos visam a reduzir a sobrecarga de volume no sistema

cardiovascular. Induzem vasodilatação, natriurese e diurese e opoem-se aos efeitos do sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>29</sup>. A intensidade do efeito dos peptídeos natriuréticos é dada pelo equilíbrio entre síntese e degradação.

Há três subtipos de receptores de peptídeo natriurético: A, B e C. Cada um reconhece com diferente afinidade os vários peptídeos natriuréticos. Expressão gênica dos receptores tem sido descrita no coração, rins, glândulas supra-renais, pulmões, timo, cérebro, trato gastrointestinal e na vasculatura sistêmica<sup>30</sup>. Os tipos A e B são transreceptores de membrana, membros da família da guanilato-ciclase. O receptor tipo A é o que tem maior afinidade pelos peptídeos natriuréticos atrial e tipo B. É encontrado nos rins e as glândulas supra-renais. Seu RNA mensageiro foi identificado no tecido adiposo subcutâneo e visceral<sup>3</sup>. O receptor tipo B tem maior afinidade pelo peptídeo natriurético C e os níveis de seu RNA mensageiro são mais abundantes no cérebro e em fibroblastos<sup>31, 32</sup>. O receptor tipo C não pertence à família dos receptores ligados à guanilato-ciclase. Ele promove depuração dos peptídeos natriuréticos da circulação, não apresenta atividade enzimática e pode-se ligar a todos os peptídeos natriuréticos. O RNA mensageiro do receptor tipo C foi identificado em vários tecidos, como rim e tecido adiposo<sup>2, 3, 33-35</sup>.

A recente demonstração da expressão gênica de receptores dos peptídeos natriuréticos no tecido adiposo sugere uma possível ação metabólica dos peptídeos. Crescente número de evidências<sup>6, 36-38</sup> mostra que eles exercem efeito lipolítico que é específico do tecido adiposo de primatas<sup>39</sup>. Este efeito ocorre através de uma via de transdução de sinais distinta da via das catecolaminas, que era, até recentemente, reconhecida como a principal via da lipólise humana. A lipólise mediada por catecolaminas envolve a ativação de monofosfato cíclico de adenosina (AMP). Já os receptores A e B de peptídeos natriuréticos estão ligados a uma cascata dependente da sinalização do monofosfato cíclico de guanosina (GMP). A ligação do peptídeo natriurético ao receptor tipo A leva a aumento do GMP cíclico que, por sua vez, ativa a proteína quinase G. Essa proteína fosforila a lipase hormônio-sensível e a perilipina A, substância que induz alteração física da superfície de gotículas de gordura e facilita a ação da lipase hormônio-sensível<sup>40</sup>. Os peptídeos natriuréticos apresentam efeito lipolítico semelhante, em intensidade, ao do isoproterenol, um agonista adrenérgico, sendo o peptídeo natriurético atrial mais potente agente lipolítico do que o peptídeo



natriurético tipo B<sup>6</sup>. Diferentemente da via das catecolaminas, os peptídeos natriuréticos não estão sujeitos à inibição pela insulina<sup>38</sup>. Isso ocorre porque a fosfodiesterase -3B não atua na via de lipólise dos peptídeos natriuréticos<sup>6</sup>. No tecido adiposo, a atividade dos peptídeos natriuréticos também não é regulada pela fosfodiesterase-5A ou por endopeptidases (neprilisina neutra), como ocorre nos rins e sistema cardiovascular<sup>41</sup>.

Em indivíduos magros e com sobrepeso, os peptídeos natriuréticos também desempenham papel na lipólise induzida por exercício físico. Durante o exercício, os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos aumentam<sup>42</sup>. Em homens obesos e com sobrepeso submetidos a exercício e bloqueio adrenérgico, os níveis plasmáticos de peptídeo natriurético atrial e a mobilização lipídica foram maiores do que nos pacientes magros<sup>43</sup>. Aumento na mobilização de lipídes durante exercício físico tem sido demonstrada e positivamente correlacionada com aumento nos níveis de peptídeo natriurético atrial<sup>7</sup>. Sob beta-bloqueio sistêmico e bloqueio alfa-adrenérgico local por microdiálise, o aumento de níveis plasmáticos de ANP durante o exercício foi ainda maior e a mobilização lipídica persistiu.

Ingestão calórica e peso corporal são moduladores importantes da atividade biológica dos peptídeos natriuréticos. O jejum induz diminuição dos níveis de RNA mensageiro para receptor de *clearance*, mas não do receptor tipo A, o que sugere regulação nutricional apenas dos receptores do tipo C<sup>44</sup>. Os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos atrial e tipo B foram menores em ratos obesos, após três semanas de dieta hipocalórica e ingestão de sódio constante. Isto foi acompanhado por diminuição significativa da pressão arterial sistólica<sup>45</sup>. Após a infusão de ANP, obesos hipertensos mostraram aumento da natriurese e da diurese, bem como redução da pressão arterial. Estes efeitos foram ainda mais significativos após restrição calórica e perda de peso<sup>36</sup>. Mulheres obesas submetidas à dieta de baixo teor calórico e perda de peso mostraram aumento das taxas de lipólise após infusão de peptídeo natriurético atrial<sup>46</sup>.

Estudos experimentais permitem especulação sobre ligação entre peptídeos natriuréticos, obesidade e suas comorbidades. A maioria dos estudos revisados demonstrou que os níveis plasmáticos de peptídeos natriuréticos são inversamente proporcionais ao índice de massa corporal (IMC) em diferentes condições clínicas, como insuficiência cardíaca (**Tabela 1**). Mesmo após ajuste para fatores que elevam os níveis de peptídeo natriurético, como sexo feminino, idade e insuficiência renal<sup>47</sup>, a

maioria dos estudos demonstrou que pacientes obesos apresentam aumento substancial da probabilidade de ter valores de peptídeos natriuréticos abaixo dos limites tradicionalmente utilizados para diagnóstico de insuficiência cardíaca. Assim, sugere-se que pontos de corte mais baixos são necessários para manter a utilidade do BNP no diagnóstico preciso da insuficiência cardíaca em pacientes obesos com dispneia aguda<sup>48</sup>. A validade prognóstica dos peptídeos natriuréticos em pacientes obesos também é objeto de discussão. Ferreira, AM *et al.* observaram que a fração aminoterminal do peptídeo natriurético tipo B prediz a capacidade de exercício em pacientes obesos com insuficiência cardíaca crônica, apesar dos baixos níveis plasmáticos encontrados nesta população<sup>49</sup>.

No entanto, comparações entre os estudos não permitem conclusões definitivas. Percebe-se que os objetivos dos estudos variaram muito: alguns foram desenhados para avaliar o desempenho dos peptídeos em pacientes com insuficiência cardíaca, enquanto outros tinham como objetivo descrever os níveis de peptídeos natriuréticos em pacientes obesos, independente da função cardíaca do paciente. Além disso, a classificação de obesidade e os métodos para a determinação do IMC também variaram muito. Os grupos de obesos são compostos por grande variedade de perfis de paciente: pacientes sem comorbidades junto a pacientes hipertensos ou cardiopatas. A maioria dos estudos revisados apresentava grupos mistos, com obesos e indivíduos magros, juntamente com indivíduos que apresentavam função ventricular anormal. Hipertensos e não hipertensos obesos não foram claramente separados também. Os critérios e métodos para diagnóstico de insuficiência cardíaca também foram muito heterogêneos, o que pode ter levado à interpretação incorreta dos níveis de peptídeo natriurético. Grande número de estudos adotou exclusivamente critérios clínicos para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. Vários estudos não aplicaram testes complementares para todos os pacientes. Isso pode ter causado erro de classificação da dispneia relacionada ao excesso de peso como insuficiência cardíaca, o que poderia explicar os baixos níveis de peptídeo natriurético observado em indivíduos obesos<sup>19, 23, 50-52</sup>. Por outro lado, a maioria dos estudos revisados não consideram a insuficiência cardíaca diastólica, que é muito freqüente nos obesos e leva a altos níveis de peptídeos natriuréticos na população magra. Além disso, todos os estudos que confirmaram a função sistólica pelo ecocardiograma, ressonância magnética, estudos nucleares ou ventriculografia, e que

não misturaram pacientes com e sem insuficiência cardíaca, demonstraram relação inversa entre peptídeos natriuréticos e índice de massa corporal<sup>21, 53-56</sup>.

O comportamento dos peptídeos natriuréticos em obesos graves é mais controverso. Obesos classe 3 (IMC  $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup>) apresentaram níveis significativamente mais elevados da fração aminoterminal do peptídeo natriurético tipo B<sup>57-59</sup> e peptídeo natriurético tipo B<sup>60</sup> do que pacientes magros e obesos classe 2 ( $35 \leq$  IMC  $< 40$  kg/m<sup>2</sup>). Essa diferença também pode estar relacionada ao subdiagnóstico de insuficiência cardíaca na população com obesidade grave, pois, na maioria desses estudos, o diagnóstico de insuficiência cardíaca foi baseado na história clínica, radiografia de tórax e eletrocardiograma. Prevalência significativamente maior de hipertensos nos grupos de obesos mórbidos também explica o achado de níveis mais altos de peptídeos natriuréticos nessa população.

A relação inversa entre os níveis de peptídeo natriurético e obesidade também tem sido demonstrada em obesos hipertensos. Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hipertensão é mais prevalente em indivíduos obesos, e que a pressão arterial está positivamente correlacionada ao peso corporal<sup>25-27</sup>. Sobrecarga de sal, resistência à insulina, aumento da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, e hiperleptinemia são fatores implicados nesta forte associação<sup>61</sup>. Níveis inapropriadamente baixos de peptídeo natriurético em obesos, bem como resposta natriurética inadequada têm sido demonstrados na obesidade experimental<sup>62</sup>. Notavelmente, a hipertensão está associada a elevados níveis plasmáticos do peptídeo natriurético em pacientes magros<sup>63</sup>, mas não nos obesos<sup>64</sup>. Mulheres obesas hipertensas apresentaram menores níveis de peptídeo natriurético tipo B do que obesos normotensos. Tanto hipertensos com sobrepeso quanto obesos apresentaram menores níveis de peptídeo natriurético quando comparados aos não hipertensos magros<sup>22</sup>. No entanto, estes resultados não são observados em todos os estudos envolvendo hipertensão e obesidade<sup>65</sup>. Grandi *et al.* descreveram níveis de peptídeo natriurético atrial e tipo B semelhantes em obesos hipertensos, obesos não hipertensos e magros hipertensos<sup>66</sup>. Da mesma forma, análise da coorte de Framingham Offspring, pressão arterial elevada foi o único componente da síndrome metabólica, que não foi associado a baixos níveis de peptídeo natriurético<sup>64</sup>.

Expressão diferenciada de receptores de peptídeos natriuréticos pode influenciar o desenvolvimento da hipertensão arterial em indivíduos obesos. Níveis plasmáticos de peptídeo atrial natriurético e de RNA mensageiro do receptor tipo A são significativamente mais baixos no tecido adiposo subcutâneo de obesos hipertensos em comparação a obesos normotensos. Em indivíduos não-obesos, níveis plasmáticos de peptídeo natriurético atrial são maiores nos hipertensos que em normotensos. A relação entre RNA mensageiro do receptor tipo A e do tipo C é significativamente menor nos obesos hipertensos do que em obesos normotensos<sup>2</sup>. Além de diferenças nos níveis de mRNA do receptor, vários estudos relatam redução da atividade biológica de peptídeos natriuréticos na hipertensão relacionada à obesidade. Seguindo a expansão volumétrica induzida por salina, obesos normotensos têm menor nível de resposta do peptídeo natriurético atrial do que indivíduos normotensos magros<sup>67</sup>.

A avaliação dos níveis de peptídeo natriurético também tem sido realizada em pacientes com condições metabólicas comumente associadas à obesidade. Ainda não se sabe se estes dados de pacientes com síndrome metabólica podem ser extrapolados para obesos com síndrome metabólica. Síndrome metabólica e obesidade exercem efeito aditivo na redução dos níveis de peptídeo natriurético, mas a maioria dos estudos não selecionou especificamente pacientes obesos. Em análise da coorte de Framingham Offspring, os pacientes diabéticos apresentaram níveis menores da fração aminoterminal de peptídeo natriurético atrial do que os não-diabéticos. Os efeitos do diabetes e da obesidade sobre os níveis do peptídeo foram aditivos<sup>22</sup>. Outra análise multivariada dos participantes sem insuficiência cardíaca da coorte de Framingham Offspring mostrou associação inversa entre síndrome metabólica e fração aminoterminal do peptídeo atrial natriurético e do peptídeo natriurético tipo B<sup>64</sup>. Circunferência abdominal aumentada, hipertrigliceridemia, redução de HDL e níveis elevados de glicemia em jejum foram associados a menores níveis de peptídeos natriuréticos, mesmo após ajuste para IMC. Relação inversa semelhante foi descrita entre fração aminoterminal do peptídeo natriurético tipo B, dislipidemia e hiperinsulinemia, após ajuste para idade e sexo<sup>63</sup>. Em mulheres obesas, relação inversa entre BNP e resistência insulínica foi observada somente no grupo de hipertensos<sup>65</sup>. Pacientes hipertensos com síndrome metabólica apresentaram níveis mais baixos de fração aminoterminal do peptídeo natriurético atrial, embora não tenha sido testado se essa relação inversa é independente do IMC. Pacientes com síndrome metabólica também apresentavam massa do ventrículo esquerdo

significativamente maior. Isso permite especular que baixos níveis de peptídeo natriurético participam dos mecanismos de associação entre hipertrofia ventricular esquerda e síndrome metabólica<sup>68</sup>. Níveis de peptídeo natriurético baixos também podem estar envolvidos na patogênese da resistência insulínica associada à obesidade. Moro *et al.* constataram que o ANP inibe a secreção de citocinas e adipocinas no tecido adiposo subcutâneo<sup>69</sup>. Essas substâncias estão implicadas no estado de inflamação crônica e resistência insulínica associados à obesidade<sup>70</sup>.

A maioria dos estudos revisados mostrou que os níveis de peptídeo natriurético foram menores em obesos quando comparados a não-obesos. No entanto, níveis elevados de peptídeo natriurético seriam esperados em indivíduos obesos, já que a obesidade está associada a aumento de volume intravascular, assim como à hipertrofia e disfunção ventricular<sup>24</sup>. É ainda indefinido se este comportamento paradoxal dos peptídeos natriuréticos precede ou segue o desenvolvimento de fatores de risco metabólicos. O fenômeno provavelmente não é secundário a fatores hemodinâmicos, uma vez que concentrações tanto de peptídeo natriurético tipo B quanto de seu precursor inativo são menores em pacientes obesos, apesar de pressão diastólica final do ventrículo esquerdo aumentada. O IMC determina níveis de peptídeo natriurético tipo B, independente do estresse parietal no ventrículo esquerdo no final da diástole, um dos principais determinantes hemodinâmicos<sup>71</sup>. Obesos apresentam menores níveis de peptídeo natriurético tipo B do que pacientes não-obesos, apesar de suas características hemodinâmicas medidas por ecocardiograma e cateterismo cardíaco não diferirem.

Degradação e diminuição da síntese são os dois mecanismos que potencialmente explicam este fenômeno paradoxal. Aumento da degradação pode ocorrer tanto através da ação da neprilisina quanto dos receptores tipo C. Embora neprilisina não desempenhe importante papel funcional na lipólise de humanos<sup>41</sup>, o aumento da expressão e / ou atividade desta enzima endotelial poderia contribuir para a redução dos níveis circulantes de peptídeos natriuréticos. Além disso, receptores de depuração são abundantes no tecido adiposo, o que pode explicar menores níveis de peptídeo natriurético na obesidade. Maior número desses receptores captura maior quantidade de peptídeos natriuréticos circulantes, impedindo sua ligação aos receptores biologicamente ativos<sup>28,29</sup>. No entanto, a redução dos níveis da fração aminoterminal dos peptídeos natriuréticos atrial<sup>22</sup> e tipo B<sup>20</sup> encontradas em pacientes obesos

contradiz essa idéia. Essas frações inativas não são degradadas por receptores do tipo C; conseqüentemente, seus níveis não são influenciados por aumento no número de receptores de *clearance* em tecido adiposo. A evidência de que a composição corporal também influencia os níveis de peptídeo natriurético em pacientes obesos também contesta esta hipótese. Massa magra, mas não massa gorda, foi inversamente relacionada aos níveis de peptídeo natriurético e sua fração aminoterminal<sup>20</sup>. A constatação de aumento dos níveis de peptídeo natriurético tipo B e seu precursor simultaneamente, após perda de peso induzida por cirurgia bariátrica, sugere que a obesidade suprime a produção do peptídeo. Da mesma forma, se os níveis mais baixos se devessem ao aumento da depuração, seria esperado apenas aumento do nível de peptídeo natriurético tipo B após perda de peso<sup>52</sup>. Essas observações levaram à hipótese de que a síntese de precursores do peptídeo natriurético em cardiomiócitos ou sua liberação pelas mesmas células é prejudicada na obesidade. Os esteróides sexuais podem mediar este processo, uma vez que determinam a composição corporal e os níveis de peptídeo natriurético. Foi demonstrado que a reposição de estrogênio aumenta a expressão gênica dos receptores de ANP e seu RNA mensageiro no miocárdio. Estrogênio reduz também a expressão do receptor tipo C no tecido adiposo mesentérico de ratas. Essas ações levam a aumento dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético atrial após tratamento com estrógeno<sup>72</sup>. Em humanos, efeito semelhante foi obtido por reposição hormonal em mulheres na pós-menopausa<sup>73</sup>. Mais estudos serão necessários para entender a importância relativa destes mecanismos na redução dos níveis de peptídeo natriurético nos obesos.

