

Paulo Alberto Tayar Peres

**Efeitos imediatos de um esforço submáximo
sobre a velocidade de onda de pulso
em pacientes com Síndrome de Marfan**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo – UNIFESP, para obtenção do
Título de Doutor em Ciências

São Paulo
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Paulo Alberto Tayar Peres

**Efeitos imediatos de um esforço submáximo
sobre a velocidade de onda de pulso
em pacientes com Síndrome de Marfan**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – UNIFESP, para obtenção do
Título de Doutor em Ciências

Orientador:

Antonio Carlos de Camargo Carvalho

São Paulo

2010

Peres, Paulo Alberto Tayar

Efeitos imediatos de um esforço submáximo sobre a velocidade de onda de pulso em pacientes com Síndrome de Marfan. / Paulo A. T. Peres.
– São Paulo, 2010.

Tese de Doutorado – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Cardiologia

Immediate effects of submaximal effort on pulse wave velocity in patients with Marfan syndrome

1. Síndrome de Marfan. 2. Velocidade de onda de pulso. 3. Exercício. 4. Elasticidade aórtica.

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina
Departamento de Medicina - Disciplina de Cardiologia

Chefe do Departamento de Medicina: Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola
Chefe da Disciplina de Cardiologia: Prof. Dr. Antonio Carlos de Camargo Carvalho
Coordenador do Programa de Pós-Graduação: Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Paulo Alberto Tayar Peres

**Efeitos imediatos de um esforço submáximo
sobre a velocidade de onda de pulso
em pacientes com Síndrome de Marfan**

Presidente da Banca: Prof. Dr. _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Prof. Dr. _____

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus companheiros de profissão e todos os pacientes que ricamente contribuíram para sua execução e finalização.

Com carinho e saudades dedico a meu pai, João Ulysses Peres (in memorian), através de seu exemplo como profissional da área de saúde.

A meus filhos, minha mãe e minha esposa, pelo apoio e compreensão em todos os momentos que não estive presente na vida familiar durante a execução deste estudo.

Agradecimentos

Primeiro a Deus, pelo dom da vida e saúde que Ele me concedeu durante este estudo.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Camargo de Carvalho, pelo incentivo e conhecimentos a mim orientados.

Aos Meus colegas Graziela Cipriano, Denise Servantes, Cássia Mendes, Simone Matheus, Vladimir Medeiros, Gérson Cipriano, Carlos Manoel Monteiro pelo auxílio, companheirismo e amizade.

As secretárias Vânia Sabino, Darce Costa, Thereza Monteiro, pela presteza, apoio e amizade.

A secretária Edileuza Cunha pelo especial apoio e amizade desde os primeiros dias junto a Disciplina de Cardiologia.

Ao Setor de Lípidos da Disciplina de Cardiologia em proporcionar o espaço e condições para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Paulo J. F. Tucci, pela amizade e considerações neste trabalho.

Ao CNPq pelo apoio que vem proporcionando desde o início de minha formação acadêmica.

Esta tese foi realizada com auxílio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPQ

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Lista de Figuras	ix
Lista de Tabelas	x
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xi
Resumo	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	8
3.1 Casuística	9
3.1.1 Critérios de Inclusão	9
3.1.2 Critérios de Exclusão	9
3.2 Métodos	10
3.2.1 Velocidade de onda de pulso	11
3.2.2 Protocolo de exercício	11
3.2.3 Variáveis fisiológicas e lactato sanguíneo	12
3.2.4 Análise estatística	12
4 RESULTADOS	13
4.1 Tempo e velocidade de onda de pulso	14
4.2 Variáveis fisiológicas e lactato sanguíneo	16
5 DISCUSSÃO	19
6 CONCLUSÃO	24
7 ANEXOS	26
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
APÊNDICE	

Lista de Figuras

Figura 1. Valores da velocidade de onda de pulso(VOP) nos momentos repouso e final em 33 pacientes e 18 controles.....15

Figura 2. Tempo de propagação da onda de pulso nos momentos repouso e final em 33 pacientes e 18 controles.....15

Lista de Tabelas

Tabela 1. Idade e dados antropométricos dos 33 pacientes e 18 controles.....	10
Tabela 2. Variáveis fisiológicas no repouso, ao final do teste e na fase de recuperação.....	17
Tabela 3. Valores das frequências cardíacas no grupo controle e nos pacientes com SM em uso ou não de beta-bloqueador.....	18

Lista de Abreviaturas e Símbolos

%	Percentual
®	Marca Registrada
bpm	Batimentos por minuto
FC	Frequência cardíaca
kg	Kilograma
Kg/m ²	Kilograma por metro quadrado
m	Metro
m/s	Metro por segundo
MET	Equivalente metabólico
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milisegundos
n	Número de indivíduos
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
prev	Previsto
rec1min	Recuperação no primeiro minuto
s	Segundos
SM	Síndrome de Marfan
submax	Submáxima
VOP	Velocidade de onda de pulso
y	Miligramas de beta-bloqueador

Resumo

Introdução: A Síndrome de Marfan (SM) é uma doença de herança autossômica dominante decorrente de mutações no gene da fibrilina 1 no cromossomo 15, e pode apresentar manifestações esqueléticas, oculares, cardiovasculares entre outras. A velocidade de onda de pulso (VOP) é utilizada como um índice da elasticidade e rigidez arterial e está relacionada as propriedades elásticas da parede vascular. A prática de exercício é limitada para esta população.

Objetivo: Avaliar o efeito agudo de exercício submáximo em pacientes portadores de SM sem dilatação da aorta ou no máximo com dilatação leve deste vaso e o comportamento das variáveis fisiológicas.

Casuística e Método: A VOP e variáveis fisiológicas foram avaliadas antes e após a realização de um esforço submáximo em 33 pacientes com SM e 18 controles.

Resultados: A VOP no grupo com SM foi de $8,51 \pm 0,58$ m/s no repouso e de $9,10 \pm 0,63$ m/s ao final do exercício ($p=0,002$) e no grupo controle de $8,07 \pm 0,35$ m/s no repouso e $8,98 \pm 0,56$ m/s ao final ($p=0,004$). A análise comparativa da VOP entre os grupos controle e os pacientes com SM no repouso ($p=0,519$) e ao final do esforço ($p=0,866$) não se mostrou diferente. Os valores finais da frequência cardíaca do grupo controle ficaram 10% acima dos indivíduos com SM ($p = 0,01$). A pressão arterial sistólica final foi superior no grupo controle ($p=0,02$). O lactato não se mostrou diferente e o tempo de exercício foi superior no grupo controle ($p=0,01$).

Conclusão: O comportamento da distensibilidade aórtica foi semelhante, nos pacientes com SM sem ou com dilatação leve da aorta, ao grupo controle. Todavia as respostas cronotrópicas e pressóricas foram inferiores.

ABSTRACT

Purpose: Marfan syndrome is a dominant autosomal disease provoked by mutations of gene of fibrillin 1, chromosome 15, and may exhibit skeletal, ocular, cardiovascular and other manifestations. Pulse wave velocity (PWV) is used as a measure of arterial elasticity and rigidity and is related to the elastic properties of the vascular wall. As the practice of exercise is limited in this population, it was of our interest to analyze the acute effect of moderate to intensive exercise on patients with Marfan syndrome with either no dilatation of the aorta or a maximum of mild dilatation of this vessel. **Methods:** PWV and physiological variables were evaluated before and after the performance of sub-maximal exercise in 33 patients with Marfan syndrome and 18 controls. **Results:** PWV in the group with Marfan syndrome was 8.51 ± 0.58 m/s at rest and 9.10 ± 0.63 m/s at the end of the exercise ($p=0.002$); in the control group, PWV was 8.07 ± 0.35 m/s at rest and 8.98 ± 0.56 m/s at the end of exercise ($p=0.004$). The comparative analysis between groups regarding PWV at rest ($p=0.519$) and at the end of exercise ($p=0.866$) revealed no statistically significant differences. The final heart rate values in the control group were 10% higher than values in the group with Marfan syndrome ($p = 0.01$). Final systolic arterial pressure was higher in the control group ($p=0.02$). There was no difference in lactate between groups. Exercise time was greater in the control group ($p=0.01$). **Conclusions:** The behavior of aortic distensibility was similar in the patients with Marfan syndrome without or with mild dilatation of the aorta to that of the control group. The chronotropic and pressure responses were lower in patients than in control group.

1 INTRODUÇÃO

O avanço tecnológico permite atualmente o entendimento e diagnóstico de diversas síndromes complexas dependentes da compreensão do genoma humano.

A Síndrome de Marfan (SM) é uma doença com característica autossômica dominante decorrente de mutações no locus da fibrilina 1 localizada no cromossomo 15, vindo o paciente sofrer com alterações multi-sistêmicas no tecido conjuntivo. Tais desarranjos envolvem o diagnóstico clínico fora de famílias com fenótipo clássico, segundo critérios de manifestações esqueléticas, oculares, cardiovasculares, cutâneas, neurológicas, pulmonares e da história familiar⁽¹⁾.

As complicações cardiovasculares na Síndrome de Marfan incluem: prolapso e regurgitação da válvula mitral, dilatação ventricular esquerda, dilatação da artéria pulmonar, mas o principal comprometimento é a dilatação da raiz da aorta, destacando-se como fator de alto risco a esta população⁽²⁾.