## **Conclusão**

Os peptídeos natriuréticos são potentes agentes lipolíticos. Achados experimentais permitem a especulação de que eles estão envolvidos na fisiopatologia da obesidade. Em geral, estudos com pacientes obesos mostram níveis paradoxalmente reduzidos de peptídeos natriuréticos. Isto ocorre especialmente em indivíduos com hipertensão e fatores de risco metabólicos. Contudo, à luz das evidências recentes, conclusões sobre o comportamento real destes peptídeos em pacientes obesos e sua relevância clínica são pouco confiáveis. Em primeiro lugar, ainda não há antagonistas do receptor do peptídeo natriurético para uso em estudos clínicos. Em segundo lugar, os modelos animais usados em pesquisas de obesidade não são adequados nesta área específica, uma vez

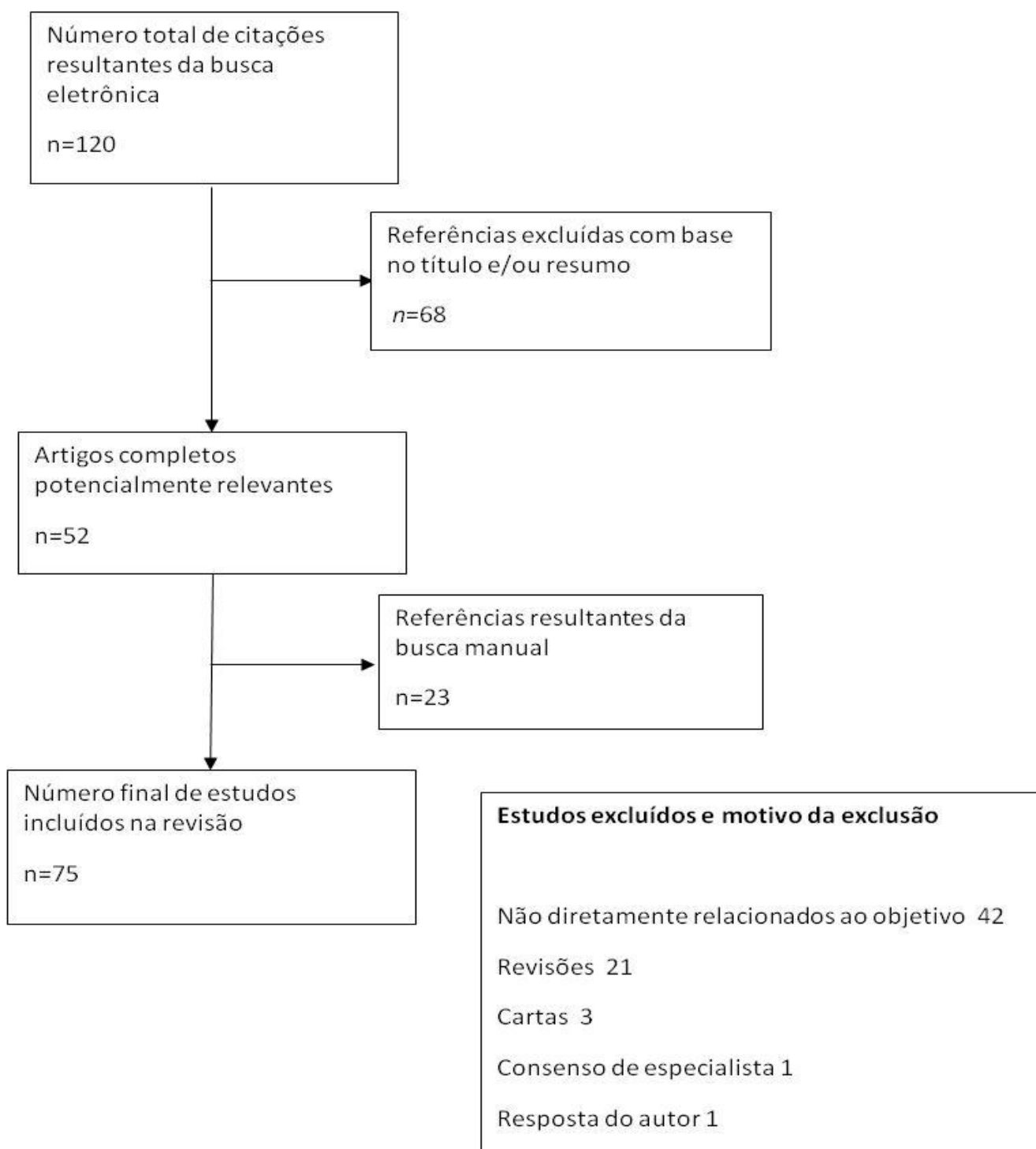
que a ação lipolítica de peptídeos natriuréticos é específica de primatas. Outro ponto importante é que estudos clínicos relacionados à obesidade e peptídeos natriuréticos são bastante heterogêneos. As principais razões para a dificuldade em comparar esses estudos são diferentes classificações de obesidade e disfunção cardíaca, bem como ausência de distinção entre magros e obesos com e sem insuficiência cardíaca e / ou hipertensão. Embora não exista evidência direta dos baixos níveis de peptídeo natriurético como causa de distúrbios metabólicos, o fenômeno parece ser uma alteração biológica importante na obesidade. O esclarecimento da associação entre o excesso de peso corporal e peptídeos natriuréticos poderia eventualmente permitir o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para a obesidade.

#### **Agradecimentos:**

Os autores gostariam de agradecer à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, Brasil e Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil, de apoio a este estudo.

#### **Declaração de conflito de interesses**

Os autores não apresentam conflitos de interesse



**Figura 1** Fluxograma do processo de seleção dos estudos para revisão sistemática



Referência	Obesidade / grupos de IMC	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Grupos em relação IC	Comorbidades em obesos	PN	Comportamento em obesos ou relação PN /IMC (p)
<b>Krauser, DG</b> <sup>51</sup>	Magros (81) Sobrepeso (59) Obesos (64)	Dispneia aguda	DI	Mistos	50%IC 69%HT*	BNP NT proBNP	Inverso p < 0,001
<b>Taylor, JA</b> <sup>71</sup>	Não Obesos (102) Obesos (101)	CC	MI, IR, PE, CT	Mistos	87% HT † 30% IC	BNP NT proBNP	Inverso p < 0,001
<b>Daniels, LB</b> <sup>50</sup>	Magros (526) Sobrepeso / Obesidade (595) Obesos Mórbitos (247)	Dispneia aguda DE	IR, MI, causa evidente de dispneia	Mistos	44,1% IC ? ? HT	BNP	Inverso p < 0,001
<b>Bayes-Genis, A</b> <sup>19</sup>	Magros(412) Sobrepeso (375) Obesos (316)	Dispneia aguda DE	_____	Mistos	62,7%HT 46,2% IC	NT proBNP	Baixos p < 0,001
<b>Dokainish, H</b> <sup>74</sup>	Não-Obesos (19) Obesos (18) Obesos Graves (35)	Dispneia CC	DV,ICP,AI, MI PH,DVD, ASO, IR	Mistos	88% HT 15%IC	BNP	Baixos p= 0,03
<b>Das, SR</b> <sup>20</sup>	Magros(613) Sobrepeso (874) Obesos (1220)	Dallas Heart Study com DEXA	DI, IR, IC	Mistos	44% HT 0,01% IC	BNP NT proBNP	Inverso p < 0,0001
<b>Wang, TJ</b> <sup>22</sup>	Magros(1033) Sobrepeso (1410) Obesos (946)	Sem IC	IR, IC, DI	Mistos	53%HT 6% IC	BNP NT proANP	Baixos p < 0,001
<b>McCord, J</b> <sup>23</sup>	Obesos (472) Não-Obesos (892)	Dispneia aguda DE	IR, SCA,trauma	Mistos	45% IC	BNP	Inverso p= 0,001
<b>Mehra, MR</b> <sup>53</sup>	Obesos (143) Não-Obesos(175)	IC	SCA, FA, ICP, MRS, IR	Todos IC	86% HT 100% IC	BNP	Baixos p= 0,0007
<b>Iwanaga, Y</b> <sup>56</sup>	Não-Obesos (174) Sobrepeso /Obesos (66) ¶	IC	RI, MI	Todos IC	83% HT 100% IC	BNP	Inverso p < 0,001

<b>Horwich, TB</b> <sup>21</sup>	Magros(131) Sobrepeso (99) Obesos (86)	IC	IR,SCA	Todos IC	74% HT\$ 100% IC	BNP	Baixos p= 0,002
<b>Rivera, M</b> <sup>54</sup>	Obesos (34) Não-Obesos (77)	IC	FA, SCA, IRLF	Todos IC	59% HT 100% IC	NT proBNP	Inverso P= 0,049
<b>Schou, M</b> <sup>75</sup>	** **	IC	_____	Todos IC	100% IC	NT proBNP	NS
<b>Fernandes, F</b> <sup>57</sup>	Magros(30) Obesos Graves (33)	sem IC	MI, DV	Sem IC	61% HT	NT proBNP BNP	Superior p=0,003 NS
<b>Kimmenade, Rv</b> <sup>52</sup>	Obesos Graves (22)	Antes e depois da CB	_____	Sem IC	18% HT	BNP NT proBNP	Inverso p <0,05 Inverso p<0,01
<b>Hermann-Arnhof, K</b> <sup>58</sup>	Não Obesos (96) Obesos Graves (61)	Obesos sem IC e não-obesos com IC	MI, AE, AI	Sem IC	? ? HT	NT proBNP	Superior p<0,01
<b>St. Peter, JV</b> <sup>60</sup>	Classe 1, 2, 3 Obesidade	Sem IC Clínica de Obesidade	IC, IR	Sem IC	42,4-63,4% HT	BNP NT proBNP	Inverso p=0,019
<b>Hanusch-Enserer, U</b> <sup>59</sup>	Não-Obesos (34) Obesos Graves (34)	Antes e depois da CB	HT nos não-obesos	Sem IC † †	? ? HT	NT proBNP	Superior p<0,00001
<b>Olsen, MH</b> <sup>63</sup>	Obesos (264) † † †	População em geral	AVC, MI	Não relatado	?HT	NT proBNP	Inverso p < 0,001

Tabela 1: Características dos estudos em relação à obesidade e insuficiência cardíaca

AE Angina Estável; AI Angina Instável; ANP Peptídeo Natriurético Atrial; ASO Apneia Obstrutiva do Sono; AVC Acidente Vascular Cerebral; BNP Peptídeo Natriurético Tipo B; CB Cirurgia Bariátrica; CC Cateterização Cardíaca; CV Cardiovascular; DC Doença Arterial Coronariana; DCI Doença Cardíaca Isquêmica, FEVE Fração de Ejeção Ventricular Esquerda; DE Departamento de Emergência; DEXA Absorptometria por raios X; DI dados indisponíveis; DV Doença valvar; DVD Disfunção Ventricular Direita; EP Embolia Pulmonar; FA Fibrilação Atrial; HT Hipertensão; IC Insuficiência Cardíaca; ICP intervenção coronária percutânea; IMC Índice de Massa Corporal; IR insuficiência renal; MI Infarto do Miocárdio; NS não significativo; NT-proANP Fração aminoterminal do Peptídeo Natriurético atrial; HP Hipertensão pulmonar; PN Peptídeo Natriurético; SCA Síndrome Coronariana Aguda; \* Diferenças significativas na fração de ejeção entre os grupos, mas não na pressão diastólica final do ventrículo esquerdo; † IC significativamente maior no grupo de obesos, HT semelhantes entre os grupos; ‡ Os

pacientes no grupo de maior IMC também foram mais propensos a ter maior fração de ejeção ventricular esquerda ;§ Diferença estatisticamente significativa na fração de ejeção ventricular esquerda entre os três grupos de IMC (IC mais prevalente nos pacientes de peso normal). Havia apenas 2 pacientes com FEVE <55% no grupo de obesos e 4 no grupo magro. ;|| IC mais frequente nos obesos do que no grupo de IMC normal; não houve diferença de HT entre os grupos de IMC ;\*\* O número de obesos não foi relatado. IMC médio da população era de  $27 \text{ kg} / \text{m}^2$  IMC é um determinante-dependente dos níveis PN após correção para função renal ;¶ Não houve diferenças na IC prévia, HT, e EF entre os grupos ;† † Baseado na história clínica e eletrocardiograma ;‡ ‡ ‡ Não havia um grupo de obesos. Os grupos eram: com e sem síndrome metabólica. Juntos, os dois grupos tinham 264 pacientes com  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg} / \text{m}^2$  ;? Dados indisponíveis

## Referências

1. Moro C, Berlan M. Cardiovascular and metabolic effects of natriuretic peptides. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; **20**: 41–49.
2. Dessì-Fulgheri P, Sarzani R, Tamburrini P, Moraca A, Espinosa E, Cola G, Giantomassi L. Plasma atrial natriuretic peptide and natriuretic peptide receptor gene expression in adipose tissue of normotensive and hypertensive obese patients. *J Hypertens* 1997; **15**: 1695–1699.
3. Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; **19**: 581–585.
4. Okamura H, Kelly PA, Chabot JG, Morel G, Belles-Isles M, Heisler S. Atrial natriuretic peptide receptors are present in brown adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; **156**: 1000–1006.
5. Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Salvi F, Serenelli M, Spagnolo D, Cola G, Pupita M. A novel promoter variant of the natriuretic peptide clearance receptor gene is associated with lower atrial natriuretic peptide and higher blood pressure in obese hypertensives. *J Hypertension* 1999; **17**: 1301–1305.
6. Sengenès C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J* 2000; **14**: 1345–1351.
7. Moro C, Crampes F, Sengenès C, De Glisezinski I, Galitzky J, Thalamas C, Lafontan M. Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J* 2004; **18**: 908–910.
8. Langin D, Dicker A, Tavernier G, Hoffstedt J, Mairal A, Ryden M, Arner E. Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes* 2005; **54**: 3190–3197.
9. Yu JH, Jeong YJ, Kwon KB, Kim SZ, Kim SH, Park JW, Yu HC. A comparison of the lipolytic activity of different natriuretic peptides on human adipocytes. *Int J Pept Res Ther* 2008; **14**: 167–172.
10. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; **343**: 440–444.
11. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 202–209.
12. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 728–735.
13. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 2004; **6**: 63–70.
14. Masson S, Latini R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; **101**: 56–60.
15. Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, Gore O, Meyer B, Pacher R. Incidence of normal values of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure and impact on survival: a direct comparison of N-terminal atrial natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2005; **7**: 552–556.
16. Hamada Y, Tanaka N, Murata K, Takaki A, Wada Y, Oyama R, Liu J. Significance of predischARGE BNP on one-year outcome in decompensated heart failure—comparative study with echo-Doppler indexes. *J Card Fail* 2005; **11**: 43–49.
17. Cortés R, Portolés M, Salvador A, Bertomeu V, García de Burgos F, Martínez-Dolz L, Lletí ER. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2006; **8**: 621–627.
18. Berger R, Strecker K, Huelsmann M, Moser P, Frey B, Bojic A, Stanek B. Prognostic power of neurohumoral parameters in chronic heart failure depends on clinical stage and observation period. *J Heart Lung Transplant* 2003; **22**: 1037–1045.
19. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, Lainchbury JG, Richards AM, Ordonez-Llanos J, Santalo M. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 400–407.

20. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides – results from the Dallas heart study. *Circulation* 2005; **112**: 2163–2168.
21. Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 85–90.
22. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; **109**: 594–600.
23. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham AT, Steg PG. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 2247–2252.
24. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd-Jones DM, Shahar E, Szklo M. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1775–1783.
25. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; **162**: 1867–1872.
26. Must A, Spadano J, Coakley EH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; **282**: 1523–1529.
27. Murphy NF, MacIntyre K, Stewart S, Hart CL, Hole D, McMurray JJV. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew–Paisley study). *Eur Heart J* 2006; **27**: 96–106.
28. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system II: natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; **10**: 1111–1114.
29. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992; **10**: 907–912.
30. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; **86**: 1081–1088.
31. Schulz S. C-type natriuretic peptide and guanylyl cyclase B receptor. *Peptides* 2005; **26**: 1024–1034.
32. Wilcox JN, Augustine A, Goeddel DV, Lowe DG. Differential regional expression of three natriuretic peptide receptor genes within primate tissues. *Mol Cell Biol* 1991; **11**: 3454–3462.
33. León HD, Bonhomme M-C, Thibault G, Garcia R. Localization of atrial natriuretic factor receptors in the mesenteric arterial bed. *Circ Res* 1995; **77**: 64–72.
34. Sarzani R, Paci VM, Dessì-Fulgheri P, Espinosa E, Rappelli A. Comparative analysis of atrial natriuretic peptide receptor expression in rat tissues. *J Hypertens Suppl* 1993; **11**: S214–5.
35. Jeandel L, Okamura H, Belles-Isles M, Chabot J-G, Dihl F, Morel G, Kelly PA. Immunocytochemical localization, binding and effects of atrial natriuretic peptide in rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 1989; **62**: 69–78.
36. Spagnolo D, Giantomassi L, Espinosa E, Rappelli A, Dessì-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension* 1999; **33**: 658–662.
37. Galitzky J, Sengenès C, Thalamos C, Marques MA, Senard JM, Lafontan M, Berlan M. The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men. *J Lipid Res* 2001; **42**: 536–544.
38. Moro C, Galitzky J, Sengenès C, Crampes F, Lafontan M, Berlan M. Functional and pharmacological characterization of the natriuretic peptide-dependent lipolytic pathway in human fat cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; **308**: 984–992.
39. Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Moulin AS, Berlan M, Bouloumie A, Lafontan M, Galitzky J. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; **283**: R257–R265.
40. Sengenès C, Bouloumie A, Hauner H, Berlan M, Busse R, Lafontan M, Galitzky J. Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J Biol Chem* 2003; **278**: 48617–48626.

41. Moro C, Klimcakova E, Lafontan M, Berlan M, Galitzky J. Phosphodiesterase-5A and neutral endopeptidase activities in human adipocytes do not control atrial natriuretic peptide-mediated lipolysis. *Br J Pharmacol* 2007; **152**: 1102–1110.
42. Tanaka M, Ishizaka Y, Ishiyama Y, Kato J, Kida O, Kitamura K, Kangawa K. Chronic effect of beta-adrenoceptor blockade on plasma levels of brain natriuretic peptide during exercise in essential hypertension. *Hypertens Res* 1996; **19**: 239–245.
43. Moro C, Pillard F, de Glisezinski I, Klimcakova E, Crampes F, Thalamas C, Harant I. Exercise-induced lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue is mainly related to natriuretic peptides in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; **295**: E505–E513.
44. Sarzani R, Paci V, Zingaretti C, Pierleoni C, Cinti S, Cola G, Rappelli A. Fasting inhibits natriuretic peptides clearance receptor expression in rat adipose tissue. *J Hypertens* 1995; **13**: 1241–1246.
45. Minami J, Nishikimi T, Ishimitsu T, Makino Y, Kawano Y, Takishita S, Kangawa K. Effect of a hypocaloric diet on adrenomedullin and natriuretic peptides in obese patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; **36**: S83–S86.
46. Sengenès C, Stich V, Berlan M, Hejnova J, Lafontan M, Pariskova Z, Galitzky J. Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low calorie diet in obese women. *Int J Obes* 2002; **26**: 24–32.
47. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PWF, Sutherland P. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; **90**: 254–258.
48. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; **151**: 999–1005.
49. Ferreira AM, Mendes M, Ventosa A, Aguiar CT, Ferreira J, Figueira JM, Silva JA. Obesity does not influence the correlation between exercise capacity and serum NT-proBNP levels in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; **130**: 103–105.
50. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006; **151**: 999–1005.
51. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) substudy. *Am Heart J* 2005; **149**: 744–750.
52. Kimmenade RV, Dielen FV, Bakker J, Nijhuis J, Crijns H, Buurman W, Dieijen-Visser MV. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? *JACC* 2006; **47**: 886–887.
53. Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1590–1595.
54. Rivera M, Cortes R, Salvador A, Bertomeu V, de Burgos FG, Paya R, Portoles M. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology. *Eur J Heart Fail* 2005; **7**: 1168–1170.
55. Hong SN, Ahn Y, Yoon NS, Moon JY, Kim KH, Hong YJ, Park HW. N-Terminal Pro-B-Type natriuretic peptide level is depressed in patients with significant coronary artery disease who have high body mass index. *Int Heart J* 2008; **49**: 403–412.
56. Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, Goto Y. BNP in overweight and obese patients with heart failure: an analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Card Fail* 2007; **13**: 663–667.
57. Fernandes F, Ramires FJ, Buck PC, Almeida IJ, Rabelo R, Dantas SA, Salemi VM. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide, but not brain natriuretic peptide, is increased in patients with severe obesity. *Braz J Med Biol Res* 2007; **40**: 153–158.
58. Hermann-Arnhoff KM, Hanusch-Enserer U, Kaestenbauer T, Publig T, Dunky A, Rosen HR, Prager R. N-terminal pro-N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of possible cardiovascular disease in severely obese individuals: comparison with patients in different stages of heart failure. *Clin Chem* 2005; **51**: 138–143.

59. Hanusch-Enserer U, Hermann KM, Cauza E, Spak M, Mähr B, Dunky A, Rosen HR. Effect of gastric banding on aminoterminalpro-brain natriuretic peptide in the morbidly obese. *Obes Res* 2003; **11**: 695–698.
60. St. Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS. B-typenatriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: Relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem* 2006; **52**: 680–685.
61. Coatmellec-Taglioni G, Ribière C. Factors that influence the risk of hypertension in obese individuals. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; **12**: 305–308.
62. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Borkowska E, Marciniak A. Phosphodiesterase 5 inhibitor ameliorates renal resistance to atrial natriuretic peptide associated with obesity and hyperleptinemia. *Arch Medical Res* 2006; **37**: 307–315.
63. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, Borch-Johnsen K. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension* 2005; **46**: 660–666.
64. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals. *Circulation* 2007; **115**: 1345–1353.
65. Tekes S, Cikim AS. The association of brain natriuretic peptide and insulin resistance in obesity-related hypertension. *J Hum Hypertens* 2007; **21**: 546–550.
66. Grandi AM, Laurita E, Selva E, Piantanida E, Imperiale D, Giovanella L, Guasti L. Natriuretic peptides as markers of preclinical cardiac disease in obesity. *Eur J Clin Invest* 2004; **34**: 342–348.
67. Licata G, Volpe M, Scaglione R, Rubattu S. Salt-regulating hormones in young normotensive obese subjects: effects of saline load. *Hypertension* 1994; **23**(Suppl. I): I20–I24.
68. Rubattu S, Sciarretta S, Ciavarella GM, Venturella V, Paolisc PD, Toccia G, Biasea LD. Reduced levels of N-terminal proatrial natriuretic peptide in hypertensive patients with metabolic syndrome and their relationship with left ventricular mass. *J Hypertens* 2007; **25**: 833–839.
69. Moro C, Klimcakova E, Lolmède K, Berlan M, Lafontan M, Stich V, Bouloumié A. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2007; **50**: 1038–1047.
70. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; **102**: 42–47.
71. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J* 2006; **152**: 1071–1076.
72. Belo NO, Sairam MR, Dos Reis AMD. Impairment of the natriuretic peptide system in follitropin receptor knockout mice and reversal by estradiol: implications for obesity-associated hypertension in menopause. *Endocrinology* 2008; **149**: 1399–1406.
73. Maffei S, Ry SD, Prontera C, Clerico A. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci* 2001; **101**: 447–453.
74. Dokainish H, Gonzalez R, Hartley WB, Caldera A, Koshy S, Sengupta R, Lakkis NM. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels to predict left ventricular filling pressures in patients with body mass index >35, 31 to 35, and <30 kg/m<sup>2</sup>. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 1166–1171.
75. Schou M, Gustafsson F, Kistorp CN, Corell P, Kjaer A, Hildebrandt PR. Effects of body mass index and age on N-Terminal pro-brain natriuretic peptide are associated with glomerular filtration rate in chronic heart failure patients. *Clin Chem* 2007; **53**: 1928–1935.

## 3.2 ARTIGO II:

### **Volume do átrio esquerdo é o principal preditor dos níveis de BNP em obesos classe III**

Beleigoli, AMR; Diniz, MFHS; Nunes, MCP; Barbosa, MM; Fernandes, SOM; Abreu, MNS; Ribeiro, ALP

#### **Resumo**

**Contexto:** A prevalência da obesidade Classe III está aumentando e há alto risco de insuficiência cardíaca associada à obesidade grave. O diagnóstico de insuficiência cardíaca é um desafio, uma vez que sinais e sintomas são inespecíficos e o ecocardiograma pode apresentar limitações na população de obesos graves. Assim, o peptídeo natriurético tipo B (BNP) pode ser uma importante ferramenta para o diagnóstico de insuficiência cardíaca. No entanto, a utilidade diagnóstica do BNP tem sido questionada por achados de níveis mais baixos em obesos em relação à população magra, mesmo naqueles com insuficiência cardíaca. **Métodos:** A fim de descrever o comportamento do BNP e investigar sua utilidade na predição de disfunção ventricular, oitenta e nove indivíduos com índice de massa corporal  $\geq 40\text{kg/m}^2$  foram selecionados para avaliação clínica, laboratorial, eletro e ecocardiográfica e dosagem de BNP em clínicas de obesidade em dois hospitais públicos de Minas Gerais, Brasil. Os grupos foram estabelecidos com base nos tercis do BNP obtidos a partir da amostra. Análise multivariada de regressão logística ordinal foi realizada para avaliar associação entre níveis de BNP e variáveis clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas. **Resultados:** BNP apresentou distribuição não normal, com valor médio de  $19,5 \pm 27,4$  pg / mL e mediana de 9,5 pg / mL. Trinta por cento dos valores estavam abaixo do limite inferior de detecção do método. O volume atrial esquerdo foi o único determinante dos níveis de BNP em análise multivariada ( $p= 0,002$ ) com OR = 1,1 (IC95% 1,03-1,16). **Conclusão:** O volume do átrio esquerdo, importante marcador de gravidade e duração de disfunção diastólica, é o principal fator preditor de níveis de BNP em obesidade grau III.



## **Introdução**

A prevalência de obesidade grau III está aumentando rapidamente entre os adultos[1] . Obesidade é fator de risco independente para insuficiência cardíaca. Nas formas grave de obesidade, o risco de desenvolver insuficiência cardíaca é mais de duas vezes o de indivíduos magros[2].

O diagnóstico de insuficiência cardíaca pode ser um desafio, uma vez que sinais e sintomas são inespecíficos e podem ser atribuídos a condições que coexistem na obesidade grave. Além disso, exame físico, eletrocardiograma e ecocardiograma tem limitações nessa população.

O peptídeo natriurético tipo B (BNP) está elevado na presença de disfunção sistólica e/ou diastólica, na população em geral, e pode ser uma ferramenta importante no diagnóstico ou exclusão de insuficiência cardíaca como causa de dispnéia em obesos graves. No entanto, seu uso tem sido questionado por achados de níveis mais baixos nos obesos, mesmo naqueles com insuficiência cardíaca, em relação à população magra [3-8]. Existem dados contraditórios em relação ao comportamento do BNP em pacientes muito obesos[8-12] .

A utilidade do BNP na identificação de insuficiência cardíaca em pacientes obesos graves é uma questão ainda indefinida. Pontos de corte mais baixos tem sido propostos para manter a precisão do método em indivíduos obesos[3]. O objetivo deste estudo é descrever o comportamento do BNP e investigar sua utilidade na predição de disfunção ventricular esquerda em população de obesos classe III.

## **Métodos**

### **Desenho do estudo e população**

Foi realizado estudo transversal, de julho de 2008 a julho de 2009, com recrutamento dos participantes em dois grupos multidisciplinares para tratamento da obesidade classe III, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. O estudo foi aprovado pelos comitês de ética da UFMG e Santa Casa. Consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes.

Para ser elegível ao estudo, o paciente tinha que ter índice de massa corporal (IMC)

igual ou superior a  $40 \text{ kg/m}^2$  e ainda não submetidos à qualquer operação bariátrica. Os critérios de exclusão incluíram presença de insuficiência renal avançada, definida como creatinina sérica maior que  $2,0 \text{ mg/dl}$ , e ausência de avaliação ecocardiográfica.

### **Coleta de dados e definições**

Todos os pacientes foram avaliados clinicamente pelo mesmo pesquisador de acordo com um protocolo padrão, que incluiu dados da história clínica, exame físico, avaliação objetiva de sinais clínicos e eletrocardiograma. A pressão arterial foi avaliada utilizando manguito de tamanho adequado. As medidas foram realizadas respeitando-se pelo menos 30 minutos do consumo de cafeína ou cigarro. Diagnóstico de hipertensão arterial foi estabelecido de acordo com as recomendações do *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* [13] ou história de uso de medicação anti-hipertensiva. Glicemia e lípidos foram dosados após 12 horas de jejum. *Diabetes mellitus* foi diagnosticado de acordo com as recomendações da Associação Americana de Diabetes[14], ou pela história de uso de antidiabéticos orais ou insulina. Diagnóstico de síndrome metabólica foi baseado nos critérios do *National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel [ATP] III)* de 2001[15].

### **Avaliação ecocardiográfica**

Todos os pacientes foram submetidos a ecocardiograma transtorácico, realizado por dois ecocardiografistas experientes, cegos em relação aos dados clínicos e valores de BNP, usando o ecocardiográfico *Vivid 7* (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) com transdutor eletrônico de alta resolução de frequência variável (4 a 12 MHz).

Diâmetro do ventrículo esquerdo e fração de ejeção foram medidos em incidência apical de 4 e 2 câmaras, usando a regra de dois planos de Simpson, de acordo com recomendação da Sociedade Americana de Ecocardiografia[16]. Pressão sistólica da artéria pulmonar foi estimada pelo gradiente de pressão sistólica entre o ventrículo e átrio direitos com velocidade máxima do jato de regurgitação tricúspide, usando a equação de Bernoulli modificada.

Função diastólica foi avaliada através da análise da onda de pulso de Doppler mitral e do fluxo venoso pulmonar, assim como da análise por Doppler tecidual (DT)[17, 18]. DT na borda medial e lateral do ânulo mitral foram obtidos por incidência apical de 4 câmaras. A velocidade sistólica (S), precoce (E'), tardia (A'), a relação entre o pico mitral E e a média e' foram calculadas (E/e').

O volume do átrio esquerdo (VAE) foi avaliado pelo método do comprimento de área em dois planos por incidência de 4 e 2 câmaras[19]. As medidas foram obtidas no final da sístole precedendo a abertura da valva mitral e o volume foi indexado para altura[20].

### **Medida do BNP**

Amostras de sangue foram coletadas em tubos contendo EDTA potássico. BNP foi dosado pelo método do *Triage B-Type Natriuretic Peptide Test (Biosite Inc, San Diego, CA)*. Este é um imunoenensaio de fluorescência para determinação quantitativa do BNP em amostras de sangue e plasma. Precisão, sensibilidade analítica, características e estabilidade do sistema foram descritas anteriormente[21]. O intervalo mensurável do ensaio é de 5,0-1.300,0 pg / mL. Os valores de BNP foram determinados pela técnica *point-of-care* em amostras de sangue total. O intervalo máximo entre a punção venosa e a medida foi de quatro horas.

### **Cálculo do IMC**

Os pacientes foram pesados com roupas leves, sem calçados, utilizando balança Welmy® (capacidade de até 300 kg) com precisão de 100 g. A altura foi medida com estadiômetro com precisão de 0,5 cm. O IMC foi calculado através da fórmula convencional de peso em kg dividido pela altura em metros elevada ao quadrado.

### **Análise estatística**

O BNP foi tratado tanto como variável contínua quanto categórica. As características dos pacientes foram descritas por média, mediana, desvio-padrão e frequência em porcentagem. Comparações de características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas entre os grupos do BNP foram realizadas através dos testes  $\chi^2$ , para dados categóricos, e Kruskal-Wallis para dados contínuos. A fim de avaliar a associação entre valores de BNP e dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos, foram realizadas análise univariada e multivariada por regressão logística ordinal. Grupos foram estabelecidos com base nos tercís de BNP obtidos na amostra. Entre os modelos de regressão logística ordinal, o modelo de chances proporcionais foi escolhido por ser o mais adequado para lidar com variáveis contínuas agrupadas em categorias. As variáveis consideradas clinicamente relevantes entraram na análise multivariada, independente dos resultados da análise univariada. Aquelas com significância estatística ( $p \leq 0,25$ ) pela análise univariada também entraram no modelo. As covariáveis analisadas para inclusão no modelo multivariável foram: idade, sexo, frequência cardíaca, IMC, pressão arterial sistólica, creatinina, volume atrial esquerdo indexado por

altura, diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, massa ventricular esquerda indexada para altura elevada a 2,7, média do E / E' septal e lateral, *strain* e *strain rate* do ventrículo direito e valor médio de *strain* e *strain rate* das seis paredes do VE (posterior, inferior, lateral, anterior, septal e ântero-basal). O modelo logístico ordinal foi ajustado por critério *backward* e variáveis com valor  $p \leq 0,05$  foram mantidas no modelo. O respeito à suposição de chances proporcionais foi verificado pelo teste de Linhas Paralelas, para cada variável e para o modelo final. O cálculo do *Odds ratio* (OR) foi referente aos três grupos de BNP. O ajuste do modelo foi avaliado pelo teste *Deviance*[22].