O tratamento atual para as afecções da aorta na SM envolve uma abordagem clínica e/ou cirúrgica, onde preconiza-se cuidados com a atenção respiratória no pós-operatório por meio de suporte ventilatório, principalmente em pacientes portadores de cifoescolioses importantes, e a realização dos exercícios, necessitando este paciente também de um suporte multiprofissional⁽³⁻⁵⁾.

A realização de atividades de lazer como a caminhada, a corrida e a bicicleta se mostram cada vez mais presentes e suas práticas regulares podem funcionar como recursos terapêuticos na prevenção dos diversos fatores de risco. Peters et al., aplicaram um questionário para avaliação de aderência medicamentosa e mudança na realização de atividades físicas pós-diagnóstico da SM. Os autores observaram que a caminhada foi a atividade de maior aderência dentre outras e que 79% dos pacientes modificaram a atividade executada após diagnóstico da doença⁽⁶⁾.

O “Guidelines of Marfan Foundation”, orienta os pacientes portadores da SM na realização de atividades físicas, devendo-se evitar as atividades com isometria, a realização de exercícios aeróbios em níveis superiores a 50% do consumo de oxigênio máximo, evitar mudanças de direção e ou desacelerações bruscas e a realização de exercícios competitivos. Os autores destacam ainda o cuidado no controle da frequência cardíaca nos pacientes que fazem uso ou não de beta-bloqueadores^(7,8).

Em 2004, uma comissão da Associação Americana do Coração traçou recomendações para atividades recreacionais e atividade física em diversas populações de jovens com doenças cardiovasculares de etiologia genética. Os autores, definiram faixas de baixa e média intensidade, sendo expressas de 0 a 4 e de 4 a 6 equivalente metabólico (MET), respectivamente. Foi descrito ainda, uma escala de elegibilidade para participação em atividades esportivas recreacionais não competitivas, também direcionada ao grau de intensidade proposto⁽⁹⁾.

A orientação da American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation (1999) indica claramente que o processo de prescrição de exercícios deve ser individualizado⁽¹⁰⁾. Não observamos na literatura, artigos que direcionem o processo de prescrição de exercício e/ou acompanhamento da realização dos mesmos em pacientes com SM dentro de parâmetros concretos. Contudo, deve-se destacar ainda que o exercício se mostra hoje como terapêutica coadjuvante na abordagem das doenças cardiovasculares, ressaltando o seu importante papel no controle dos diversos fatores de risco⁽¹¹⁾.

Um trabalho realizado com 10 indivíduos submetidos a exercícios aeróbicos, mostrou redução da pressão arterial em repouso e durante exercício, após períodos de 6 e 18 meses da terapêutica⁽¹²⁾. Autores também relatam redução da pressão arterial após exercício decorrentes de interferência de receptores H_1 ⁽¹³⁾.

A importância do exercício regular também é descrita na V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, a qual preconiza de forma individualizada a prática de exercícios dinâmicos de 3 a 5 vezes por semana com duração de 30 a 60 minutos com intensidade moderada, ou a necessidade de cálculo da mesma⁽¹⁴⁾.

A literatura acerca da influencia do exercício sobre o enrijecimento e distensibilidade de grandes artérias é controversa.

Ferrier et al., não observaram alterações do enrijecimento arterial e distensibilidade após 8 semanas de treinamento aeróbico em pacientes idosos com hipertensão sistólica isolada⁽¹⁵⁾.

Um estudo com 405 indivíduos observou relação entre a aptidão cardiorespiratória e a rigidez arterial evidenciando uma relação inversa entre o consumo de oxigênio e a rigidez arterial, sugerindo que a prescrição do exercício para melhora da aptidão possa trazer benefícios sobre a elasticidade arterial⁽¹⁶⁾.

Outro autor sugere ainda, que o treinamento com exercícios pode apresentar influência sobre a expressão gênica e diversos mediadores que acabariam por atuar na elasticidade aórtica⁽¹⁷⁾.

A avaliação da velocidade de onda de pulso (VOP) tem se mostrado como uma prática não invasiva, de fácil obtenção e correlação com a distensibilidade e enrijecimento arterial o que permite avaliar a função e evolução de doenças dos grandes vasos^(18, 19).

Seus princípios estão ligados a determinação do tempo de transmissão desenvolvido entre a base da onda de pressão de pulso obtida entre dois diferentes pontos e a distância percorrida por esta onda entre estes pontos. Deve-se considerar também que esta onda de pulso é dependente da contração ventricular e das propriedades do sistema arterial, bem como da onda transmitida e de sua reflexão⁽²⁰⁾.

Tal metodologia não vem sendo empregada apenas para avaliação da distensibilidade e enrijecimento arterial, mas também como método diagnóstico e preditor de fatores de risco cardiovascular e mortalidade.

Bramwell & Hill, descreveram a velocidade de transmissão da onda de pulso como índice ligado à elasticidade arterial e também apresentaram evidências objetivas para diagnóstico da arteriosclerose e aneurisma⁽²¹⁾.

Em estudo com 710 pacientes com hipertensão essencial, observou-se que a elevação da VOP apresentou forte associação com o risco cardiovascular nesta população com ou sem alterações ateroscleróticas⁽²²⁾.

Inoue et. al. acompanharam 3.960 homens de meia idade de 1988 a 2003 e observaram um aumento de cerca de três vezes no risco de morte cardiovascular em pacientes com maiores valores da VOP em relação ao grupo com menores valores⁽²³⁾.

A utilização da VOP como variável para avaliação do efeito do exercício na elasticidade arterial também vem sendo empregada.

Em indivíduos normais, variações na distensibilidade da aorta foram relatadas, por meio da VOP, imediatamente e após 60 minutos de exercício em esteira⁽²⁴⁾.

Hayashi et al. encontraram uma redução da VOP aórtica após 16 semanas de treinamento de moderada intensidade em homens de meia idade sedentários⁽²⁵⁾.

Devemos destacar que a base terapêutica para o tratamento clínico dos pacientes com SM é o beta-bloqueador⁽²⁶⁾.

Em 1998, Kähönem et. al. analisaram a velocidade de onda de pulso em indivíduos saudáveis sob o efeito de três medicações: captopril, propanolol e verapamil. Os indivíduos foram submetidos a um teste incremental em cicloergômetro duas horas após a ingestão das drogas. A velocidade de onda de pulso mostrou-se reduzida nos indivíduos que receberam propanolol e captopril⁽²⁷⁾.

Um estudo, duplo-cego cruzado em 21 pacientes com hipertensão que não faziam uso de medicação foi realizado analisando a rigidez arterial, onde uma queda mais acentuada na velocidade de onda de pulso foi observada nos pacientes tratados com atenolol em relação ao tratamento com eprosartan⁽²⁸⁾.

Em outro estudo duplo-cego mais recente, pacientes com hipertensão essencial foram randomizados para uso de antagonista dos receptores AT-1 (valsartan) e beta-bloqueador (metoprolol) onde não se observaram variações significantes, assim como os efeitos foram semelhantes em ambos os grupos quanto a velocidade de onda de pulso e função endotelial dos grandes vasos⁽²⁹⁾.

Sendo a doença da aorta uma das principais complicações da SM e devido a pouca literatura encontrada sobre o assunto, nos interessou avaliar o comportamento da velocidade de onda de pulso nesta população logo após a aplicação de exercício, o que acreditamos possa ser uma importante ferramenta na prescrição do exercício e acompanhamento dos diferentes recursos terapêuticos para estes pacientes.

2 OBJETIVOS

1. Avaliar a velocidade de onda de pulso em portadores de Síndrome de Marfan em repouso e após esforço submáximo e em um grupo controle.

2. Avaliar o comportamento das variáveis fisiológicas, cardíacas e metabólica, durante o procedimento em ambos os grupos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Casuística

Foram avaliados 39 pacientes portadores da SM acompanhados pelos ambulatórios das Disciplinas de Cardiologia e Genética da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, no período de agosto de 2006 a setembro de 2007, para participação em um estudo transversal caso-controle. Seis pacientes apresentavam idade inferior a 12 anos e não participaram do estudo.

3.1.1. Critérios de inclusão

- Ser portador de Síndrome de Marfan;
- Apresentar avaliação médica prévia;
- Comprovação ecocardiográfica de ausência de dilatação e/ou dissecação da aorta ou dilatação leve;
- Ausência de sinais e sintomas de isquemia cardíaca;
- Ausência de distúrbios neurológicos, motores ou sensitivos;
- Não ter realizado cirurgia cardiovascular nos últimos três meses, ou qualquer outro procedimento de grande porte.
- não realizar atividade física

3.1.2. Critérios de exclusão

- Apresentar sinais ecocardiográficos de dilatação da aorta moderada a importante;
- Apresentar hipertensão não controlada ou estar hipertenso no momento da coleta de dados;
- Apresentar disfunções neuro-músculo-esqueléticas que impossibilitem a realização do procedimento;
- Ser portador de alterações cognitivas que interfiram no entendimento do processo de avaliação;
- Apresentar outro fator que possa impor qualquer risco para o paciente.
- Idade inferior a 12 anos

Preencheram os critérios para participação 33 pacientes (17 homens), onde, 16 utilizavam beta-bloqueador (propranolol ou atenolol) e um deles beta-bloqueador e antagonista dos receptores da angiotensina (losartan). Um grupo de 18 indivíduos normais (nove homens), pareados por sexo, idade, peso foi voluntário para participar como grupo controle. Os dados antropométricos são apresentados na Tabela 1.