## Resultados

Cento e um obesos classe III foram recrutados. Nenhum paciente foi excluído devido à insuficiência renal e doze pacientes foram excluídos por não terem dados de ecocardiograma disponíveis, resultando em amostra de 89 indivíduos.

O BNP mostrou distribuição não-normal, com valor médio de  $19,5 \pm 27,4$  pg / mL e mediana de 9,5 pg / mL (Figura 1). Trinta por cento dos valores observados estavam abaixo do limite inferior de detecção do método. Apenas quatro pacientes tiveram níveis de BNP acima de 100 pg / mL (4%) e cinco (6%) acima de 54 pg / mL, ponto de corte proposto para sensibilidade de 90% no diagnóstico de insuficiência cardíaca em obesos[3].

A categorização do BNP de acordo com os tercís resultou em três grupos: valores iguais ou inferiores a 5,1 pg / mL (próximo ao limite inferior de detecção do teste), valores entre 5,2 e 17,1 pg / mL e valores iguais ou superiores a 17,2 pg/mL. O primeiro grupo foi composto por trinta e um, e o segundo e terceiro grupos por vinte e nove indivíduos cada. Apenas três pacientes (3%) tinham fração de ejeção abaixo de 50% e foram classificados como portadores de insuficiência cardíaca sistólica. Características clínicas e laboratoriais gerais dos participantes e de acordo com grupo de BNP foram mostradas na **Tabela 1**. Dados ecocardiográficos para os grupos de BNP e geral estão apresentados na **Tabela 2**.

Idade ( $p = 0,11$ ), frequência cardíaca ( $p = 0,03$ ), IMC ( $p = 0,21$ ), volume atrial esquerdo ( $p < 0,01$ ) e *strain rate* médio do ventrículo esquerdo ( $p = 0,12$ ) foram significativos à análise univariada. Na análise multivariada, volume do átrio esquerdo foi a única variável retida no modelo ( $p = 0,002$ ). O OR para o volume atrial esquerdo foi 1,1 (IC95% 1,03-1,16), significando que cada aumento de 1 ml / m no volume do

átrio esquerdo está associado a chance 1,1 vez maior de apresentar níveis de BNP em uma categoria superior. Em nossa amostra, 37% dos participantes do sexo masculino e 42% dos indivíduos do sexo feminino tinham aumento do átrio esquerdo, considerando indexação por altura e valores de referência de 35,7 ml / m para homens e 33,7 ml / m para as mulheres[23].

## **Discussão**

Apesar da alta prevalência, o diagnóstico de insuficiência cardíaca, especialmente da forma diastólica, é difícil em obesos [24]. Dispnéia, ortopnéia e edema de membros inferiores são achados comuns, porém inespecíficos de insuficiência cardíaca, em pacientes obesos[25, 26]. Mecanismos alternativos de dispnéia em obesos estão relacionados ao aumento do trabalho para deambulação e aos efeitos adversos do excesso de peso sobre a mecânica respiratória e sobre a razão ventilação/perfusão. Além disso, a obesidade está associada a risco aumentado de pneumonia por aspiração, apnéia obstrutiva do sono e síndrome de hipoventilação alveolar[27]. Além de doença cardíaca, alterações no fluxo expiratório pulmonar em posição supina podem contribuir para ortopnéia na obesidade[28]. Insuficiência venosa dos membros inferiores, bem como apnéia obstrutiva do sono, com ou sem hipertensão pulmonar, podem levar a edema de membros inferiores em pacientes obesos[29, 30]. Ausculta cardíaca e pulmonar é mais difícil do que nos pacientes magros e a avaliação ecocardiográfica apresenta limitações técnicas, especialmente nas formas mais graves de obesidade[31]. Neste contexto, o BNP, que se eleva na população geral tanto na disfunção sistólica[32], quanto na diastólica[33], é instrumento potencialmente importante no diagnóstico diferencial de dispnéia em pacientes obesos.

No entanto, vários estudos mostram níveis reduzidos de peptídeos natriuréticos em obesos e relação inversa entre BNP e IMC[3-7, 34-36]. Isso leva ao questionamento da utilidade dos peptídeos natriuréticos na definição diagnóstica e prognóstica da insuficiência cardíaca em pacientes nos extratos superiores de IMC. O comportamento inesperado dos peptídeos natriuréticos na obesidade pode ser explicado tanto pela diminuição da produção por influência de estrógeno [37, 38], citocinas e adipocinas [39] ou por aumento de degradação, mediada por endopeptidases [40] ou receptores de depuração, abundantes no tecido adiposo [41]. Isso provavelmente reflete o efeito de peptídeos natriuréticos na lipólise e na fisiopatologia da obesidade. Revisão sistemática recente feita por este grupo mostrou resultados contraditórios em relação ao

comportamento do BNP e seu precursor NT-proBNP e sua correlação com o IMC, em indivíduos obesos classe III [8]. Uma vez que esta população está aumentando mais do que qualquer outra classe de obesidade [1, 42, 43], determinar o comportamento do BNP é fundamental para a sua utilização clínica.

O presente estudo mostra baixos níveis de BNP em obesos mórbidos, mas não conseguiu encontrar correlação inversa entre BNP e IMC. Isso provavelmente se deve à homogeneidade dos níveis de IMC da amostra, o que não permite detecção de correlação estatisticamente significativa. O volume do átrio esquerdo, marcador de disfunção diastólica crônica, associou-se significativamente aos níveis do BNP, apesar de 30% da população estudada apresentar esses níveis abaixo do limite de detecção do teste. Isso pode indicar que o BNP mantém sua utilidade na detecção de insuficiência cardíaca diastólica em pacientes obesos graves. Como observado por outros autores, nossa análise sugere que pontos de corte mais baixos devem ser usados para manter a precisão do BNP em obesos classe III.

A obesidade é o principal fator de risco para aumento do átrio esquerdo. Vários estudos têm identificado o IMC como preditor independente do tamanho do átrio esquerdo em adultos [44, 45]. Em recente estudo de coorte de base populacional, a obesidade foi a condição que apresentou maior OR para aumento do átrio esquerdo, superior à hipertensão, idade e sexo feminino [23]. Estudo longitudinal com pacientes obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica demonstrou correlação direta entre a redução do peso corporal e a redução do tamanho do átrio esquerdo, independente de alterações da pressão arterial [46]. Aumento do átrio esquerdo ocorre devido à sobrecarga de volume ou pressão, ou devido ao aumento da rigidez do ventrículo esquerdo. Durante a diástole, o átrio esquerdo está diretamente exposto às pressões do ventrículo esquerdo. Uma vez que essas pressões são aumentadas por redução da complacência ou por aumento da rigidez ventricular, há aumento de pressão no átrio esquerdo para manter enchimento adequado. Isso leva ao aumento da tensão da parede atrial, dilatação da câmara e alongamento do miocárdio atrial, estimulando a liberação de peptídeos natriuréticos[47-49]. Estudos clínicos e de base populacional demonstram que o aumento do volume do átrio esquerdo reflete disfunção diastólica, na ausência de doença atrial primária e doença da válvula mitral[50-52]. Além de estar relacionado à disfunção diastólica global, o volume do átrio esquerdo reflete alterações no relaxamento segmentar, avaliada pelas variáveis *strain* e *strain rate*[53]. Dado que regurgitação mitral importante, fibrilação atrial e disfunção sistólica foram achados

raros na população estudada (ver Tabela 1), é bastante provável que o volume atrial esquerdo seja reflexo da disfunção diastólica nesse grupo de obesos mórbidos.

A disfunção diastólica tem sido cada vez mais reconhecida como alteração prevalente do miocárdio de obesos e precede a disfunção sistólica evidente [54-57]. Comorbidades, como hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença coronariana e apnéia do sono, são responsáveis por esta forte associação. Além disso, a obesidade é, isoladamente, causa direta de alterações cardíacas estruturais, tais como aumento da massa ventricular, insuficiência cardíaca congestiva e fibrilação atrial [58-61]. Estudos com obesos sem comorbidades, verificaram a existência de cardiomiopatia associada à obesidade [54-56] que, aparentemente, é mediada por alterações hemodinâmicas e inflamatórias, bem como por lipotoxicidade [57] e resistência insulínica. Entretanto, o presente estudo não demonstrou relação entre níveis de BNP e medidas importantes de disfunção diastólica ao Doppler e Doppler tecidual, como a razão  $E/e'$  (razão entre a velocidade transmitral no início da diástole e a velocidade diastólica precoce do anel) e E/A (razão entre pico precoce e pico atrial de velocidade de fluxo ao Doppler) [62-64]. A avaliação por Doppler e Doppler tecidual reflete a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e o estado hemodinâmico a curto prazo. O volume do átrio esquerdo, por sua vez, é útil para avaliação a longo prazo do controle hemodinâmico [48]. Dado que os pacientes do estudo têm origem ambulatorial e não apresentam sintomas ou sinais de insuficiência cardíaca aguda, não são esperadas altas pressões de enchimento e, conseqüentemente, das medidas  $E/e'$  e E/A, durante o exame. Baixa concordância entre diferentes medidas de função diastólica ao ecocardiograma também foi encontrada por Petrie et al., em estudo de coorte [65]. Como medida de disfunção diastólica, o volume do átrio esquerdo tem a vantagem de proporcionar detecção de disfunção diastólica crônica, independente das condições hemodinâmicas presentes no momento do exame [48]. Os níveis de BNP, por sua vez, são elevados por anormalidades cardíacas estruturais, independente das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo [66]. Além disso, o aumento do átrio esquerdo não é apenas um biomarcador de pressões de enchimento elevadas, mas também de risco cardiovascular, de fibrilação atrial, acidente vascular cerebral e morte [67, 68]. Também o BNP tem sido cada vez mais reconhecido como fator prognóstico independente de morbidade e mortalidade [69].

Este estudo tem diversas limitações. Primeiro, pode ter ocorrido subestimação de disfunção diastólica devido à falta de dados ecocardiográficos em relação à duração do

fluxo reverso da veia pulmonar, sístole atrial e à duração da onda atrial do fluxo mitral. Estas medidas não foram possíveis devido a limitações técnicas relacionadas com biotipo dos pacientes. Em segundo lugar, não foi possível a realização de estudos do sono. Embora isso possa ter limitações no fornecimento de dados sobre a prevalência de apnéia obstrutiva do sono, os efeitos sobre os níveis de BNP são imprevisíveis, uma vez que estudos sobre correlação entre os níveis de peptídeos natriuréticos e apneia obstrutiva do sono têm resultados conflitantes [70, 71]. Finalmente, o número relativamente pequeno de participantes não permite conclusões definitivas sobre o papel de outras medidas de disfunção diastólica na determinação dos níveis de BNP em população de obesos graves. Da mesma forma, o pequeno número de casos de insuficiência cardíaca sistólica não permite tirar conclusões sobre o comportamento do BNP em pacientes obesos com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

### **Conclusão**

O volume atrial esquerdo foi o único determinante dos níveis de BNP em pacientes obesos classe III de origem ambulatorial. A forte associação entre níveis de BNP e volume atrial esquerdo, provavelmente indica que o peptídeo mantém sua utilidade na detecção de disfunção diastólica em indivíduos obesos, apesar de resultados consistentes de níveis mais baixos de BNP nessa população. Estudos maiores com pacientes obesos mórbidos e insuficiência cardíaca são necessários para ratificar estes resultados.

### **Agradecimentos**

Os autores gostariam de agradecer à Dra. Cláudia Maria Andrade por sua preciosa ajuda no recrutamento dos participantes; à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, Brasil e ao Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil, pelo apoio a este estudo.

### **Declaração de Conflito de Interesse**

Os autores não têm conflitos de interesse.



**Tabela1. Características clínicas e laboratoriais gerais e de acordo com o grupo de BNP (média, desvio-padrão e frequências)**

Variável	Geral	BNP ≤5,1	5,2≤BNP≤17,1	BNP ≥17,2	p valor
<b>História clínica</b>					
Idade (anos) ±DP	44 ± 11,5	40	45	46	0,11
Sexo feminino (%)	81	77	79	86	0,66
Dispneia (%)	80	81	79	79	0,99
NYHA III ou IV (%)	17	13	14	24	0,44
Ortopneia (%)	41	40	50	35	0,48
DPN (%)	24	27	21	24	0,90
<b>Comorbidades</b>					
HT (%)	78	77	76	79	0,95
DM(%)	35	32	43	31	0,59
SM (%)	78	81	79	72	0,72
DC (%)	3	3	0	7	0,35
DPulm (%)	27	35	17	28	0,28
RM importante (%)	1,3	0	0	4,2	0,34
FA (%)	3,4	0	3,4	6,9	0,55
<b>Exame físico</b>					
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) ±DP	53,2 ± 7,9	51,5	52,8	55,1	0,21
PS (mmHg) ±DP	141± 23	137	139	146	0,29
PD (mmHg) ±DP	87 ± 17	85	88	89	0,81
Cintura (cm) ±DP	138 ± 14	136	140	138	0,41
ICQ ±DP	0,94 ± 0,09	0,94	0,95	0,94	0,82
Edema MMII (%)	64	58	65	65	0,56
<b>Dados laboratoriais</b>					
GJ (mg/dL) ±DP	107 ± 35	104	112	106	0,41
CT (mg/dL) ±DP	192 ± 49	195	189	191	0,91
Cr (g/dL) ±DP	0,9 ± 0,2	0,8	0,9	0,8	0,77

Valor p para comparação entre os 3 grupos de BNP.

BNP Peptídeo Natriurético Tipo B; Cr Creatinina; CT Colesterol Total; DC Doença Coronariana; DM Diabetes *mellitus*; DP Desvio-padrão; DPN Dispnea paroxística noturna; DPulm Doença Pulmonar; FA Fibrilação Atrial; GJ Glicemia de Jejum; HT Hipertensão arterial; ICQ Índice cintura-quadril; IMC Índice de Massa Corporal; NYHA New York Heart Association; PS Pressão sistólica; PD Pressão Diastólica; RM Regurgitação Mitral; SM Síndrome Metabólica

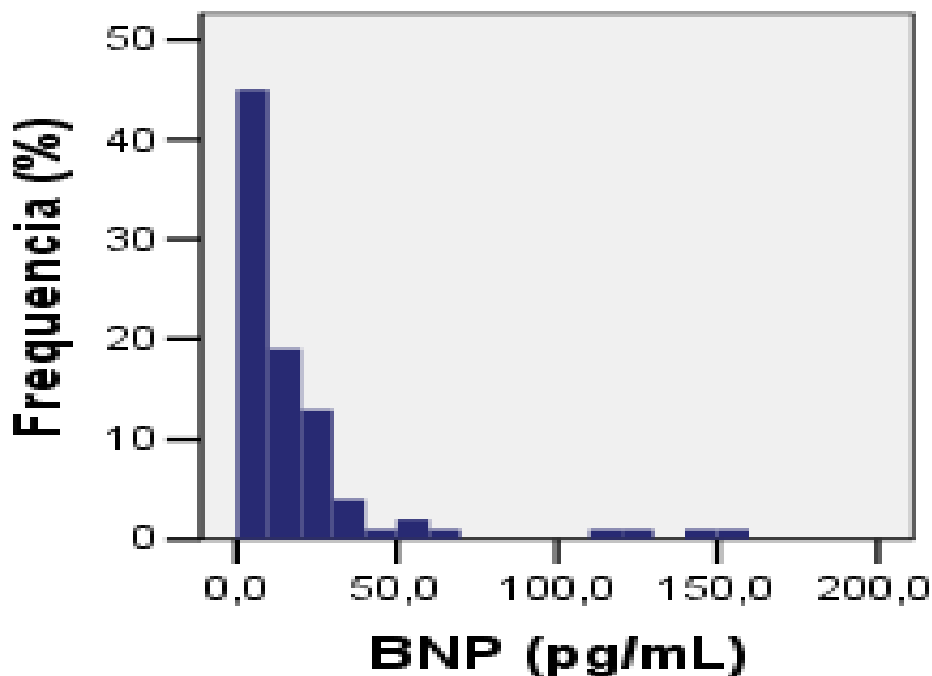
**Tabela 2. Média das variáveis ecocardiográficas na população geral e de acordo com grupo de BNP**

Variável	Geral	DP	BNP ≤5,1	5,2≤BNP≤17,1	BNP ≥17,2	p valor
FEVE (%)	65,8	7,9	67	65	65	0,76
VAEi (mL/m)	37,4	9,9	32,9	36,4	43,5	0,01
DSFVE (mm)	51,1	3,8	51	50	52	0,35
DDFVE (mm)	32,2	4,6	32	32	33	0,59
E/A	1,2	0,4	1,1	1,1	1,2	0,39
E/e' (Média)	8,5	2,6	8,4	8,4	8,7	0,97
E/e' (lateral)	8,9	7,4	9,2	7,5	10,3	0,46
E/e' (septal)	9,8	5,3	10,4	9,3	9,6	0,83
Strain (Média)	22,4	3,2	22,4	22,2	23,2	0,54
Strain rate (Média)	1,5	0,3	1,5	1,5	1,7	0,12

Valor p para comparação entre os 3 grupos de BNP.

DDFVE Diâmetro diastólico final do VE; DSFVE Diâmetro sistólico final do VE; DP Desvio-padrão; E/A razão entre o pico inicial e atrial da velocidade de fluxo ao Doppler; E/e' razão da velocidade transmitral diastólica inicial e velocidade diastólica inicial no anel mitral; FEVE Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo; VAEi Volume do Átrio Esquerdo indexado para altura

Figura 1. Distribuição dos valores de BNP da população



#### Referências bibliográficas:

- [1] Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH. Trends and Correlates of Class 3 Obesity in the United States From 1990 Through 2000. *JAMA*. 2002;288:1758-61.
- [2] Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB. Obesity and the Risk of Heart Failure. *NEJM*. 2002;347(5):305-13.
- [3] Daniels L, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander J. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151(5):999-1005.
- [4] Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: A ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J*. 2005;149(4):744-50.
- [5] Dokainish H, Gonzalez R, Hartley WB, Caldera A, Koshy S, Sengupta R, Lakkis NM. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels to predict left ventricular filling pressures in patients with body mass index >35, 31 to 35, and < or =30 kg/m<sup>2</sup>. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1;100(7):1166-71.
- [6] McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham AT, Steg PG. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2247-52.
- [7] Mehra M, Uber P, Park M, Scott R, Ventura H, Harris B, Frohlich E. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1590 -5.

- [8] Beleigoli A, Diniz M, Ribeiro A. Natriuretic peptides: linking heart and adipose tissue in obesity and related conditions – a systematic review. *Obes Rev.* 2009;10:617–26.
- [9] van Kimmenade R, van Dielen F, Bakker J, Nijhuis J, Crijns H, Buurman W, van Diejen-Visser M. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:886–7.
- [10] St Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: Relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem.* 2006;52(4):680-5.
- [11] Hanusch-Enserer U, Hermann KM, Cauza E, Spak M, Mañhr B, Dunky A, Rosen HR. Effect of Gastric Banding on Aminoterminal Pro-brain Natriuretic Peptide in the Morbidly Obese. *Obes Res.* 2003;11:695-8.
- [12] Fernandes F, Ramires FJA, Buck PC, Almeida IJ, Rabelo R, Dantas SA, Salemi VMC. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide, but not brain natriuretic peptide, is increased in patients with severe obesity. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(2):153-8.
- [13] Chobanian A, Bakris G, Black H, Cushman W, Green L, Izzo Jr J, Jones D. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
- [14] Genuth S, Alberti K, Bennett P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diab Care.* 2003;26:3160.
- [15] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation.* 2002;106:3143.
- [16] Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, Picard M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 18((12)):1440-63.
- [17] Garcia M, Thomas J, Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:865-75.
- [18] Nagueh S, Middleton K, Kopelen H, Zoghbi W, Quinones M. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1527-33.
- [19] Basnight M, Gonzalez M, Kershenovich S, Appleton C. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:547-58.
- [20] Wang Y, Gutman J, Heilbron D, Wahr D, Schiller N. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest.* 1984;86:595-601.
- [21] Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiacnatriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:571 - 88.
- [22] Abreu MNS, Siqueira AL, Caiaffa WT. Ordinal logistic regression in epidemiological studies. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(1):183-94.
- [23] Stritzke J, Markus MRP, Duderstadt S, Lieb W, Luchner A, Döring A, Keil U. The Aging Process of the Heart: Obesity Is the Main Risk Factor for Left Atrial Enlargement During Aging. The MONICA/KORA (Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease/ Cooperative Research in the Region of Augsburg) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1982-9.
- [24] Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JVJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ.* 2000;321:215-9.
- [25] Sin DD, Jones RL, Man P. Obesity Is a Risk Factor for Dyspnea but not for Airflow Obstruction. *Arch Intern Med.* 2002;162:1477-81.

- [26] Teixeira CA, Dos Santos JE, Silva GA, Souza EST, Martinez JAB. Prevalence of and the potential physiopathological mechanisms involved in dyspnea in individuals with class II or III obesity. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):28-35.
- [27] Stirbulov R. Respiratory repercussions of obesity. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):vii-viii.
- [28] Ferreti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory Flow Limitation and Orthopnea in Massively Obese Subjects. *Chest*. 2001;119:1401-8.
- [29] Blankfield RP, Hudgel DW, Tapolyai AA, Zyzanski SJ. Bilateral Leg Edema, Obesity, Pulmonary Hypertension, and Obstructive Sleep Apnea. *Arch Intern Med*. 2000;160:2357-62.
- [30] Blankfield RP, Zyzanski SJ. Bilateral leg edema, pulmonary hypertension, and obstructive sleep apnea. A cross-sectional study. *J Fam Pract*. 2002;51:561-4.
- [31] Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. Obesity and Cardiovascular Disease Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:968-76.
- [32] McCullough P, Nowak R, McCord J, Hollander J, Herrmann H, Steg P, Duc P. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
- [33] Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation*. 2002;105:595-601.
- [34] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
- [35] Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J*. 2006;152(6):1071-6.
- [36] Iwanaga Y, Kihara Y, Niizuma S, Noguchi T, Nonogi H, Kita T, Goto Y. BNP in overweight and obese patients with heart failure: An analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Card Fail*. 2007;13(8):663-7.
- [37] Belo NO, Sairam MR, Reis AMD. Impairment of the Natriuretic Peptide System in Follitropin Receptor Knockout Mice and Reversal by Estradiol: Implications for Obesity-Associated Hypertension in Menopause. *Endocrinology*. 2008; 149(3):1399-406.
- [38] Maffei S, Ry SD, Prontera C, Clerico A. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci*. 2001;101: 447-53.
- [39] Moro C, Klimcakova E, Lolmède K, Berlan M, Lafontan M, Stich V, Bouloumié A. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia*. 2007;50:1038-47.
- [40] Moro C, Klimcakova E, Lafontan M, Berlan M, Galitzky J. Phosphodiesterase-5A and neutral endopeptidase activities in human adipocytes do not control atrial natriuretic peptide-mediated lipolysis. *Br J of Pharmacology*. 2007;152:1102-10.
- [41] Sarzani R, Dessì-Fulgheri P, Paci VM E, E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996 Oct;19(9):581-5.
- [42] Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000-2005. *Pub Health*. 2007;121:492-6.
- [43] Santos LMP, Oliveira IV, Peters LR, Conde WL. Trends in Morbid Obesity and in Bariatric Surgeries Covered by the Brazilian Public Health System[Epub ahead of print]. *Obes Surg*. 2008.
- [44] Gottdiener J, Reda D, Williams D, Materson B. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:651- 8.
- [45] Ayer J, Almafragy H, Patel A, Hellyer R, Celermajer D. Body mass index is an independent determinant of left atrial size. *Heart Lung Circ*. 2008;17:19 -24.

- [46] Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Seward JB, Collazo-Clavell ML, Oehler E. Major weight loss prevents long-term left atrial enlargement in patients with morbid and extreme obesity. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9:587-93.
- [47] Simek C, Feldman M, Haber H, Wu C, Jayaweera A, Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995;8:37-47.
- [48] Douglas PS. The Left Atrium. A Biomarker of Chronic Diastolic Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1206-7.
- [49] Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, Tsang TSM. Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006 47(12):2357-63.
- [50] Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left Atrial Volume as a Morphophysiologic Expression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Relation to Cardiovascular Risk Burden. *Am J Cardiol*. 2002;90:1284-9.
- [51] Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic Dysfunction and Left Atrial Volume. A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:87-92.
- [52] Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left Atrial Volume, Geometry, and Function in Systolic and Diastolic Heart Failure of Persons >65 Years of Age (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2006;97:83-9.
- [53] Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Left atrial size: a structural expression of abnormal left ventricular segmental relaxation evaluated by strain echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:865-71.
- [54] Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. *Int J Obes*. 2002;26(Suppl 4):S15-S20.
- [55] Grandi A, Zanzi P, Piantanida E, Gaudio G, Bertolini A, Guasti L, Venco A. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes*. 2000;24:954-8.
- [56] Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, Da'vila-Roma'n VcG. Alterations in Left Ventricular Structure and Function in Young Healthy Obese Women. Assessment by Echocardiography and Tissue Doppler Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(8):1399-404.
- [57] Sharma S, Adroque JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, Noon GP. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700.
- [58] Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med*. 2005;118:489-95.
- [59] Rosengren A, Hauptman PJ, Lappas G, Olsson L, Wilhelmsen L, Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J*. 2009;30:1113-20.
- [60] Tsang TSM, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, Seward JB. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J*. 2008;29:2227-33.
- [61] Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2004;292(20):2471-7.
- [62] Abraham TP, Dimaano VL, Liang H-Y. Role of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Current Clinical Practice. *Circulation*. 2007;116:2597-609.
- [63] Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1313-27.
- [64] Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, Hoffmann W. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of

Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation*. 2007;116:637-47.

[65] Petrie MC, Hogg K, Caruana L, McMurray JJV. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart*. 2004;90:511-7.

[66] Dokainish H. Combining tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular filling pressures: Review of the literature and clinical recommendations. *Can J Cardiol*. 2007;23(12):983-9.

[67] Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left Atrial and the Risk of Stroke and Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995;92(4):835-41.

[68] Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(1):85-90.

[69] Richards M, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton CM. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 3;47(1):52-60.

[70] Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Keyes MJ, Wang TJ. Obstructive Sleep Apnea and Plasma Natriuretic Peptide Levels in a Community-Based Sample. *Sleep*. 2006;29(10):1301-6.

[71] Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Itoh H. The nocturnal response of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous airway pressure. *J Sleep Res*. 1998;7:199-207.

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em relação aos objetivos da primeira etapa do estudo, a revisão permitiu verificar que a associação entre peptídeos natriuréticos e obesidade se dá não apenas através das ações hemodinâmicas desses peptídeos, mas também do efeito lipolítico que eles exercem no tecido adiposo. Estudos com obesos, em sua maioria, mostram redução dos níveis de peptídeos natriuréticos em comparação a indivíduos com peso normal, o que reflete, provavelmente, o envolvimento desses peptídeos na fisiopatologia da obesidade. Evidências do papel dos peptídeos natriuréticos no desenvolvimento de comorbidades metabólicas e cardiovasculares associadas à obesidade foram encontradas em estudos observacionais que mostram níveis ainda mais reduzidos dos peptídeos em obesos portadores de síndrome metabólica, hipertensão arterial e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

A análise crítica dos estudos selecionados para revisão revelou que os estudos são bastante heterogêneos entre si e diferem muito em relação à seleção de pacientes, objetivos e metodologia. Alguns objetivavam avaliar o desempenho dos peptídeos em pacientes com insuficiência cardíaca, enquanto outros tinham como objetivo comparar os níveis de peptídeos natriuréticos em pacientes obesos, independente da função cardíaca, a indivíduos magros. Em relação aos estudos que objetivavam avaliar o desempenho dos peptídeos em participantes com insuficiência cardíaca, tanto a adoção por vários deles de métodos diagnósticos exclusivamente clínicos quanto a despreocupação com o diagnóstico de insuficiência cardíaca diastólica, comprometem a comparação dos resultados. No que se refere aos que objetivavam comparar os níveis de peptídeos natriuréticos em pacientes obesos e magros, independente da função cardíaca, os achados de níveis reduzidos em obesos podem ser questionados pela heterogeneidade dos grupos em relação às comorbidades que sabidamente interferem nos níveis dos peptídeos, como hipertensão arterial, e à heterogeneidade da classificação de obesidade e aferição de medidas antropométricas.

Em relação aos objetivos da segunda etapa do projeto, estudo transversal mostrou níveis baixos de BNP em população de obesos classe III, de origem ambulatorial: 30% apresentaram níveis abaixo do limite inferior de detecção do método e apenas 6% tiveram valores considerados elevados. Apesar disso, foi possível verificar a utilidade do BNP na identificação de aumento do volume do átrio esquerdo, marcador de disfunção diastólica, em



obesos classe III, uma vez que o aumento do átrio nessa população não pode ser explicado por doenças atriais primárias ou doença da valva mitral.

Há vários pontos que constituem limitações do estudo. Em primeiro lugar, não houve propedêutica de doenças pulmonares e apneia obstrutiva do sono, condição bastante prevalente em obesos graves. Os efeitos dessas doenças sobre os níveis de BNP são imprevisíveis e poderiam alterar as conclusões do estudo. Outra limitação refere-se ao pequeno número de casos de insuficiência cardíaca sistólica, o que não permite tirar conclusões sobre o comportamento do BNP em pacientes obesos com redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A ausência de algumas medidas de função diastólica, como a duração do fluxo reverso da veia pulmonar, sístole atrial e a duração da onda atrial do fluxo mitral, ocorreu devido às dificuldades técnicas na realização do exame, devido ao biotipo dos pacientes. Tal fato pode ter levado à redução do número de casos classificados como portadores de disfunção diastólica. No entanto, isto reflete a realidade da avaliação ecocardiográfica em pacientes com obesidade grave, aproximando o estudo da realidade e reforçando a importância de se estudar o BNP como instrumento auxiliar no diagnóstico diferencial de dispneia nessa população.

Em conclusão, o presente estudo chama atenção para a interessante relação entre peptídeos natriuréticos e obesidade classe III. Foi possível explorar tanto conhecimentos da área básica, envolvendo os mecanismos fisiopatológicos dessa doença cada vez mais prevalente quanto a importância clínica dos peptídeos natriuréticos. Diante do importante papel dos peptídeos natriuréticos no mecanismo de lipólise, perspectivas futuras apontam para o potencial terapêutico de análogos dos peptídeos no tratamento da obesidade e de comorbidades associadas. As limitações do exame clínico e ecocardiográfico em obesos classe III acentuam a importância de se conhecer mais sobre o comportamento do BNP e sua utilidade diagnóstica e prognóstica nessa população.

## **Left atrial volume is the main predictor of BNP levels in class III obesity**

**Beleigoli, AMR; Diniz, MFHS; Nunes, MCP; Barbosa, MM; Fernandes, SOM; Abreu, MNS; Ribeiro, ALP**

### **Abstract**

**Background:** Class III obesity is increasing in prevalence and is associated with high risk of heart failure. Diagnosing heart failure may be challenging in severe obesity, since signs and symptoms are unspecific and echocardiogram have limitations in this population. Hence, brain natriuretic peptide (BNP) may be an important tool for the diagnosis of heart failure. Nevertheless, BNP diagnostic utility has been questioned by findings of lower levels in the obese in relation to the lean population, even in those with heart failure. **Methods:** In order to describe BNP behavior and investigate its utility in predicting ventricular dysfunction, eighty-nine subjects with body mass index  $\geq 40\text{Kg/m}^2$  were selected for clinical, laboratorial, electro, echocardiographic evaluation and BNP measurement from two obesity clinics in public hospitals in Minas Gerais, Brazil. BNP groups were established on the basis of the tertiles obtained from the sample. Multivariate logistic ordinal regression was performed to evaluate the association between BNP levels and clinical, laboratorial and echocardiographic data. **Results:** BNP showed a non-normal distribution with mean value of  $19.5 \pm 27.4$  pg/mL and median value of 9.5 pg/mL. Thirty percent of the values were below the inferior limit of detection of the method. Left atrial volume was the only determinant of BNP levels in multivariate analysis ( $p$  0.002) with odds-ratio of 1.1 (CI95% 1.03-1.16). **Conclusion:** Left atrial volume, an important marker of severity and duration of diastolic dysfunction, is the main predictor of BNP levels in class III obesity.

## **Introduction**

The prevalence of class III obesity is increasing rapidly among adults [1]. Obesity is an independent risk factor for heart failure and its severe form is associated with more than twice the risk of developing heart failure [2]. Diagnosing heart failure may be challenging, since signs and symptoms are unspecific and can be attributable to conditions that coexist in severe obesity. Moreover, physical examination and echocardiogram have limitations in this population.

Brain natriuretic peptide (BNP) is elevated in systolic and diastolic dysfunction in general population and may be an important tool in establishing or excluding heart failure as the cause of dyspnea in severe obese patients. Nevertheless, its use has been questioned by findings of lower levels in the obese in relation to the lean population, even in those with heart failure [3-8]. Contradictory data exist in relation to the behavior of BNP in very obese patients [8-12].

It remains an important issue whether BNP is useful in identifying heart failure in severe obese patients. Lower cut-points have been proposed to maintain diagnostic accuracy of natriuretic peptides in the obese subjects [3]. The aim of this study is to describe BNP behavior and investigate its utility in predicting left ventricular dysfunction in a class III obese population.