	Marfan (n=33)	Controle (n=18)	P
Idade (anos)	19±8	20±5	0,35
Peso (kg)	60,9±12,6	62,4±11,9	0,68
Altura (m)	1,78±0,10*	1,71±0,10	0,02
IMC (kg/m ²)	19,32±3,93	21,28±2,63	0,07

kg: quilograma; m: metro; m²: metro quadrado. Dados apresentados em médias e desvios padrão *P≤0,05 comparado ao controle (t-test).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM sob o número 466/06 e todos os participantes após terem recebido as informações sobre os procedimentos assinaram um termo de consentimento (ANEXOS 1, 2 e 3).

3.2. Métodos

O ecocardiograma foi realizado por um único examinador não envolvido no estudo com a metodologia empregada pelo setor de Ecocardiografia da Disciplina de Cardiologia – UNIFESP, sendo as medidas realizadas na raiz da aorta (Seio de Valsalva)^(30,31).

3.2.1. Velocidade de onda de pulso

A análise da velocidade de onda de pulso (VOP) foi realizada por meio de um sistema não invasivo de análise do tempo e da distância de propagação da onda de pulso entre dois pontos de aquisição [VOP = distância (m) / tempos (s)]. Os transdutores foram posicionados sobre as artérias carótida e femoral sempre no hemicorpo direito e os sinais enviados para um sistema Complior[®], Paris, France⁽³²⁾. A aquisição dos sinais foi realizada por um único observador não conhecedor das condições dos indivíduos^(33,34).

As medidas foram obtidas na posição deitada antes e após o esforço em cicloergômetro, sendo registrado preferencialmente 15 ondas de pulso seqüenciais. O indivíduo voltava para a maca assim que a frequência cardíaca estimada era atingida ou pelos outros critérios de interrupção.

3.2.2. Protocolo de exercício

Os indivíduos foram submetidos a um teste incremental limitado pela frequência cardíaca calculada pela equação: $FC_{submax} = 195 - idade$. Caso o paciente estivesse sob uso de beta-bloqueador, os valores calculados eram ajustados pela fórmula: $\% FC \text{ a corrigir} = y + 95,58/9,74$, onde y é a quantidade diária de beta-bloqueador em miligramas que o paciente utiliza por dia⁽³⁵⁾.

O protocolo foi realizado em cicloergômetro da marca Queens[®] - QH 1000(São Paulo, Brasil), adotando-se incrementos progressivos de intensidade a cada dois minutos de acordo com o controle de carga do aparelho, sendo solicitado aos indivíduos que mantivessem a velocidade em 60 rotações por minuto.

O protocolo era interrompido quando os indivíduos atingissem os valores de frequência cardíaca pré-calculados ou se manifestassem quaisquer sinais ou sintomas de exaustão ou desconforto central ou periférico; níveis de pressão arterial iguais ou superiores a 160 x 100 mmHg⁽³⁶⁾ ou se os mesmos atingissem 14 minutos de exercício.

3.2.3. Variáveis fisiológicas e lactato sanguíneo

As variáveis fisiológicas, frequência cardíaca, pressão arterial, foram registradas com o paciente deitado por 5 minutos, sentado antes de iniciar o protocolo de exercício, ao final de cada dois minutos quando se incrementava a carga, quando os critérios de interrupção do protocolo eram atingidos e após um minuto de recuperação. A frequência cardíaca foi obtida pelo freqüencímetro da marca Polar® - S 810(Kempele, Finlândia) e a PA pelo processo auscultatório⁽¹⁴⁾ com esfigmomanômetro e estetoscópio da marca Tykos®(New York, USA).

O lactato sanguíneo foi dosado em uma amostra de sangue, obtida por punção do dedo anelar da mão direita, em repouso na posição sentada, e no momento de interrupção do teste utilizando o lactímetro Accutrend® Lactate, Roche(USA).

3.2.4.Análise estatística

A análise descritiva foi expressa em valores absolutos e percentuais por meio das médias e respectivos desvios padrão, obtidos e apresentados em tabelas.

Para verificar a normalidade dos dados foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

A homogeneidade da amostra foi verificada pelo teste de Levene's.

Para analisar a influência da pressão arterial sobre a velocidade de onda de pulso, foi aplicada uma análise de covariância(ANCOVA), seguido do teste *post hoc* de Bonferroni quando necessário.

Para análise inferencial intra-grupo foi utilizado o teste *t-Student* pareado e para a análise entre grupos o teste *t-Student* independente.

Foi considerado significativo um valor de $p \leq 0,05$.

4 RESULTADOS

Os valores considerados para as análises das variáveis: frequência cardíaca, pressão arterial e lactato sanguíneo, foram obtidos com os indivíduos na posição sentada no cicloergômetro. Já para a análise das variáveis tempo e velocidade da onda de pulso as mesmas foram obtidas com os indivíduos deitados.

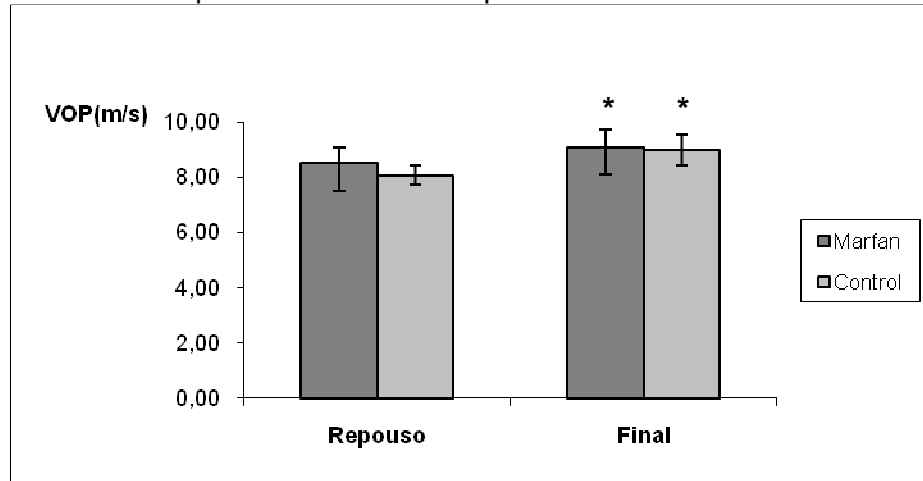
Dos 33 pacientes, sete interromperam o teste em virtude de atingirem o nível de pressão arterial pré-determinado, quatro por exaustão, oito limitação periférica (perna) e 14(42,4%) pela FC prevista. No grupo controle, um indivíduo teve seu teste interrompido quando sua pressão arterial atingiu 200 x 80 mmHg, um por exaustão, um limitação periférica (perna), quatro por atingir o tempo limite e 11(61,1%) pela FC prevista.

Dezessete(51,5%) pacientes faziam uso de beta-bloqueador e suas FC previstas foram corrigidas pela fórmula descrita anteriormente.

4.1. Tempo e velocidade da onda de pulso

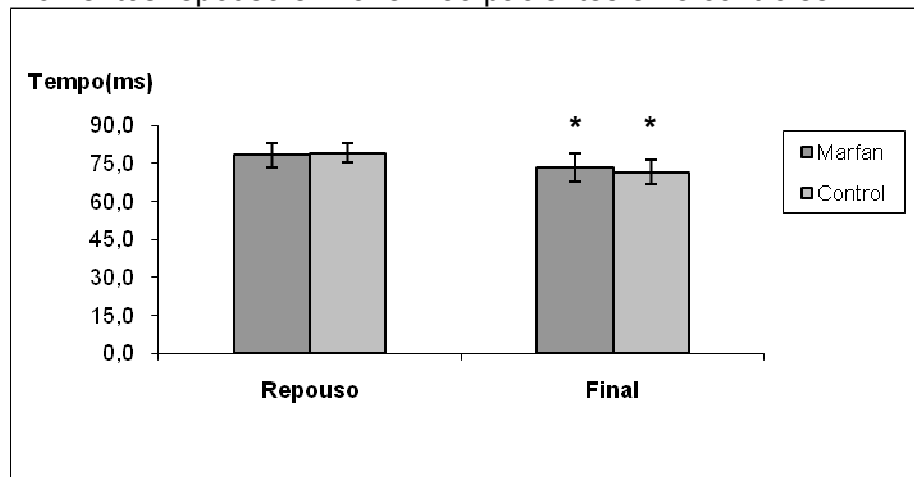
A análise das variáveis tempo e velocidade da onda de pulso nos pacientes com SM e no grupo controle mostraram-se diferentes nos momentos repouso e final. Os pacientes com SM apresentaram velocidade da onda de pulso de $8,51 \pm 0,58$ m/s no repouso e de $9,10 \pm 0,63$ m/s ao final ($p=0,002$). O tempo de propagação da onda de pulso foi de $78,27 \pm 4,98$ ms no repouso e $73,48 \pm 5,57$ ms ao final ($p=0,015$). No grupo controle, a VOP foi de $8,07 \pm 0,35$ m/s no repouso e $8,98 \pm 0,56$ m/s ao final ($p=0,004$) e o tempo de propagação da onda foi de $79,22 \pm 3,93$ ms e final de $71,50 \pm 4,76$ ms ($p = 0,012$). Já a análise comparativa da VOP entre os grupos controle e os pacientes com SM no repouso ($p=0,519$) e ao final ($p=0,866$) não se mostraram diferente (Figura 1). Também o tempo de propagação da onda entre os dois grupos não apresentou diferença (repouso - $p=0,830$; final - $p=0,690$) (Figura 2). Uma análise de covariância empregada para ajuste da VOP em relação a pressão arterial sistólica mostrou o mesmo comportamento da análise da velocidade isoladamente ($p=0,0001$).

Figura 1. Valores da velocidade de onda de pulso(VOP) nos momentos repouso e final em 33 pacientes e 18 controles.



m/s: metros por segundo. Dados apresentados como valores absolutos. *P < 0.05 comparado com o repouso (t-test).

Figura 2. Tempo de propagação da onda de pulso nos momentos repouso e final em 33 pacientes e 18 controles.



ms: milissegundos. Dados apresentados como valores absolutos. *P < 0.05 comparado com o repouso (t-test).

4.2. Variáveis fisiológicas e lactato sanguíneo

A frequência cardíaca prevista foi calculada para todos os indivíduos. A média atingida pelos pacientes com SM e para o grupo controle foi de 90% da frequência cardíaca prevista ($p = 0,44$). As frequências cardíacas de repouso não se mostraram diferentes entre os dois grupos. Já os valores finais do grupo controle ficaram 10% acima dos indivíduos com SM ($p = 0,01$). Também não observamos diferença entre os valores da frequência cardíaca de recuperação do primeiro minuto (Tabela 2).

	Marfan (n=33)				Control (n=18)				p prevista	p repouso	p final	p recup
	prev. / %at.	repouso	final	rec. 1 min	prev./% at.	repouso	final	rec. 1 min				
FC(bpm)	176±8 / 90±11	72±11	144±21	121±20 ^a	175±5 / 90±13	78±12	160±24	132±20	0,34 / 0,44	0,085	0,011*	0,107
PAS(mmHg)		105±11	143±19	125±16 ^c		110±13	157±21	136±18		0,159	0,017*	
PAD(mmHg)		72±10	82±13	74±10 ^c		69±8	81±6	71±7		0,339	0,246	
lactato(mmol/l)		3,1±0,9	6,4±3,0 ^b			3,3±1,1	7,3±2,7			0,45	0,67	
tempo ex.(min)			8,44±2,24 ^b				10,10±2,26			0,01*		

^an = 28; ^bn = 32; ^cn = 29. Dados apresentados em médias e desvios-padrão. FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; tempo ex. = tempo de exercício; prev./%at. = FC prevista/% atingido da FC; rec.1 min = FC de recuperação no primeiro minuto. *P ≤ 0.05 comparado com o grupo controle (t-test).

A comparação dos valores de frequência cardíaca entre o grupo controle e dos pacientes em uso de beta-bloqueador foi diferente no repouso($p=0,04$), ao final($0,01$) e na fase de recuperação($0,02$). Todavia, não foi observado diferença significativa nos valores da frequência cardíaca entre o grupo controle e os pacientes que não faziam uso desta medicação (Tabela 3).

Tabela 3: Valores das frequências cardíacas no grupo controle e nos pacientes com SM em uso ou não de beta-bloqueador.

Frequência Cardíaca (bpm)			
	Controle (n=18)	Sem Beta(n=16)	Com Beta(n=17)
Repouso	78±12	75±10	69±11 *
Final	160±24	150±20	139±21*
Recuperação	132±20	127±20 ^b	114±17 ^{a*}

^an=13; ^bn=15. (bpm)= batimentos por minuto Dados apresentados em médias e desvios-padrão. * $P \leq 0,05$ comparado ao controle.

O tempo de exercício foi a somatória do tempo gasto no teste mais o tempo de recuperação. O grupo controle apresentou média de 10,10 minutos contra 8,44 do grupo com SM ($p=0,01$) (Tabela 2).

Não houve diferença significativa entre os valores de repouso da pressão arterial sistólica e diastólica ($p=0,16$ e $p=0,34$). A pressão arterial sistólica final do grupo controle foi de 157±21 mmHg e do grupo de pacientes 143±19 mmHg, mostrando-se diferente estatisticamente ($p=0,02$) (Tabela 2). Não houve diferença na pressão arterial diastólica final.

Não se observou diferença nos valores do lactato sanguíneo em repouso ou finais de ambos os grupos (Tabela 2).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou que os indivíduos com SM que apresentam aorta normal ou com dilatação leve desenvolvem níveis de velocidade de onda de pulso semelhantes aos indivíduos normais frente a realização de um exercício agudo de moderada intensidade. Padrões de respostas fisiológicas frente ao exercício foram mantidos em ambos os grupos, mesmo levando-se em conta que no grupo com SM aproximadamente metade dos indivíduos estava em uso de beta-bloqueador. Os pacientes com SM em uso de beta-bloqueador apresentaram valores de frequência cardíaca ao final do esforço significativamente diferentes (e menores) do que o grupo controle.

A doença da aorta é uma das principais complicações, e a maior causa de óbito em pacientes com SM⁽³⁾. A análise da VOP tem sido proposta como um instrumento adequado para avaliação da distensibilidade arterial em indivíduos saudáveis e com doenças que acometem o sistema cardiovascular^(18,37).

Utilizando ecocardiograma transesofágico na situação de repouso, Franke et al. observaram menor distensibilidade em pacientes com SM assintomáticos comparados com indivíduos normais⁽³⁸⁾. Outros autores com outras metodologias também encontraram menor distensibilidade aórtica em pacientes com SM^(39,40).

A análise da VOP no repouso em nosso estudo não apresentou diferença significativa entre os valores encontrados no grupo de pacientes com SM quando comparado ao grupo controle. Estes dados sugerem padrão de distensibilidade semelhante nestas duas populações na situação de repouso, mesmo havendo em nosso material, alguns casos de pacientes já com dilatação aórtica leve; todavia nossos resultados não podem ser comparados aos de Franke et al. e dos outros trabalhos porque os métodos de análise não foram semelhantes.

Os valores da VOP obtidos em medidas feitas logo após o paciente se deitar (para proporcionar qualidade adequada das medidas realizadas) ao término do exercício, se mostraram elevados em ambos os grupos, em relação ao repouso, sugerindo um aumento agudo da rigidez arterial com o esforço desenvolvido e demonstrando que o exercício preconizado foi suficiente para causar mudanças na elasticidade arterial.

Lydakis et al. analisando o efeito agudo de exercícios isométricos de preensão palmar, observaram uma diminuição do tempo de transição da onda de pulso

sugerindo elevação da rigidez de artérias centrais⁽⁴¹⁾. Outras publicações também relatam um aumento da VOP e da rigidez aórtica em indivíduos normais sedentários ou em atletas após a realização de exercícios^(24, 42, 43).

Todavia, a elevação da pressão arterial durante o exercício é um fator de interferência na variação da VOP e da distensibilidade aórtica, uma vez que a elevação da pressão de pulso leva a uma maior exigência na estrutura elastina/colágeno das artérias centrais⁽⁴⁴⁾. Além disso, o aumento da velocidade de onda de pulso encontrado diante da elevação da rigidez arterial, resulta em retorno precoce da onda de reflexão ainda na fase sistólica produzindo elevação da pressão arterial sistólica⁽⁴⁵⁾.

Em nosso estudo houve elevação da pressão arterial sistólica ao final do esforço e manutenção da pressão arterial diastólica, com conseqüente variação da pressão de pulso, o que está de acordo com os achados acima descritos.

A aplicação da análise de covariância para ajuste da velocidade de onda de pulso em relação à pressão arterial sistólica revelou variações semelhantes da velocidade, tanto no repouso como ao final do exercício, as encontradas na análise isolada desta variável.

A comparação dos valores de repouso($p=0,36$) e final($p=0,37$) da VOP dos pacientes com SM que faziam uso de beta-bloqueador comparados com os pacientes com SM que não faziam uso desta medicação não se mostraram significativamente diferentes.

A resposta cronotrópica e da pressão arterial sistólica dos pacientes com SM em relação ao esforço submáximo empregado se mostrou levemente diminuída em relação ao grupo controle, possivelmente decorrente de um pior grau de condicionamento cardiovascular, o que podemos corroborar pelo menor tempo total de exercício atingido. Estes pacientes também são orientados pelos cardiologistas que os acompanham a não realizar nenhum tipo de atividade física moderada ou intensa⁽⁸⁾, o que também pode ter sido influenciado pelo fato de possuírem vida mais sedentária.

Devemos ainda considerar que 17 pacientes faziam uso de beta-bloqueador e tiveram suas freqüências cardíacas previstas ajustadas; todavia, não foi observada diferença entre as freqüências cardíacas de repouso($p=0,14$) e finais($p=0,14$) dos pacientes em uso da medicação e os que não a utilizavam. Phelps et

al. encontraram considerável variabilidade na farmacocinética do atenolol em pacientes com e sem a SM⁽⁴⁶⁾, o que pode ter influenciado em nossos resultados.

A elevação do lactato sanguíneo em ambos os grupos não apresentou diferença estatística significativa, porém os níveis encontrados podem sugerir que os participantes tenham atingido níveis de esforço acima do esperado, inferindo uma maior sobrecarga cardiovascular⁽³⁶⁾. Esta elevação também corrobora o fato de que o esforço realizado foi eficaz e provocou alterações metabólicas.