## **Methods**

### **Study design and population**

It was performed a cross-sectional study from July 2008 to July 2009 with subjects recruitment in two obesity clinics, in the Hospital das Clínicas of Federal University of Minas Gerais (UFMG) and the Centro de Especialidades Médicas da Santa Casa de Misericórdia in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. The study was approved by the ethical committees of the UFMG and Santa Casa Hospital. Written informed consent was obtained from all participants.

To be eligible for the study, patients had to have body mass index (BMI) of 40 or higher and must have never been submitted to bariatric surgery. Exclusion criteria included the presence of advanced renal failure, defined as serum creatinine higher than 2.0 mg/dL, and the lack of echocardiographic data.

### **Data collection and definitions**

Patients were evaluated by one of the researchers according to a standard protocol, which included data from the present and past medical history, the physical examination, and from objective assessment of clinical signs and electrocardiograms. Blood pressure was evaluated using appropriate sized cuff. It was required at least 30 minute interval from caffeine or cigarette consumption for the measures. Hypertension diagnosis was given according to the *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* recommendations[13] or to history of anti-hypertensive medication use. Glucose and lipids were collected following a 12 hour fasting recommendation. Diabetes mellitus was diagnosed according to American Diabetes Association recommendations[14] or to history of oral hypoglycemic agents or insulin use. Metabolic syndrome diagnosis was based on the 2001 National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel [ATP] III) criteria[15].

### **Echocardiographic evaluation**

Transthoracic echocardiography, including color tissue Doppler analysis, was performed in all patients using commercially available hardware and software (Vivid 7; GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) with an electronic high-resolution transducer of variable frequency (4 to 12 MHz). All the echocardiographic measurements were performed by two experienced physicians who were blinded to the other data of the patients.

Left ventricular volume and ejection fraction were measured from the apical 4- and 2-chamber views using biplane Simpson's rule according to American Society of Echocardiography standards [16]. Systolic pulmonary artery pressure was estimated by calculating the systolic pressure gradient between the right ventricle and right atrium

with the maximum velocity of the tricuspid regurgitant jet using the modified Bernoulli equation.

Diastolic function was assessed by pulsed-wave Doppler examination of mitral, pulmonary venous inflow and tissue Doppler imaging (TDI) [17, 18]. TDI at the medial and lateral border of the mitral annulus were obtained from the apical four-chamber view and systolic velocity (S), early (E'), late (A') and the ratio between peak mitral E and mean E' were calculated (E/E').

LAV was assessed by the biplane area-length method from apical 4- and 2-chamber views [19]. Measurements were obtained in end systole from the frame preceding mitral valve opening, and the volume was indexed to height[20].

### **Measure of BNP**

Blood samples were collected into tubes containing potassium EDTA. B-type natriuretic peptide was measured using the Triage B-Type Natriuretic Peptide Test (*Biosite Inc, San Diego, CA*). The Triage BNP Test is a fluorescence immunoassay for the quantitative determination of BNP in whole blood and plasma specimens. Precision, analytic sensitivity, and stability characteristics of the system have been described previously[21]. The measurable range of the BNP assay is 5.0 to 1300.0 pg/mL. B-type natriuretic peptide values were determined on site by use of the point-of care method with whole blood samples. The maximum interval between blood puncture and measure was four hours.

### **Calculation of BMI**

Patients were weighed in light clothing without shoes using a *Welmy*<sup>®</sup> (capacity up to 300 kg) scale with an accuracy of 100 g. Height was measured with the stadiometer (accuracy of 0.5 cm). BMI was calculated using the conventional formula of weight in kilograms divided by the square of height in meters.

### **Statistical analysis**

BNP was treated as both a continuous and categorical variable. Patient characteristics were described with frequency counts and means. Comparisons of clinical, laboratorial and echocardiographic characteristics between patients in each BNP group were

performed using  $\chi^2$  tests for categorical data and the Kruskal-Wallis test for continuous data.

In order to evaluate the association between BNP values and clinical, laboratory and echocardiographic data, we performed univariable and multivariable logistic ordinal regression. Three groups were established on the basis of the BNP tertiles obtained from the population. Proportional-odds model was chosen among the ordinal logistic regression models for being the most appropriate in dealing with continuous variables grouped into categories. Variables considered to be clinically relevant entered the logistic regression, independent of univariate analysis results. Those with statistical significance ( $p \leq 0.25$ ) in univariate analysis entered the model, as well. Co-variables examined for inclusion in the multivariable model were: age, gender, heart rate, BMI, systolic arterial pressure, creatinine, left atrial volume indexed to height, left ventricular end-systolic volume, left ventricular ejection fraction, left ventricular mass indexed to ( $\text{height}^{2.7}$ ), average of septal and lateral  $e/e'$ , right ventricle strain and strain rate and the average value of the strain and strain rate of the left ventricle six walls (basal inferior, basal posterior, basal lateral, basal septal, basal anterior, basal anteroseptal). The ordinal logistic model was adjusted using backward criteria and variables with  $p$  value  $\leq 0.05$  were individually retained in the model. Odds ratio (OR) was calculated for each co-variable and a unique OR estimation was given for all the compared categories, due to assumption of constant odds ratio for all categories in this type of model. This assumption was tested by the parallel line test for each variable and for the final model. Model fitting was evaluated by Deviance test[22].

## Results

A hundred and one class III obese patients were recruited. No patients were excluded because of renal failure and twelve patients were excluded on the basis of not have performed the echocardiogram data, leading to a study sample of 89 subjects.

BNP showed a non-normal distribution with mean value of  $19.5 \pm 27.4$  pg/mL and median value of 9.5 pg/mL (**Figure 1**). Thirty percent of the observed values were below the inferior limit of detection of the method. Only four patients had BNP levels above 100 pg/mL (4%) and five (6%) above 54 pg/mL, a proposed cut-point for 90% sensitivity for heart failure diagnosis in obese patients[3].

The BNP categorization in groups according to tertiles resulted in values below 5.1 pg/mL - the inferior limit of detection by the method, values between 5.2 and 17.1 pg/mL and higher than 17.2 pg/mL. The first group was composed by thirty-one, and the second and third group had twenty-nine subjects each. Only three patients (3%) had left ventricular ejection fraction below 50% and were classified as systolic heart failure. Patients baseline clinical and laboratorial characteristics according to BNP group and overall are depicted in Table 1. Echocardiographic data for BNP groups and overall are displayed in Table 2.

Age (p 0.11), heart rate (p 0.03), BMI (p 0.21), left atrial volume (p 0.01) and left ventricle average strain rate (p 0.12) were significant in univariate analysis. In multivariable analysis, left atrial volume was the only variable retained in the model (p 0.002). OR for left atrial volume was 1.1 (CI95% 1.03-1.16), which means that each increment of 1 mL/m in left atrial volume increases in 1.1 times the odds of having BNP levels in a superior category. In our sample, 37% of the male participants and 42% of female subjects had LA enlargement, when considering indexation to height and reference values of 35,7 mL/m for men and 33,7 mL/m for women[23].

## **Discussion**

Obesity is the main risk factor for LA enlargement. Several studies have identified BMI as an independent predictor of LA size in adults [24, 25]. In a recent population-based cohort, obesity was the condition with the highest OR for LA enlargement, superior to hypertension, age and female sex [23]. Longitudinal study with morbid obese patients submitted to bariatric surgery demonstrated a direct correlation between reduction in body weight and reduction in LA size independent of changes in blood pressure[26]. Left atrial enlargement occurs due to volume or pressure overload or due to increased left ventricular stiffness. During diastole, the left atrium is directly exposed to pressures in the left ventricle. Once these pressures are increased by decreased left ventricular compliance or increased stiffness, left atrial pressure increases to maintain adequate filling. This leads to increased atrial wall tension, chamber dilatation and stretching of

the atrial myocardium, which stimulates releasing of natriuretic peptides [27-29]. Clinical and population-based studies demonstrated that LA volume reflects diastolic dysfunction, in the absence of other contributing pathology such as primary atrial disease and mitral valve disease[30-32]. As well as being related to global diastolic dysfunction, LA volume reflects altered segmental relaxation, as evaluated by strain rates[33]. Since mitral valve disease and atrial fibrillation were rare findings in our population (see Table 1), it is quite probable that left atrial volume reflects diastolic dysfunction in this population of morbid obese.

Diastolic dysfunction has been increasingly recognized as a prevalent alteration in the myocardium of obese subjects and precedes overt systolic dysfunction[34-37]. Co-morbid conditions, such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, coronary disease and sleep apnea, are responsible for this strong association. Moreover, obesity is itself a direct cause of structural cardiac abnormalities, such as increased left ventricular (LV) mass, congestive heart failure (CHF), and atrial fibrillation [37-40]. Studies with healthy-obese subjects have given rise to the cardiomyopathy of obesity[41], which may be mediated by hemodynamic and inflammatory alterations, as well as lipotoxicity[42-44] and insulin resistance associated with obesity.

However, the study failed to demonstrate relation between BNP levels and important tissue Doppler and Doppler measures of diastolic dysfunction, such as  $E/E'$  (ratio of transmitral early diastolic velocity to mitral annular early diastolic velocity) and  $E/A$  (ratio of peak early to peak atrial Doppler flow velocity)[28]. Doppler and tissue Doppler assessment of instantaneous filling pressure reflect hemodynamic status in the short term, whereas LA volume is useful for evaluating long-term hemodynamic control [45]. Since our patients are ambulatory in origin and did not present with symptoms or signs of acute cardiac failure, it was not expected high LV filling pressures during examination. Poor concordance among echocardiography measures of diastolic function was also found by Petrie et al. in their cohort study[28]. As a measure of diastolic dysfunction, LA volume has the advantage of providing a long-term view of whether or not the patient has chronic diastolic dysfunction, regardless of the loading conditions present at the time of the examination[46]. BNP, on its turn, is elevated by cardiac structural abnormalities alone, independent of LV filling pressure [30, 34, 36, 47].



Moreover, LA enlargement is not only a biomarker of elevated filling pressures, but also of cardiovascular risk, atrial fibrillation, stroke and death [48, 49]. BNP, as well, has been increasingly recognized as an independent prognostic determinant of morbidity and mortality[50].

Despite the high prevalence in obese, clinical diagnosis of heart failure, specially diastolic heart failure, is difficult [51, 52]. Dyspnea, orthopnea and lower limb edema are commonly found in obese patients, but are not specific of heart failure[53]. Alternative mechanisms for exertional dyspnea in obesity are related to increased work of ambulation and adverse effect of excessive weight on respiratory mechanics and ventilation/perfusion ratio. Moreover, obesity is associated with increased risk for aspiration pneumonia, obstructive sleep apnea and alveolar hypoventilation syndrome. Apart from cardiac disease, alterations in lung expiratory flows in supine position may contribute to orthopnea in obesity[54] and venous insufficiency of the lower extremities, as well as obstructive sleep apnea with or without pulmonary hypertension may lead to lower limb edema in obese patients [55, 56]. Auscultation of heart and lung sounds is more difficult than in lean patients and echocardiographic evaluation may have technical limitations, specially in the most severe forms of obesity[57]. In this context, brain natriuretic peptide, which is elevated in systolic[58] and diastolic dysfunction[59] in general population, is a potential important tool in the differential diagnosis of dyspnea in obese patients.

Nonetheless, various studies have found diminished natriuretic peptides levels in obese patients and inverse relation between BNP and BMI, independent of other factors that elevate natriuretic peptides[3-7, 60-62]. This leads to questioning of natriuretic peptides diagnostic and prognostic utility in heart failure diagnosis in subjects in upper BMI extracts. The unexpected behavior of natriuretic peptides in obesity may be explained either by decreased production due to estrogen[63, 64] and cytokines and adipokines[65] action or by increased degradation, mediated by endopeptidases [66]or abundant clearance receptor in adipose tissue[67]. It probably reflects natriuretic peptides effect in lipolysis and in the pathophysiology of obesity. A recent systematic review made by this group showed that evaluation of BNP and its precursor NT-proBNP and their correlation with BMI in class III obese subjects reveals contradictory results[8]. Since this population is increasing more importantly than any other class of obesity,

determining BNP behavior is fundamental to its clinical use[1, 68, 69]. Our data shows low BNP levels in morbid obese patients, but could not find an inverse relation between BNP and BMI. It probably happened because of high BMI levels in the whole population, which did not allow correlation to be statistically significant. Although 30% of the population had values below the limit of detection of the test, BNP levels were still determined by left atrial volume, a marker of chronic diastolic dysfunction. It probably reveals that BNP maintains its utility in detecting diastolic heart failure in obese patients. As observed by other authors, our analysis suggests that lower levels should be used to maintain the accuracy of BNP in class III obese patients.

This study has several limitations. First, underestimation of diastolic dysfunction may have occurred due to the lack of echocardiographic data regarding the duration of reverse pulmonary vein atrial systole flow and duration of mitral valve atrial wave flow measures. These measures were not possible because of technical limitations related to body *habitus*. Secondly, it was not possible to perform sleep studies. Although this may have limitations in providing prevalence data about obstructive sleep apnea, the effect on BNP levels is unpredictable, since studies addressing the correlation between natriuretic peptides levels and obstructive sleep apnea have conflicting results[70, 71]. Finally, the relative small number of participants do not allow definitive conclusions about the role of other diastolic dysfunction measures in determining BNP levels in obese population. The small number of cases of systolic heart failure does not allow conclusions on the behavior of BNP in obese patients with reduced left ventricle ejection fraction, as well.

### **Conclusion**

In conclusion, left atrial volume was the only determinant of BNP levels in ambulatory class III obese patients. Obesity has been recognized as an important factor associated with left atrial enlargement, which is an important marker of chronic diastolic dysfunction. The strong association between BNP levels and left atrial volume, probably indicates that the peptide maintains its utility in detecting diastolic dysfunction in obese subjects, despite consistent findings of lower BNP levels in this population. Larger studies with morbid obese patients with heart failure are needed to confirm these findings.

**Acknowledgements**

The authors would like to thank Dr. Cláudia Maria Fernandes for her precious help in the subjects recruitment process, and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, Brazil, and Conselho Nacional do Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil, for supporting this study.

**Conflict of Interest Statement**

The authors have no conflicts of interest.

Table 1

**Patients baseline clinical and laboratorial characteristics according to BNP group and overall**

Variable	Overall $\pm$ SD	BNP $\leq$ 5.1	5.2 $\leq$ BNP $\leq$ 17.1	BNP $\geq$ 17.2	p value
<b>Clinical history</b>					
Age (years)	44 $\pm$ 11.5	40	45	46	.11
Female (%)	81	77	79	86	.66
Dyspnea (%)	80	81	79	79	.99
NYHA III or IV(%)	17	13	14	24	.44
Orthopnea (%)	41	40	50	35	.48
PND (%)	24	27	21	24	.90
<b>Comorbidities</b>					
HT(%)	78	77	76	79	.95
Diabetes (%)	35	32	43	31	.59
MS(%)	78	81	79	72	.72
CS (%)	3	3	0	7	.35
PD (%)	27	35	17	28	.28
Important MR (%)	1.3	0	0	4.2	.34
AF (%)	3.4	0	3.4	6.9	.55
<b>Physical exam</b>					
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	53.2 $\pm$ 7.9	51.5	52.8	55.1	.21
SP (mmHg)	141 $\pm$ 23	137	139	146	.29
DP(mmHg)	87 $\pm$ 17	85	88	89	.81
Waist (cm)	138 $\pm$ 14	136	140	138	.41
Waist/Hips	0.94 $\pm$ 0.09	0.94	0.95	0.94	.82
Leg edema (%)	64	58	65	65	.56
<b>Laboratory data</b>					
Fasting glucose (mg/dL)	107 $\pm$ 35	104	112	106	.41
Cholesterol (mg/dL)	192 $\pm$ 49	195	189	191	.91
Creatinine (g/dL)	.9 $\pm$ .2	.8	.9	.8	.77

p values are for comparisons among 3 BNP groups. AF Atrial Fibrillation; BMI Body Mass Index; BNP Brain Natriuretic Peptide; CS Coronary Syndrome; HT Hypertension; MR Mitral Regurgitation; MS Metabolic Syndrome; OSA Obstructive Sleep Apnea based on clinical score; PD Pulmonary Disease; PND Paroxysmal Nocturnal Dyspnea

Table 2

**Echocardiographic data according to BNP group and overall**

Variable	Overall	SD	BNP ≤5.1	5.2≤BNP≤17.1	BNP≥17.2	p value
LVEF(%)	65.8	7.9	67	65	65	0.76
LAVi (mL/m)	37.4	9.9	32.9	36.4	43.5	0.01
LVEDD (mm)	51.1	3.8	51	50	52	0.35
LVESD (mm)	32.2	4.6	32	32	33	0.59
E/A	1.2	0.4	1.1	1.1	1.2	0.39
E/e' (average)	8.5	2.6	8.4	8.4	8.7	0.97
E/e' (lateral)	8.9	7.4	9.2	7.5	10.3	0.46
E/e' (septal)	9.8	5.3	10.4	9.3	9.6	0.83
Strain (average)	22.4	3.2	22.4	22.2	23.2	0.54
Strain rate (average)	1.5	0.3	1.5	1.5	1.7	0.12