Uma limitação do estudo pode ter decorrido no tempo para captação das curvas logo que o paciente voltava para o leito. Em virtude da elevada frequência cardíaca, muitas vezes o aparelho selecionava duas curvas ao mesmo tempo o que impedia a aceitação imediata pelo sistema e implicava em um novo comando de captação. Também, há a possibilidade do aparelho não possuir sensibilidade suficiente para detectar alterações na distensibilidade arterial nesta população, ou sugere que tal método não se mostra adequado para captações agudas.

O número de pacientes com SM, em condições de realizar este exercício e em virtude dos critérios de exclusão, tornou difícil uma casuística com “n” maior. Do mesmo modo, hoje temos dificuldade em conseguir pacientes com SM sem utilizar beta-bloqueador, razão pela qual optamos por utilizar os pacientes tomando este medicamento, além de vislumbrarmos aqui também uma oportunidade de avaliar, como hipótese inicial de estudo, uma comparação entre SM utilizando ou não beta-bloqueadores e outras medicações. Também, o controle de carga no cicloergômetro utilizado não permitia ajuste direto o que impediu uma análise dos níveis de frequência e cargas aplicadas.

Portanto, este estudo mostrou que pacientes com SM com aorta normal ao ecocardiograma ou com dilatação leve da aorta apresentam distensibilidade aórtica semelhante, ao realizarem um exercício submáximo, a indivíduos sedentários controles. Todavia, estes indivíduos apresentaram respostas cronotrópicas e pressóricas inferiores ao controle, possivelmente decorrentes da falta de maior grau de atividade física no dia a dia, com conseqüente falta de condicionamento físico além do uso de beta-bloqueadores.

A análise destes resultados demonstra que os efeitos imediatos de um exercício de intensidade moderada em indivíduos com SM, não demonstra

resultados diferentes ao de uma população controle, especialmente nos pacientes que se encontraram sem uso de beta-bloqueadores. Os efeitos benéficos de um programa regular de atividade física sem cargas pronunciadas ou risco de colisão corpórea pode produzir adaptações cardiovasculares que venham a favorecer a qualidade de vida nesta população.

Uma análise conjunta destes resultados, e da literatura não nos desencoraja em acreditar no papel protetor que o exercício terapêutico pode propiciar a estes indivíduos, mas que novas buscas devem ser empregadas no estudo do exercício como terapêutica coadjuvante no tratamento da SM.

6. CONCLUSÃO

1. Pacientes com SM com aorta normal ao ecocardiograma ou com dilatação leve da aorta apresentam distensibilidade aórtica semelhante, ao realizarem um exercício submáximo, a indivíduos sedentários controles.

2. Os pacientes com SM apresentaram respostas cronotrópicas e pressóricas inferiores ao grupo controle.

7 ANEXOS

Anexo 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto: **“Análise da Velocidade de Onda e Pulso em Repouso e Após o Exercício em Pacientes Portadores da Síndrome de Marfan”**

Caro Paciente,

O objetivo principal do estudo é avaliar como o sangue do seu coração percorre as artérias, sendo que este estudo nos dará informações do quanto suas artérias são rígidas e também servir como instrumento de orientação para orientar os exercícios a serem realizados por cada indivíduo.

- I. Serão realizadas avaliações da velocidade com que o sangue percorre os vasos, do número de batimentos do coração, da pressão arterial e da quantidade de ácido láctico no sangue em apenas uma visita a este laboratório;
- II. Você irá ser avaliado deitado sentado e durante e após pedalar uma bicicleta estacionária até atingir esforço moderado, o que deve durar não mais que 30 minutos no total;
- III. O exame será interrompido caso ocorra cansaço moderado ou intenso, mal-estar, alterações da pressão arterial e/ou da frequência cardíaca que coloque você em risco;
- IV. Dentro dos procedimentos que iremos realizar, faremos o controle do número de batimentos e da pressão arterial antes, durante e depois de pedalar em bicicleta estacionária, e antes e ao final, da quantidade de ácido láctico do sangue coletando uma gotinha de sangue da ponta do dedo;
- V. Não esperamos desconforto a não ser o da picada no dedo ou um leve cansaço ao final do exame;
- VI. Esta avaliação nos trará como benefício o entendimento do comportamento da velocidade da onda de pulso do sangue em repouso e

com o exercício, onde acreditamos que permita no futuro utilizar este valor para maior segurança na indicação e acompanhamento dos exercícios;

VII. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Fisioterapeuta Paulo Peres, que pode ser encontrado na Disciplina de Cardiologia, R: Napoleão de Barros, 715-10^o andar - São Paulo, tel (0xx11) 5571-0042. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1^o andar – cj 14, (0xx11) 5571-1062, FAX: 5539-7162- E-mail: cepunifesp@epm.br

VIII. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

IX. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

X. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores;

XI. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa;

XII. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas;

XIII. O pesquisador se comprometerá a utilizar os dados e os materiais coletados somente para pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Análise da Velocidade de Onda e**

Pulso em Repouso e Após o Exercício em Pacientes Portadores da Síndrome de Marfan”.

Eu discuti com o Fisioterapeuta Paulo Peres, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados e possíveis desconfortos ou riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso ao tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo 2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento

Eu, _____ Registro _____; li, entendi e não tenho outras dúvidas sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento da pesquisa : “**Análise da Velocidade de Onda e Pulso em Repouso e Após o Exercício em Pacientes Portadores da Síndrome de Marfan**”, dando o meu consentimento para participar da mesma.

Sem mais, subscrevo-me.

Assinatura do paciente ou responsável

Testemunhas

Nome

Nome

São Paulo, ___ de _____ de 2005.

Anexo 3

Termo de aprovação do Comitê



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 14 de setembro de 2007.
CEP 0466/06
CONEP

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) PAULO ALBERTO TAYAR PERES
Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Avaliação da velocidade de onda de pulso em pacientes com síndrome de Marfan em repouso e após esforço submáximo".

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU Emenda 1 (versão de 29/Mar/2007) do projeto de pesquisa acima referenciado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

OBS: Informamos que, de acordo com a carta Circular nº 005-CONEP/ONS de 14 de fevereiro de 2001 não há necessidade do parecer da CONEP para emendas aos protocolos, salvo quando o CEP solicitar. Nos projetos do Grupo I e II, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las à ANVISA junto com o parecer aprobatório do CEP/UNIFESP.

"Ressaltamos que é de essencial importância que seja verificado, antes da divulgação dos processos e/ou resultados obtidos nesta pesquisa, se os mesmos são potencialmente patentáveis ou passíveis de outras formas de proteção intelectual/industrial. A proteção por meio do depósito de patente, ou de outras formas de proteção da propriedade intelectual, evita a ação indevida de terceiros e confere maior segurança quando da publicação dos resultados da pesquisa."

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RCM, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62:417-426.
2. Dean JCS. Management of Marfan syndrome. *Heart* 2002; 88:97–103.
3. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2005; 111:e150–e157.
4. Adachi I, Ogino H, Imanaka H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H. Aortic root replacement in a patient with pulmonary dysfunction caused by severe chest deformity associated with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:213–214.
5. Backhouse R. Nursing considerations for people with Marfan syndrome. *Nurs Times* 2005; 101: 32-35.
6. Peters KF, Horne R, Kong F, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome II. Medication adherence and physical activity modification. *Clinic Genet* 2001; 60: 283-292.
7. Braverman AC. Exercise and the Marfan syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: S387-S395.
8. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Towbin JA, Udelson JE. 36th Bethesda Conference-Task Force 4: HCM and other Cardiomyopathies, Mitral Valve Prolapse, Myocarditis and Marfan Syndrome . *JACC* 2005; 45:1340-1345.

9. American Heart Association. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 109:2807–2816.
10. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. American Association of Cardiovascular & Pulmonary Rehabilitation, 3rd ed. United States, Human Kinetics, 1999.
11. Stefanini E, Barbosa LA. Prevenção da Doença Cardiovascular. In: *Cardiologia - Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP / ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA*. 2^a ed. São Paulo: Ed. Manole; 2009. p. 235–252.
12. Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36:4–8.
13. Lockwood JM, Wilkins BW, Halliwill JR. H1 receptor-mediated vasodilatation contributes to postexercise hypotension. *J Physiol* 2005; 563: 633-642.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, 2006; <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>, 11/07/2008, 19:09 hs.
15. Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 38:222–226.
16. Boreham CA, Ferreira I, Twisk JW, Gallagher AM, Savage MJ, MurrayLJ. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Ireland Young Hearts Project. *Hypertension* 2004; 44:721-726.

17. Maeda S, Iemitsu M, Miyauchi T, Kuno S, Matsuda M, Tanaka H. Aortic stiffness and aerobic exercise: mechanistic insight from microarray analyses. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37:1710-1716.
18. Lehmann ED. Pulse wave velocity as a marker of vascular disease. *Lancet* 1996; 348:744.
19. Shiotani A, Motoyama M, Matsuda T, Miyanishi. Brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese university students. *Internal Medicine* 2005; 44:696-701.
20. Asmar R. Pulse wave velocity: principles and measurement. In: *Arterial stiffness and pulse wave velocity – clinical applications*. France: Ed. Elsevier; 1999. p. 25-55.
21. Bramwell & Hill. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922; 1:891–892.
22. Blacher J, Asmar R, Djane S, London G, Safar M. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1111–1117.
23. Inoue N, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, Sasaki H. Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Middle-Aged and Elderly Japanese Men. *Circ J* 2009; 73:549 – 553.
24. Naka KK, Tweddel AC, Parthimos D, Henderson A, Goodfellow J, Frenneaux MP. Arterial distensibility: acute changes following dynamic exercise in normal subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284:H970–H978.
25. Hayashi K, Sugawara J, Komine H, Maeda S, Yokoi T. Effects of aerobic exercise training on stiffness of central and peripheral arteries in middle-aged sedentary men. *Jpn J Physiol* 2005; 55:235-239.