**p values are for comparisons among 3 BNP groups. E/A=ratio of peak early to peak atrial Doppler flow velocity; E/e' = ratio of transmitral early diastolic velocity to mitral annular early diastolic velocity; HF= Heart Failure; LAVi Left Atrial Volume indexed to height ; LVEF Left Ventricle Ejection Fraction; LVEDD Left Ventricle End-Diastolic diameter; LVESD Left Ventricle End-Systolic diameter; SD Standard deviation**

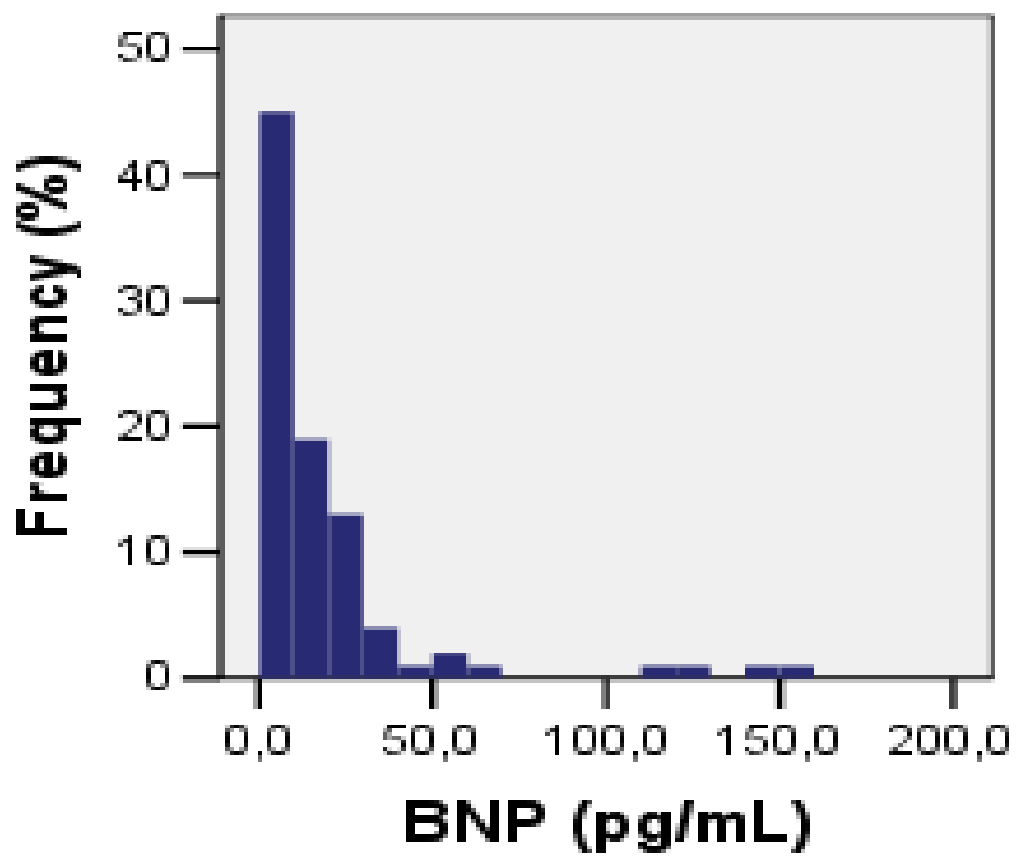


Figure 1. Distribution of BNP values in the population

## References

- [1] Freedman DS. Khan LK. Serdula MK. Galuska DA. Dietz WH. Trends and Correlates of Class 3 Obesity in the United States From 1990 Through 2000. *JAMA*. 2002;288:1758-61.
- [2] Kenchaiah S. Evans JC. Levy D. Wilson PWF. Benjamin EJ. Larson MG. Kannel WB. Obesity and the Risk of Heart Failure. *NEJM*. 2002;347(5):305-13.
- [3] Daniels L. Clopton P. Bhalla V. Krishnaswamy P. Nowak R. McCord J. Hollander J. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006;151(5):999-1005.
- [4] Krauser DG. Lloyd-Jones DM. Chae CU. Cameron R. Anwaruddin S. Baggish AL. Chen A. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: A ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J*. 2005;149(4):744-50.
- [5] Dokainish H. Gonzalez R. Hartley WB. Caldera A. Koshy S. Sengupta R. Lakkis NM. Usefulness of B-type natriuretic peptide levels to predict left ventricular filling pressures in patients with body mass index >35, 31 to 35, and < or =30 kg/m<sup>2</sup>. *Am J Cardiol*. 2007 Oct 1;100(7):1166-71.
- [6] McCord J. Mundy BJ. Hudson MP. Maisel AS. Hollander JE. Abraham AT. Steg PG. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2247-52.
- [7] Mehra M. Uber P. Park M. Scott R. Ventura H. Harris B. Frohlich E. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1590-5.
- [8] Belegoli A. Diniz M. Ribeiro A. Natriuretic peptides: linking heart and adipose tissue in obesity and related conditions – a systematic review. *Obes Rev*. 2009;10:617–26.
- [9] van Kimmenade R. van Dielen F. Bakker J. Nijhuis J. Crijns H. Buurman W. van Dieijen-Visser M. Is brain natriuretic peptide production decreased in obese subjects? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:886–7.
- [10] Fernandes F. Ramires FJA. Buck PC. Almeida IJ. Rabelo R. Dantas SA. Salemi VMC. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide, but not brain natriuretic peptide, is increased in patients with severe obesity. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(2):153-8.
- [11] Hanusch-Enserer U. Hermann KM. Cauza E. Spak M. Mañhr B. Dunky A. Rosen HR. Effect of Gastric Bypass on Aminoterminal Pro-brain Natriuretic Peptide in the Morbidly Obese. *Obes Res*. 2003;11:695-8.
- [12] St Peter JV. Hartley GG. Murakami MM. Apple FS. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: Relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem*. 2006;52(4):680-5.
- [13] Chobanian A. Bakris G. Black H. Cushman W. Green L. Izzo Jr J. Jones D. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289:2560-72.

- [14] Genuth S. Alberti K. Bennett P. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diab Care*. 2003;26:3160.
- [15] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106:3143.
- [16] Lang R. Bierig M. Devereux R. Flachskampf F. Foster E. Pellikka P. Picard M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 18((12)):1440-63.
- [17] Garcia M. Thomas J. Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:865-75.
- [18] Nagueh S. Middleton K. Kopelen H. Zoghbi W. Quinones M. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-33.
- [19] Basnight M. Gonzalez M. Kershenovich S. Appleton C. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics, mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:547-58.
- [20] Wang Y. Gutman J. Heilbron D. Wahr D. Schiller N. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest*. 1984;86:595-601.
- [21] Mair J. Hammerer-Lercher A. Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:571 - 88.
- [22] Abreu MNS. Siqueira AL. Caiaffa WT. Ordinal logistic regression in epidemiological studies. *Rev Saúde Pública*. 2009;43(1):183-94.
- [23] Stritzke J. Markus MRP. Duderstadt S. Lieb W. Luchner A. Döring A. Keil U. The Aging Process of the Heart: Obesity Is the Main Risk Factor for Left Atrial Enlargement During Aging. The MONICA/KORA (Monitoring of Trends and Determinations in Cardiovascular Disease/Cooperative Research in the Region of Augsburg) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1982-9.
- [24] Gottdiener J. Reda D. Williams D. Materson B. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:651- 8.
- [25] Ayer J. Almafragy H. Patel A. Hellyer R. Celermajer D. Body mass index is an independent determinant of left atrial size. *Heart Lung Circ*. 2008;17:19 –24.
- [26] Garza CA. Pellikka PA. Somers VK. Sarr MG. Seward JB. Collazo-Clavell ML. Oehler E. Major weight loss prevents long-term left atrial enlargement in patients with morbid and extreme obesity. *European Journal of Echocardiography*. 2008;9:587-93.
- [27] Simek C. Feldman M. Haber H. Wu C. Jayaweera A. Kaul S. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1995;8:37–47.
- [28] Douglas PS. The Left Atrium. A Biomarker of Chronic Diastolic Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1206-7.
- [29] Abhayaratna WP. Seward JB. Appleton CP. Douglas PS. Oh JK. Tajik AJ. Tsang TSM. Left Atrial Size. Physiologic Determinants and Clinical Applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006 47(12):2357– 63.
- [30] Tsang TSM. Barnes ME. Gersh BJ. Bailey KR. Seward JB. Left Atrial Volume as a Morphophysiological Expression of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Relation to Cardiovascular Risk Burden. *Am J Cardiol*. 2002;90:1284-9.
- [31] Pritchett AM. Mahoney DW. Jacobsen SJ. Rodeheffer RJ. Karon BL. Redfield MM. Diastolic Dysfunction and Left Atrial Volume. A Population-Based Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:87-92.



- [32] Gottdiener JS. Kitzman DW. Aurigemma GP. Arnold AM. Manolio TA. Left Atrial Volume. Geometry. and Function in Systolic and Diastolic Heart Failure of Persons >65 Years of Age (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol.* 2006;97:83- 9.
- [33] Pavlopoulos H. Nihoyannopoulos P. Left atrial size: a structural expression of abnormal left ventricular segmental relaxation evaluated by strain echocardiography. *Eur J Echocardiol.* 2009;10:865–71.
- [34] Wang TJ. Parise H. Levy D. D'Agostino RB. Wolf PA. Vasan RS. Benjamin EJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471-7.
- [35] Frost L. Hune LJ. Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: The Danish Diet. Cancer. and Health Study. *Am J Med.* 2005;118:489-95.
- [36] Rosengren A. Hauptman PJ. Lappas G. Olsson L. Wilhelmsen L. Swedberg K. Big men and atrial fibrillation: effects of body size and weight gain on risk of atrial fibrillation in men. *Eur Heart J.* 2009;30:1113-20.
- [37] Schunkert H. Obesity and target organ damage: the heart. *Int J Obes.* 2002;26(Suppl 4):S15-S20.
- [38] Grandi A. Zanzi P. Piantanida E. Gaudio G. Bertolini A. Guasti L. Venco A. Obesity and left ventricular diastolic function: noninvasive study in normotensives and newly diagnosed never-treated hypertensives. *Int J Obes.* 2000;24:954-8.
- [39] Peterson LR. Waggoner AD. Schechtman KB. Meyer T. Gropler RJ. Barzilai B. Da'vila-Roma'n VcG. Alterations in Left Ventricular Structure and Function in Young Healthy Obese Women. Assessment by Echocardiography and Tissue Doppler Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(8):1399–404.
- [40] Tsang TSM. Barnes ME. Miyasaka Y. Cha SS. Bailey KR. Verzosa GC. Seward JB. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J.* 2008;29:2227-33.
- [41] Sharma S. Adroque JV. Golfman L. Uray I. Lemm J. Youker K. Noon GP. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J.* 2004;18:1692-700.
- [42] Abraham TP. Dimaano VL. Liang H-Y. Role of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in Current Clinical Practice. *Circulation.* 2007;116:2597-609.
- [43] Marwick TH. Measurement of Strain and Strain Rate by Echocardiography. Ready for Prime Time? *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1313-27.
- [44] Kasner M. Westermann D. Steendijk P. Gaub R. Wilkenshoff U. Weitmann K. Hoffmann W. Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Diastolic Function in Heart Failure With Normal Ejection Fraction. A Comparative Doppler-Conductance Catheterization Study. *Circulation.* 2007;116:637-47.
- [45] Petrie MC. Hogg K. Caruana L. McMurray JJV. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart.* 2004;90:511-7.
- [46] Dokainish H. Combining tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular filling pressures: Review of the literature and clinical recommendations. *Can J Cardiol.* 2007;23(12):983-9.
- [47] Benjamin EJ. D'Agostino RB. Belanger AJ. Wolf PA. Levy D. Left Atrial and the Risk of Stroke and Death: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1995;92(4):835-41.
- [48] Horwich TB. Hamilton MA. Fonarow GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):85-90.
- [49] Richards M. Nicholls MG. Espiner EA. Lainchbury JG. Troughton RW. Elliott J. Frampton CM. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):52-60.

- [50] Caruana L. Petrie MC. Davie AP. McMurray JVJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ*. 2000;321:215-9.
- [51] Teixeira CA. Dos Santos JE. Silva GA. Souza EST. Martinez JAB. Prevalence of and the potential physiopathological mechanisms involved in dyspnea in individuals with class II or III obesity. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):28-35.
- [52] Sin DD. Jones RL. Man P. Obesity Is a Risk Factor for Dyspnea but not for Airflow Obstruction. *Arch Intern Med*. 2002;162:1477-81.
- [53] Stirbulov R. Respiratory repercussions of obesity. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):vii-viii.
- [54] Ferreti A. Giampiccolo P. Cavalli A. Milic-Emili J. Tantucci C. Expiratory Flow Limitation and Orthopnea in Massively Obese Subjects. *Chest*. 2001;119:1401-8.
- [55] Blankfield RP. Hudge DW. Tapolyai AA. Zyzanski SJ. Bilateral Leg Edema. Obesity. Pulmonary Hypertension. and Obstructive Sleep Apnea. *Arch Intern Med*. 2000;160:2357-62.
- [56] Blankfield RP. Zyzanski SJ. Bilateral leg edema. pulmonary hypertension. and obstructive sleep apnea. A cross-sectional study. *J Fam Pract*. 2002;51:561-4.
- [57] Poirier P. Giles TD. Bray GA. Hong Y. Stern JS. Pi-Sunyer FX. Eckel RH. Obesity and Cardiovascular Disease Pathophysiology. Evaluation. and Effect of Weight Loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:968-76.
- [58] McCullough P. Nowak R. McCord J. Hollander J. Herrmann H. Steg P. Duc P. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-22.
- [59] Lubien E. DeMaria A. Krishnaswamy P. Clopton P. Koon J. Kazanegra R. Gardetto N. Utility of B-Natriuretic Peptide in Detecting Diastolic Dysfunction: Comparison With Doppler Velocity Recordings. *Circulation*. 2002;105:595-601.
- [60] Taylor JA. Christenson RH. Rao K. Jorge M. Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *Am Heart J*. 2006;152(6):1071-6.
- [61] Iwanaga Y. Kihara Y. Niiizuma S. Noguchi T. Nonogi H. Kita T. Goto Y. BNP in overweight and obese patients with heart failure: An analysis based on the BNP-LV diastolic wall stress relationship. *J Card Fail*. 2007;13(8):663-7.
- [62] Wang TJ. Larson MG. Levy D. Benjamin EJ. Leip EP. Wilson PWF. Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
- [63] Belo NO. Sairam MR. Reis AMd. Impairment of the Natriuretic Peptide System in Follitropin Receptor Knockout Mice and Reversal by Estradiol: Implications for Obesity-Associated Hypertension in Menopause. *Endocrinology*. 2008; 149(3):1399-406.
- [64] Maffei S. Ry SD. Prontera C. Clerico A. Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci*. 2001;101: 447-53.
- [65] Moro C. Klimcakova E. Lomède K. Berlan M. Lafontan M. Stich V. Bouloumié A. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia*. 2007;50:1038–47.
- [66] Moro C. Klimcakova E. Lafontan M. Berlan M. Galitzky J. Phosphodiesterase-5A and neutral endopeptidase activities in human adipocytes do not control atrial natriuretic peptide-mediated lipolysis. *Br J of Pharmacology*. 2007;152:1102-10.
- [67] Sarzani R. Dessì-Fulgheri P. Paci VM E. E. Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest*. 1996 Oct;19(9):581-5.
- [68] Sturm R. Increases in morbid obesity in the USA: 2000–2005. *Pub Health*. 2007;121:492-6.
- [69] Santos LMP. Oliveira IV. Peters LR. Conde WL. Trends in Morbid Obesity and in Bariatric Surgeries Covered by the Brazilian Public Health System[Epub ahead of print]. *Obes Surg*. 2008.

[70] Patwardhan AA. Larson MG. Levy D. Benjamin EJ. Leip EP. Keyes MJ. Wang TJ. Obstructive Sleep Apnea and Plasma Natriuretic Peptide Levels in a Community-Based Sample. *Sleep*. 2006;29(10):1301-6.

[71] Kita H. Ohi M. Chin K. Noguchi T. Otsuka N. Tsuboi T. Itoh H. The nocturnal response of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous airway pressure. *J Sleep Res*. 1998; 7:199-207.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG**  
**Grupo Multidisciplinar para Tratamento da Obesidade Mórbida**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa, cujo título é: **Avaliação dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético cerebral em obesos mórbidos e relação com comorbidades associadas.**

Leia com atenção este documento ou peça para alguém fazê-lo para você. Qualquer dúvida em relação ao projeto ou a expressões usadas neste termo de consentimento, serão prontamente esclarecidas pelo pesquisador.

**1. Pesquisador principal:** Dr. Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais. Telefone de contato: 32489379.