26. Ahimastos AA, Aggarwal A, D'Orsa KM, Formosa MF, White AJ, Savarirayan R, Dart AM, Kingwell BA. Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1539-1547.
27. Kähönen M, Ylitalo R, Kööbi T, Turjanmaa V, Ylitalo P. Influence of captopril, propranolol, and verapamil on arterial pulse wave velocity and other cardiovascular parameters in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36:483-489.
28. Dhakam Z, McEniery CM, Cockcroft, JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and Eprosartan: Differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *AJH* 2006; 19:214-19.
29. Kosch M, Levers A, Lang D, Bartels V, Rahn KH, Pavenstädt H, Hausberg M. A randomized, double-blind study of valsartan versus metoprolol on arterial distensibility and endothelial function in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:2280-2285.
30. Schvartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schvartzman M, Moreira LB. Normal values of echocardiographic measurements. a population-based study. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75:111-114.
31. Lopez VMO, Perez ABA, Moisés VA, Gomes L, Pedreira PS, Silva CC, Campos Filho O, Carvalho ACC. Serial clinical and echocardiographic evaluation in children with Marfan syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85:314-318.
32. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM et al. Assessment of arterial distensibility by automative pulse wave velocity

measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26:485-490.

33. Trzos E, Kurpesa M, Rechciński T, Wierzbowska-Drabik K, Krzemińska-Pakuła M. The influence of physical rehabilitation on arterial compliance in patients after myocardial infarction. *Cardiol J* 2007; 14:366–371.
34. Dabela MLG, Izar MCO, Relvas WGM, Santos AO, Helfenstein T, Monteiro CMC, Brandão ASB, Gomes WJ, Carvalho ACC, Fonseca FAH. Different impact of coronary risk factors on pulse wave velocity *Int J Atheroscler* 2007; 2:75-81.
35. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular, 1997; <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/1997/6904/69040010.pdf>, 11/07/2008, 19:10hs.
36. Giske I, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strom V, Wilhelmsen JE, Roe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan Syndrome. *J Rehabil Med* 2003; 35:221–228.
37. Asmar, R. Alterations of pulse wave velocity in clinical conditions. In: *Arterial stiffness and pulse wave velocity – clinical applications*. Ed. Elsevier, 1999, p. 89-134.
38. Franke A, Mühler EG, Klues HG, Peters K, Lepper W, Bernuth G, Hanrath P. Detection of abnormal aortic elastic properties in asymptomatic patients with Marfan syndrome by combined transesophageal echocardiography and acoustic quantification. *Heart* 1996; 75:307-311.
39. Jondeau G, Boutouyrie P, Lacolley P, Laloux B, Dubourg O, Bourdarias JP et al. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilatation in Marfan syndrome. *Circulation* 1999; 99:2677-2681.

40. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wolley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:57-63.
41. Lydakis C, Momen A, Blaha C, Herr M, Leuenberger UA, Sinoway LI. Changes of elastic properties of central arteries during acute static exercise and lower body negative pressure. *Eur J Appl Physiol* 2008; 102:633-641.
42. Asmar, R. A. Pulse wave velocity and therapy. In: *Arterial stiffness and pulse wave velocity – clinical applications*. France. Ed. Elsevier, 1999, pgs 143-159.
43. Sharman JE, McEniery CM, Campbell RI, Coombes JS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. The effect of exercise on large artery haemodynamics in healthy young men. *Eur J Clin Invest* 2005; 35:738-744.
44. Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Fischer EI, Breitbart GJ, Pichel RH et al. Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dog. *Am J Physiol* 1991; 260:H 1870-H1877.
45. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006; 92:1544-1550.
46. Phelps S, Alpert BS, Ward JL, Pieper JA, Lima JJ. Absorption pharmacokinetics of atenolol in patients with the Marfan syndrome. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 268-274.

APENDICE



BRAZILIAN JOURNAL
OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH

www.bjournal.com.br

ISSN 0100-879X

Volume 43 (04) 325-408 April 2010

BIOMEDICAL SCIENCES
AND
CLINICAL INVESTIGATION

Braz J Med Biol Res, March 2010, Volume 43(4) 397-402

Immediate effects of submaximal effort on pulse wave velocity in patients with Marfan syndrome

P. Peres, G.F. Bernardelli, C.C. Mendes, S.S.C.P.M. Fischer, D.M. Servantes, W.M. Medeiros and A.C. Carvalho

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research is partially financed by



Ministério
da Ciência e Tecnologia



Ministério
da Educação



Institutional Sponsors



Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto



GE Healthcare

Immediate effects of submaximal effort on pulse wave velocity in patients with Marfan syndrome

P. Peres, G.F. Bernardelli, C.C. Mendes, S.S.C.P.M. Fischer, D.M. Servantes, W.M. Medeiros and A.C. Carvalho

Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Abstract

Marfan syndrome (MS) is a dominant autosomal disease caused by mutations in chromosome 15, the locus controlling fibrillin 1 synthesis, and may exhibit skeletal, ocular, cardiovascular, and other manifestations. Pulse wave velocity (PWV) is used to measure arterial elasticity and stiffness and is related to the elastic properties of the vascular wall. Since the practice of exercise is limited in MS patients, it was of interest to analyze the acute effect of submaximal exercise on aortic distensibility using PWV and other hemodynamic variables in patients with MS with either mild or no aortic dilatation. PWV and physiological variables were evaluated before and after submaximal exercise in 33 patients with MS and 18 controls. PWV was 8.51 ± 0.58 at rest and 9.10 ± 0.63 m/s at the end of exercise ($P = 0.002$) in the group with MS and 8.07 ± 0.35 and 8.98 ± 0.56 m/s in the control group, respectively ($P = 0.004$). Comparative group analysis regarding PWV at rest and at the end of exercise revealed no statistically significant differences. The same was true for the group that used β -blockers and the one that did not. The final heart rate was 10% higher in the control group than in the MS group ($P = 0.01$). Final systolic arterial pressure was higher in the control group ($P = 0.02$). PWV in MS patients with mild or no aortic dilatation did not differ from the control group after submaximal effort.

Key words: Exercise; Aortic elasticity; Pulse wave velocity; Marfan syndrome

Introduction

Marfan syndrome is a dominant autosomal disease caused by mutations in chromosome 15, the locus controlling fibrillin 1 synthesis, and may exhibit skeletal, ocular, cardiovascular, skin, neurological, and pulmonary manifestations; patients often have a family history of the condition (1). Cardiovascular complications in Marfan syndrome may include mitral valve prolapse and regurgitation, dilatation of the pulmonary artery and mainly dilatation of the root of the aorta, which is the major cause of death in individuals affected by the syndrome (2). Pulse wave velocity (PWV) is used as a measure of arterial elasticity and stiffness and is related to the elastic properties of the vascular wall (3). A number of studies have demonstrated a variation in arterial elasticity in patients with isolated systolic hypertension and post-acute myocardial infarction (4,5). A reduction in aortic distensibility, as measured by PWV in patients with Marfan syndrome, has been reported (6,7).

The 2005 Guidelines of the 36th Bethesda Conference in the field of sports cardiology recommend that patients

with Marfan syndrome and aortic dilatation greater than 40 mm (in adults) only play sports such as golf, billiards and bowling, as these sports offer no potential risk of bodily collisions (8,9). As the practice of exercise is treated with caution in this population and there are practically no studies on this issue, it was of interest to analyze the acute effect of submaximal exercise on aortic distensibility using PWV and hemodynamic parameters in patients with Marfan syndrome with either mild or no aortic dilatation.

Patients and Methods

A controlled, cross-sectional study was carried out involving 39 patients with Marfan syndrome evaluated between August and September 2006. All patients were in treatment at the clinics of the Cardiology and Genetics sectors of Universidade Federal de São Paulo (SP, Brazil). Six patients were under 12 years of age and were excluded from the study. Thirty-three patients (17 men) fulfilled the eligibility

Correspondence: P. Peres, Disciplina de Cardiologia, UNIFESP, Rua Napoleão de Barros, 715, 10º andar, 04024-002 São Paulo, SP, Brasil. Fax: +55-11-5571-0047. E-mail: pp.peres@uol.com.br

Received July 1, 2009. Accepted February 26, 2010. Available online March 19, 2010. Published April 12, 2010.

criteria for participation in the study. The eligibility criteria required patients to have either a normal aorta or minimal dilatation (less than 37 mm, as determined by an echocardiogram), with no prior dissection, a recent echocardiogram (previous 6 months), the absence of signs and symptoms of cardiac ischemia, neurological or motor disorders, and not having undergone heart surgery. Echocardiogram measures were obtained on the root of the aorta (Valsalva sinus) and were carried out by a single examiner not involved in the study, using the methodology and reference values of the Echocardiography Sector, Cardiology Division, UNIFESP, and previous studies (10,11).

Among the 33 patients, 16 used β -blockers (propranolol or atenolol) and one used a β -blocker and angiotensin receptor antagonist (losartan). A group of 18 healthy individuals (9 men) paired for gender, age, and weight was selected as the control group. The study was approved by the Ethics Committee of the institution. All participants received information on the procedures to be carried out and signed a term of informed consent, which was also approved by the Ethics Committee for the present study.

Pulse wave velocity

PWV was determined by means of a noninvasive analysis of the propagation time and distance of the pulse wave between two acquisition points [PWV = distance (m) / time (s)]. The transducers were positioned over the carotid and femoral arteries, always on the right side of the body and the signals were sent to the Complior[®] system (France) (12). Signal acquisition was performed by a skilled observer who was unaware of the patient's condition (5,13). The measurements were obtained with the patient in a lying position before and after exertion on a stationary bike, with 15 sequential pulse waves preferentially recorded. The individual returned to the evaluation bed for the acquisition of the data as soon as the predicted heart rate (HR) was reached or other exercise interruption criteria were fulfilled.

Exercise protocol

The individuals were submitted to an incremental test

Table 1. Anthropometric and echocardiographic data of patients with Marfan syndrome and controls.

	Marfan (N = 33)	Control (N = 18)
Age (years)	19 ± 8	20 ± 5
Weight (kg)	60.9 ± 12.6	62.4 ± 11.9
Height (m)	1.78 ± 0.10*	1.71 ± 0.10
BMI (kg/m ²)	19.32 ± 3.93	21.28 ± 2.63
ECHO (mm)	33 ± 7*	28 ± 2

Data are reported as means ± SD. BMI = body mass index; ECHO = echocardiogram. *P ≤ 0.05 compared to control group (t-test).

limited by HR, which was calculated by the equation: $HR_{\text{submax}} = 195 - \text{age}$. If the patient was taking β -blockers, the calculated value was adjusted by the formula: %HR to correct = $y + 95.58/9.74$, in which y is the daily amount of medication (in milligrams) the patient takes (14). The exercise was performed on a stationary bike (Queens[®] - QH 1000, Brazil), with progressive increments in intensity every 2 min using the load control of the device. The participants were instructed to maintain a speed of 60 revolutions per minute. The exercise was interrupted when the participant reached the pre-calculated HR or manifested any signs or symptoms of exhaustion, dyspnea, fatigue, myocardial ischemia, blood pressure equal to or above 160 x 100 mmHg (15), or reached 14 min of exercise.

Hemodynamic variables and blood lactate

Physiological variables, HR and blood pressure were recorded after the patient remained at rest in a lying position for 5 min, when seated prior to beginning the exercise, at the time of interruption, and after 1 min of recovery. HR was obtained using a heart monitor (Polar[®] - S 810, Finland) and blood pressure was determined using the auscultation method with a sphygmomanometer and stethoscope (Tycos[®], USA) (16). Blood lactate was determined from a blood sample obtained by puncture of the ring finger on the right hand while at rest, in the sitting position and at the time of interruption of exercise, using a lactometer (Accutrend[®] Lactate, Roche, USA).

Statistical analysis

The values of the variables considered for the analysis of HR, blood pressure and blood lactate were obtained with the individuals seated on the stationary bike at pre-test rest or at the time of interruption of exercise. Pulse wave time and velocity were obtained with the individuals lying down. Descriptive analysis is reported as the mean ± SD in absolute and percent values and presented in the tables.

The Kolmogorov-Smirnov test was employed in order to determine the normality of the data. Homogeneity of the sample was determined using the Levine test. For the analysis of the influence of systolic arterial pressure on the behavior of PWV, analysis of covariance (ANCOVA) was used, followed by the Bonferroni *post hoc* test when necessary. A paired Student *t*-test was used for intragroup inferential analysis and an independent Student *t*-test was used for intergroup analysis. A P value ≤ 0.05 was considered to be significant.

Results

Table 1 presents the anthropometric data and echocardiogram measurements at the root of the aorta. The anthropometric analysis only revealed a significant difference in height between the two groups (P = 0.02; Table 1).

Seventeen (51%) patients in the group with Marfan

syndrome were taking β -blockers and their predicted HR were corrected by the previously described formula. Of the 33 patients, 14 (42%) interrupted the exertion test by having reached the predicted HR, 8 due to peripheral limitation (leg fatigue), 7 for having reached the predetermined blood pressure level and 4 due to respiratory exhaustion (dyspnea). In the control group, 11 participants (61%) interrupted the test for having reached the predicted HR, 4 for having reached the limit of 14 min of exercise, 1 due to peripheral limitation (leg fatigue), 1 due to dyspnea, and 1 test was interrupted when the participant's blood pressure reached 200 x 80 mmHg.

Pulse wave propagation time and velocity

The analysis of the propagation time and velocity of the pulse wave revealed different values at rest and at the end of exercise in both the patients with Marfan syndrome and the control group. The patients with Marfan syndrome had a PWV of 8.51 ± 0.58 at rest and 9.10 ± 0.63 m/s at the end of exercise ($P = 0.002$), while the pulse wave propagation time in this group was 78.27 ± 4.98 at rest and 73.48 ± 5.57 ms at the end of exercise ($P = 0.015$). In the control group, PWV was 8.07 ± 0.35 at rest and 8.98 ± 0.56 m/s at the end of the exercise ($P = 0.004$), while the propagation time was 79.22 ± 3.93 at rest and 71.50 ± 4.76 ms at the end of exercise ($P = 0.012$). Adjustment of PWV together with the final systolic arterial pressure revealed variation in this variable when the patients were at rest and at the end of exertion similar to the findings for PWV alone (ANCOVA; $P = 0.0001$; Figure 1).

Comparative analysis of PWV revealed no significant differences between groups while at rest or at the end of exercise (ANCOVA). Similarly, there were no significant differences in pulse wave propagation time between groups at rest and at the end of exercise.

Heart rate, blood lactate and exercise time

The predicted HR was calculated for all individuals. The

mean value reached by the patients with Marfan syndrome and the control group was 90% of the predicted HR ($P = 0.44$). There were no significant differences between groups regarding HR values while at rest. Final HR values were 10% higher in the control group than in the individuals with Marfan syndrome ($P = 0.01$). There were no significant differences between groups regarding HR values after 1 min of recovery (Table 2). There were significant differences between the control group and patients using β -blockers regarding HR values while at rest ($P = 0.04$), at the end of the exercise ($P = 0.01$) and during the recovery phase ($P = 0.02$). As expected, no significant differences in HR were found between the control group and patients who did not use β -blockers (Table 3). Exercise time was the sum of time spent in the test plus recovery time. Mean exercise time was 10.10 min for the control group compared to 8.44 min for the group with Marfan syndrome ($P = 0.01$; Table

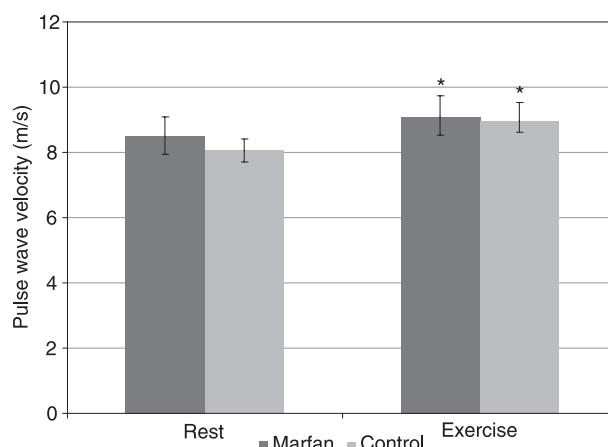


Figure 1. Pulse wave velocity values at rest and at the end of exercise for the patients with Marfan syndrome (N = 33) and for the control group (N = 18). Data are reported as absolute values. * $P < 0.05$ compared to rest (t -test).

Table 2. Physiological variables at rest, at the end of exercise and during the first minute of recovery.

	Marfan (N = 33)			Control (N = 18)			P pred	Prest	Pfinal	Prec 1 min		
	Pred/%at	Rest	Final	Rec 1 min	Pred/%at	Rest					Final	Rec 1 min
HR (bpm)	176 ± 8/90 ± 11	72 ± 11	144 ± 21	121 ± 20 ^a	175 ± 5/90 ± 13	78 ± 12	160 ± 24	132 ± 20	0.34/0.44	0.08	0.01*	0.10
SAP (mmHg)		105 ± 11	143 ± 19	125 ± 16 ^c		110 ± 13	157 ± 21	136 ± 18		0.16	0.02*	
DAP (mmHg)		72 ± 10	82 ± 13	74 ± 10 ^c		69 ± 8	81 ± 6	71 ± 7		0.33	0.24	
Lactate (mmol/L)		3.1 ± 0.9	6.4 ± 3.0 ^b			3.3 ± 1.1	7.3 ± 2.7			0.45	0.67	
Ex. time (min)			8.44 ± 2.24 ^b				10.10 ± 2.26			0.01		

Data are reported as means ± SD. HR = heart rate; SAP = systolic blood pressure; DAP = diastolic blood pressure; Ex. time = exercise time; Pred/%at = predicted heart rate/% of predicted heart rate attained; Rec 1 min = heart rate 1 min recovery. ^aN = 28; ^bN = 32; ^cN = 29. * $P \leq 0.05$ compared to control group (t -test).

Table 3. Heart rate values for the control group and for patients with Marfan syndrome taking or not β -blockers.