**2. Justificativa da pesquisa:** O peptídeo natriurético cerebral ou BNP é uma substância produzida pelo coração e liberada no sangue. A quantidade produzida varia de indivíduo para indivíduo, dependendo dos níveis de pressão a que o coração está submetido e da presença de algumas doenças. É importante estudar os valores do BNP em pacientes com obesidade mórbida para conhecer melhor esta condição e suas complicações.

**3. Objetivos da pesquisa:** Esta pesquisa pretende avaliar os valores de peptídeo natriurético cerebral no sangue de pacientes portadores de obesidade mórbida que estão aguardando tratamento cirúrgico e relacionar esses valores com a presença de diabetes tipo 2, colesterol e triglicérides altos, pressão arterial elevada e algumas condições cardíacas, avaliadas por ecocardiograma.

**4- Procedimentos:** Pacientes portadores de obesidade mórbida, acompanhados no pré-operatório, pela equipe do Grupo Multidisciplinar para Tratamento Cirúrgico da Obesidade Mórbida do Hospital das Clínicas da UFMG serão convidados a participar desta pesquisa, que consiste na realização dos seguintes testes:

- **Entrevista e exame físico:** realizados por médico, durando cerca de 20 minutos;
- **Eletrocardiograma,** durando cerca de 15 minutos. Este exame faz parte da rotina de pré-operatório de todos os pacientes com obesidade mórbida.
- **Dosagem de glicose, insulina, colesterol total e frações, triglicérides, creatinina:** é realizada coleta de sangue em veia do antebraço. Estes exames fazem parte da rotina para pacientes que estão se preparando para o tratamento cirúrgico da obesidade.
- **Dosagem de BNP** no sangue: é feita uma punção na veia do antebraço para coleta de sangue; procedimento idêntico ao necessário para qualquer outra coleta de sangue, durando menos que 10 minutos, habitualmente.
- **Ecocardiograma:** ultra-som do coração, que permite a visualização das estruturas cardíacas, demorando de 20 a 40 minutos de duração;

Os exames de eletrocardiograma e ecocardiograma são testes cardíacos de rotina e não existem exames semelhantes que possam fornecer as mesmas informações. O exame do BNP será coletado no dia da sua consulta no Ambulatório de Endocrinologia e realizado por aparelho portátil. O exame de Ecocardiograma será realizado, gratuitamente, no Hospital Socor pela Dra. Márcia Barbosa

Os demais exames de sangue serão realizados, gratuitamente, no Hospital das Clínicas da UFMG. Atestados de presença serão fornecidos, para justificação junto ao trabalho ou à escola.

5. **Benefícios:** O principal benefício para o paciente é a avaliação completa do funcionamento do coração. Todos os pacientes receberão, por escrito, o resultado de seus exames. Caso seja encontrada alguma alteração, serão feitas as recomendações e os encaminhamentos necessários, dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

6. **Riscos e desconfortos:** Não existem riscos envolvidos com a realização da entrevista, do exame físico, do eletrocardiograma ou do ecocardiograma. A punção da veia pode provocar dor no local e, ocasionalmente, pequenos hematomas. Caso ocorra qualquer complicação, o paciente será assistido pelos médicos responsáveis pela pesquisa, que providenciarão a melhor assistência disponível para o tratamento dentro do Hospital das Clínicas da UFMG.

7. **Direito de recusa:** O paciente tem todo direito de se recusar a participar, em qualquer momento da pesquisa, sem que isto acarrete prejuízo a seu atendimento em qualquer setor do Hospital das Clínicas e à realização da cirurgia bariátrica.

8. **Garantia de esclarecimento:** Em qualquer momento da pesquisa, o indivíduo tem direito de receber informações acerca da pesquisa e dos exames que serão realizados.

9. **Garantia de sigilo:** Os dados obtidos durante a pesquisa são confidenciais e não serão usados para outros fins.

10. **Ressarcimento e indenização:** Haverá ressarcimento dos gastos com transporte para realização de ecocardiograma aos sujeitos da pesquisa. Não haverá qualquer outro tipo de ressarcimento financeiro aos participantes da pesquisa.

Não se espera o aparecimento de nenhuma complicação, mas a equipe de pesquisadores e o Hospital das Clínicas se responsabiliza pelo encaminhamento do tratamento de eventuais complicações, dentro de seus serviços. Não está prevista indenização aos participantes.

#### 11. **Contato Com Os Pesquisadores:**

Caso seja necessário, o contato poderá ser feito diretamente com o pesquisador: Prof. Dr. Antonio Luiz Pinho Ribeiro, professor do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Telefone de contato: 32489379 e com a Dra. Aline Maria Rezende Belegoli. Tel: 87976441

Caso venha a ter alguma dúvida quanto aos seus direitos como paciente de pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP), através dos telefones 3409-4592. Tal comitê localiza-se no campus da Universidade Federal de Minas Gerais à Avenida Presidente Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 31270-90, Unidade Administrativa II- 2º. Andar- Sala 2005.

#### **Consentimento:**

Eu, após receber informações sobre o projeto de título: Avaliação dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético cerebral em obesos mórbidos e relação com comorbidades associadas e

sobre os procedimentos e exames necessários para participar dele , concordo em participar desta pesquisa.

Paciente:

Assinatura:

---

Testemunha:

Assinatura:

---

Pesquisador:

Assinatura:

---

## Ficha Individual de dados clínicos, laboratoriais e ecocardiográficos

Avaliação dos níveis plasmáticos de peptídeo natriurético cerebral em obesos  
mórbidos e relação com comorbidades associadas

### IDENTIFICACAO

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

Numero pesquisa \_\_\_\_\_

Data exame: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

SAME: \_\_\_\_\_

Endereco: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_

Data nasc.: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_ Sexo (0. fem. 1. masc.): \_\_\_

Nome/parentesco do contato: \_\_\_\_\_

Telefones do contato: \_\_\_\_\_

### DOENCA CARDIOVASCULAR manifesta

(0. nao 1. sim 7. nao sabe 8. nao realizado 9. nao se aplica)

Evento Coronariano Previo: \_\_\_

DataECoP: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

HP angioplastia: \_\_\_

HP CRVM: \_\_\_

HP de IAM: \_\_\_

Dor toracica: \_\_\_

DataDorT: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

ClasseCass: \_\_\_ (0. nao 1. Nao cardiaca 2. Dor precordial atipica 3. *Angina pectoris*)

ClasseCCS: \_\_\_ (0. ausente 1. Classe I 2. Classe II 3. Classe III 4. Classe IV)

Numero de episodios: \_\_\_

Restringe atividades: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

Necessitou atendimento medico: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

Exame compl. confirma ICo se *Angina pectoris* ou dor atipica: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

TE: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

DataTE: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Cintilografia: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

DataCINT: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Cat: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

DataCat: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Dispneia:** \_\_\_ (0 nao 1 sim)

Classe Funcional NYHA: \_\_\_ (0. ausente 1. Classe I 2. Classe II 3. Classe III 4. Classe IV)

Ortopneia: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

Dispneia paroxistica noturna: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

**Edema** membros inferiores: \_\_\_ (de 0 a 4+)

Simetrico: \_\_\_ (0 nao 1 sim)

Outros edemas \_\_\_\_\_ (0 nao 1 sim)

Varizes em membros inferiores: \_\_\_\_\_ (0 nao 1 sim)

**AVC isquemico:** \_\_\_ (0 nao 1 sim)

DataAVC: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Ins. Vasc. Perif.:** (0 nao 1 sim) \_\_\_

DataVP: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Claudicacao Intermitente (0 nao 1 sim) \_\_\_

Deficit de pulso (0 nao 1 sim) \_\_\_

Qual pulso: \_\_\_\_\_

Amputacao(0 nao 1 sim) \_\_\_

DataAmp: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Bypass de MMII (0 nao 1 sim) \_\_\_

DataByp: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

**Diabetes mellitus** (0. nao 1. sim 2. Não sabe): \_\_\_\_\_

Tempo total de DM: \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ anos



**Insulina** (0 não usa 1-1 vez/dia 2-2 vezes/dia 3-3vezes/dia 4-4 ou mais vezes 9- sem informação)\_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

**Hipoglicemiante oral** (0 não usa 1. 1 vez/dia 2-2 vezes/dia 3-3vezes/dia 9- sem informação):

1. Metformin \_\_\_\_\_  
Dose\_\_\_\_\_

2. Sulfoniluréia \_\_\_\_\_  
Droga \_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

3. Acarbose \_\_\_\_\_  
Dose\_\_\_\_\_

4. Glitazona \_\_\_\_\_  
Dose \_\_\_\_\_

### Dislipidemia

Hipercolesterolemia (0. nao 1. sim 2.Não sabe): \_\_\_\_\_

Elevacao LDL (0. nao 1. sim 2.Não sabe): \_\_\_\_\_

Hipertrigliceridemia (0. nao 1. sim 2.Não sabe): \_\_\_\_\_

HDL reduzido (0. nao 1. sim 2.Não sabe) : \_\_\_\_\_

Uso de hipolipemiante (0. nao 1. sim 2.Não sabe): \_\_\_\_\_

Droga \_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

**HAS** (0. nao 1. sim 2.Não sabe): \_\_\_\_\_

Tempo total de HAS: \_\_\_\_\_ anos

Uso de anti-hipertensivo (0. nao 1. progresso 2. atual): \_\_\_\_\_

Uso regular (0. nao 1. sim): \_\_\_\_\_

**Antihipertensivos** (0 não usa 1-1 vez/dia 2-2 vezes/dia 3-3vezes/dia 4-4 vezes ou mais/dia 9-sem informação)

1-Diuréticos tiazídicos\_\_\_\_\_

Droga:\_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

2-Diuréticos de alça\_\_\_\_\_

Droga \_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

3-Beta-bloqueador\_\_\_\_\_

Droga\_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

4-Bloqueador canal cálcio\_\_\_\_\_

Droga \_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

5-Inibidor enzima conversora\_\_\_\_\_

Droga\_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

6-Bloqueador ação central\_\_\_\_\_

Droga\_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

7-Vasodilatador \_\_\_\_\_

Droga\_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

8-Antagonista receptor angiotensina

Droga\_\_\_\_\_

Dose\_\_\_\_\_

**Tabagismo** (0. não 1. progresso 2. atual): \_\_\_\_

Anos-maço: \_\_\_\_\_

Tempo total de tabagismo: \_\_\_\_ anos

**Etilismo** (0. não 1. progresso 2. atual): \_\_\_\_

Tempo total de etilismo: \_\_\_\_ anos

Número de dias da semana que bebe \_\_\_\_\_ dias

No. de doses/dia \_\_\_\_\_ doses

(Uma Dose = ½ garrafa ou 1 lata cerveja ou 1 copo de vinho ou 1 dose de destilados)

**Doenças pulmonares** (0. não 1. sim 2. Não sabe): \_\_\_\_

Asma: \_\_\_\_\_

DPOC: \_\_\_\_\_

Diagnostico espirometrico: \_\_\_\_

**Apneia do sono** (0. não 1. sim 2. Não sabe):

Roncos noturnos\_\_\_\_\_

Apneias testemunhadas por outros\_\_\_\_\_

Dificuldade de concentração diurna\_\_\_\_\_

Sonolência ou fadiga diurnas\_\_\_\_\_

Diagnóstico por polissonografia:\_\_\_

**Em caso afirmativo:** Chance de cochilar quando (quantificar chance de cochilar para cada atividade, sendo 0 . sem chance 1.chance pequena 2. Chance moderada 3.chance grande)

Sentado lendo\_\_\_\_\_

vendo TV\_\_\_\_\_

sentado inativo em local público\_\_\_\_\_

Sentado no carro como passageiro por uma hora seguida\_\_\_\_\_

deitado durante a tarde \_\_\_\_\_

sentado conversando \_\_\_\_\_

sentado após almoço sem bebida alcoólica\_\_\_\_\_

no trânsito quando parado por alguns minutos\_\_\_\_\_

**Insuficiência renal** (0. nao 1. sim 2.Não sabe): \_\_\_\_\_

**Esteatose hepática ao US** (0 não 1 sim) \_\_\_\_\_

**EXAME CLINICO** (0. ausente 1. presente)

PA sistolica \_\_\_\_\_mmHg

PA diastolica \_\_\_\_\_mmHg

FC \_\_\_\_\_bpm

Peso na consulta inicial: \_\_\_\_\_ kg

ALT \_\_\_\_\_m

IMC\_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Excesso de peso\_\_\_\_\_ kg

Circunferência abdominal : \_\_\_\_\_cm

Circunferência pélvica : \_\_\_\_\_ cm

IC/Q \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

Circunferência cervical: \_\_\_\_\_ cm

Edema de membros inferiores: \_\_\_\_ (0 a 4+)

B3: \_\_\_\_ (0 não 1 sim)

B4: \_\_\_\_ (0 não 1 sim)

Creptacoes: \_\_\_\_ (0. ausente 1.bases 2. ate terco medio 3. ate terco superior)

Sibilos: \_\_\_\_

Hepatomegalia: \_\_\_\_ (0 não 1 sim)

Acantose nigricans \_\_\_\_ (0 não 1 sim)

Pulsos em membros inferiores: \_\_\_\_ (0. ausentes 1. amplitude reduzida 2. amplos)

### **ELETROCARDIOGRAMA:**

Ritmo:

Bloqueios de ramo:

Sobrecargas:

Alteracoes repolarizacao ventricular:

Exame	Valor	Data
BNP (pg/mL)		
Glicemia de jejum (mg/dL)		
Glicohemoglobina A1c (%)		
Insulina (mcU/ml)		
Índice HOMA		
Colesterol total (mg/dL)		
HDL (mg/dL)		
LDL (mg/dL)		
Triglicérides (mg/dL)		
Creatinina (mg/dL)		
GGT		
FA		
AST		
ALT		
Hemoglobina		

## Protocolo de Avaliação Ecocardiográfica de Obesos Mórbidos

Nome \_\_\_\_\_  
 Numpesq \_\_\_\_\_  
 Ecodata <dd/mm/yyyy> \_\_\_\_\_  
 VD \_\_\_\_\_  
 VEd \_\_\_\_\_  
 VEs \_\_\_\_\_  
 SIV \_\_\_\_\_  
 PP \_\_\_\_\_  
 FeVE \_\_\_\_\_  
 FS \_\_\_\_\_  
 Ao \_\_\_\_\_  
 AE \_\_\_\_\_  
 VAE \_\_\_\_\_  
 STRAINVD \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SRVD \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 E'VD \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 A'VD \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SVD \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 E \_\_\_\_\_  
 A \_\_\_\_\_  
 E/A \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 DT \_\_\_\_\_  
 TRIV \_\_\_\_\_  
 DD \_\_\_\_\_ (1.NI 2.GI 3;GII 4. GIII 5. IND)  
 IM \_\_\_\_\_ (1.AUSENTE 2. LEVE 3.MODERADO 4. IMPORTANTE)  
 IAo \_\_\_\_\_ (1.AUSENTE 2. LEVE 3.MODERADO 4. IMPORTANTE)  
 IT \_\_\_\_\_ (1.AUSENTE 2. LEVE 3.MODERADO 4. IMPORTANTE)  
 FRAMERATETD \_\_\_\_\_  
 STRAINS \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 STRAINL \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 STRAINI \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 STRAINA \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 STRAINP \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 STRAINAS \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SRS \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SRL \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SRI \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SRA \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SRP \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 SRAS \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 Es' \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 As' \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 Ss \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 El' \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 Al' \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_  
 Sl \_\_\_\_\_ . \_\_\_\_\_

• Andamento do projeto - CAAE - 0266.0.203.000-08



**Título do Projeto de Pesquisa**

Avaliação dos níveis de peptídeo natriurético cerebral em obesos mórbidos e relação com comorbidades associadas

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	30/05/2008 15:54:06	23/06/2008 15:56:38		

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	26/05/2008 15:01:17	Folha de Rosto	FR196256	Pesquisador
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	30/05/2008 15:54:06	Folha de Rosto	0266.0.203.000-08	CEP
3 - Protocolo Pendente no CEP	19/06/2008 11:07:57	Folha de Rosto	266/08	CEP
4 - Protocolo Aprovado no CEP	23/06/2008 15:56:38	Folha de Rosto	266/08	CEP

[Voltar](#)



**Registro CEP: 014/2009** (Este número deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Belo Horizonte, 30 de março de 2009.


Interessado: Antônio Luiz Pinheiro  
Pesquisador Responsável

Parecer:

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, em reunião do dia 27 de março de 2009 analisou e **APROVOU** o protocolo de pesquisa "**Avaliação dos níveis de peptídeo natriurético cerebral e correlação com comorbidades associadas à obesidade mórbida.**", registrado neste CEP sob número 014/2009, no qual V. Sa. figura como pesquisador responsável.

OBS.:

Após o início da pesquisa, o pesquisador responsável deverá enviar ao CEP relatórios semestrais e final (para o primeiro semestre o prazo é de 30 de junho; para o segundo semestre é 31 de dezembro).

  
Dr. Francisco das Chagas Lima e Silva  
Coordenador do CEP