	Heart rate (bpm)		
	Control (N = 18)	No β -blockers (N = 16)	With β -blockers (N = 17)
Rest	78 \pm 12	75 \pm 10	69 \pm 11*
End of exercise	160 \pm 24	150 \pm 20	139 \pm 21*
Recovery	132 \pm 20	127 \pm 20 ^b	114 \pm 17 ^{a*}

Data are reported as means \pm SD. ^aN = 13; ^bN = 15. *P \leq 0.05 compared to control group (*t*-test).

2). No significant difference was found between groups regarding blood lactate values while at rest or at the end of exercise (Table 2).

Systolic and diastolic arterial pressure

There were no significant differences between the group with Marfan syndrome and the control group regarding resting systolic and diastolic arterial pressure values (P = 0.16 and P = 0.34). Systolic arterial pressure at the end of the exercise was 157 \pm 21 mmHg in the control group and 143 \pm 19 mmHg in the group with Marfan syndrome, demonstrating a statistically significant difference between groups (P = 0.02; Table 2). There was no statistically significant difference between groups regarding diastolic arterial pressure at the end of the exercise.

Discussion

The present study demonstrated that individuals with Marfan syndrome who have either a normal aorta or mild aortic dilatation develop degrees of PWV similar to those of healthy individuals when performing acute exercise of moderate intensity. The physiological response patterns during exercise were maintained in both groups, even when taking into consideration that approximately half of the individuals with Marfan syndrome used β -blockers. Marfan syndrome patients using β -blockers had significantly lower HR values at the end of exercise compared to the control group.

Aortic disease is one of the main complications and the major cause of death in patients with Marfan syndrome (17). The analysis of PWV has been proposed to be an adequate tool for assessing arterial distensibility in healthy individuals and those with diseases that affect the cardiovascular system (18,19). Using a transesophageal echocardiogram with patients at rest, Franke et al. (20) found lesser distensibility in asymptomatic patients with Marfan syndrome when compared to healthy individuals.

The analysis of resting PWV in the present study revealed no statistically significant differences between the

group of patients with Marfan syndrome and the control group. This suggests a similar distensibility pattern between the two populations when at rest, even in cases of patients with mild aortic dilatation. However, the numerical results of the present study cannot be compared directly to those reported by Franke et al. (20) since the methods for analysis were different.

The PWV values obtained from measurements taken immediately after patients had lain down (in order to provide adequate quality for the measurements) at the end of exercise were elevated in both groups when compared to resting values. This suggests an acute increase in arterial stiffness with the exertion performed and demonstrates that the established exercise was sufficient to cause changes in arterial elasticity. Analyzing the acute effect of isometric grip strength exercises, Lydakis et al. (21) found a reduction in the transition time of the pulse wave, thereby suggesting an increase in the stiffness of central arteries. Other publications have also reported an increase in PWV and aortic stiffness in normal sedentary individuals and athletes performing exercises (22-24). However, the increase in blood pressure during exercise is a factor interfering with the variation of PWV and aortic distensibility, since the increase in pulse pressure leads to a greater demand on the elastin/collagen structure of the central arteries (25). Furthermore, the increase in wave velocity found in the presence of an increase in arterial stiffness results in a premature return of the reflection wave while still in the systolic phase, thereby producing an increase in systolic arterial pressure (26). In the present study, there was an increase in systolic arterial pressure at the end of exercise and the maintenance of diastolic arterial pressure, with a consequent variation in pulse pressure, which is in agreement with the aforementioned findings. Analysis of covariance of the adjustment in PWV together with the final systolic arterial pressure revealed changes in this variable when the patients of both groups were at rest and at the end of exertion similar to that for PWV alone.

The comparison of resting and final PWV values of patients with Marfan syndrome who used β -blockers and patients with Marfan syndrome who did not use this medication revealed no statistically significant differences between the two subgroups.

We believe that the PWV values were not different from the control group, not even when at rest, because the aortic alterations in this population were either not yet sufficient to affect the distensibility or stiffness of the aorta or were suppressed by the use of β -blockers.

The chronotropic response and systolic arterial pressure of the patients with Marfan syndrome in relation to the submaximal effort employed proved to be slightly reduced when compared to that of the control group. This finding may have occurred because of a poorer degree of cardiovascular conditioning, which is corroborated by the shorter total exercise time achieved by the group with Marfan

syndrome. Furthermore, these patients are instructed by their cardiologists not to perform any type of moderate or intense physical activity, which may also have influenced this finding due to the fact that they have a more sedentary lifestyle (27). We should also consider that 17 patients used β -blockers and had their predicted HR adjusted. However, no statistical differences were found in resting or final HR between patients with Marfan syndrome who used this medication and those who did not. Phelps et al. (28) found considerable variability in the pharmacokinetics of atenolol in patients with and without Marfan syndrome, which may have influenced the results of the present study.

Analysis of the increase in blood lactate revealed no statistically significant differences between the Marfan syndrome and control groups. However, the levels found may suggest that the participants had reached higher than expected degrees of exertion, inferring a greater cardiovascular load (15). This increase in lactate also corroborates the fact that the effort made was effective and caused metabolic alterations.

A limitation of the present study may have been the time for determining the curves as soon as the patient had returned to bed. Due to the increased HR, the machine often selected two curves at the same time, which prevented immediate acceptance by the system and resulted in a new acquisition command. Moreover, the instrument used for the evaluation of PWV may not have had sufficient sensitivity to identify alterations in the distensibility and stiffness of the aorta expected in this population. This point may suggest that PWV is not a good method for the analysis of acute aortic distensibility even with the partial correction by ANCOVA. Furthermore, even these corrections of PWV may still not be considered by some as a good measure to assess acute changes in vascular compliance. The number of patients with Marfan syndrome able to perform the exercise, together with the exclusion criteria, limited the number of participants. Likewise, it is currently difficult to encounter patients with Marfan syndrome who do not use β -blockers, which is why we chose to include patients who took this medication. This decision also provided the

opportunity to compare findings between patients with Marfan syndrome with and without the use of β -blockers as an initial hypothesis of the study. Another limitation was that the load control on the stationary bike did not allow direct adjustments, which, in turn, did allow an analysis of HR levels and loads.

The present study demonstrates that patients with Marfan syndrome and either a normal aorta or mild aortic dilatation (as assessed by an echocardiogram) exhibit aortic distensibility similar to that of sedentary control individuals when performing submaximal exercise. However, these patients exhibited lower chronotropic and blood pressure responses than controls, possibly due to a lesser degree of physical effort in daily activities (with a consequent lack of physical conditioning), along with the use of β -blockers. Analysis of the results demonstrates that the immediate effects of moderate-intensity exercise on individuals with Marfan syndrome did not lead to different results from those achieved by the control population, especially among patients who did not use β -blockers. The beneficial effects of a regular physical exercise program without pronounced loads or risk of bodily collision may produce cardiovascular adaptations that favor the quality of life of these individuals. An analysis of the results obtained here and those encountered in the literature leads us to believe in the protective role therapeutic exercise may provide to these individuals. However, further studies should utilize more sophisticated methods and equipment to be adequately validated and should be carried out employing adequate exercise as a complementary therapy in the treatment of Marfan syndrome. No complications were found during this protocol in Marfan patients.

Acknowledgments

The authors would like to thank the participants of the present study and all members of the Cardiology Sector of Universidade Federal de São Paulo who either directly or indirectly assisted in the present study. P. Peres received a grant from the Brazilian financing agency CNPq.

References

1. De Paepe A, Devreux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 62: 417-426.
2. Dean JC. Management of Marfan syndrome. *Heart* 2002; 88: 97-103.
3. Bramwell JC, Hill AV. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922; 1: 891-892.
4. Ferrier KE, Waddell TK, Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Kingwell BA. Aerobic exercise training does not modify large-artery compliance in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 222-226.
5. Trzos E, Kurpesa M, Rechcinski T, Wierzbowska-Drabik K, Krzeminska-Pakula M. The influence of physical rehabilitation on arterial compliance in patients after myocardial infarction. *Cardiol J* 2007; 14: 366-371.
6. Jondeau G, Boutouyrie P, Lacombe P, Laloux B, Dubourg O, Boudarias JP, et al. Central pulse pressure is a major determinant of ascending aorta dilation in Marfan syndrome. *Circulation* 1999; 99: 2677-2681.
7. Hirata K, Triposkiadis F, Sparks E, Bowen J, Wooley CF, Boudoulas H. The Marfan syndrome: abnormal aortic elastic properties. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 57-63.
8. Braverman AC. Exercise and the Marfan syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: S387-S395.

9. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Towbin JA, Udelson JE. Task Force 4: HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1340-1345.
10. Schwartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schwartzman M, Moreira LB. Normal values of echocardiographic measurements. A population-based study. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 107-114.
11. Lopez VM, Perez AB, Moises VA, Gomes L, Pedreira PS, Silva CC, et al. [Serial clinical and echocardiographic evaluation in children with Marfan syndrome]. *Arq Bras Cardiol* 2005; 85: 314-318.
12. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-490.
13. Dabela MLG, Izar MCO, Relvas WGM, Santos AO, Helfenstein T, Monteiro CMC, et al. Different impact of coronary risk factors on pulse wave velocity. *Int J Atheroscler* 2007; 2: 75-81.
14. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Consenso Nacional de Reabilitação Cardiovascular. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/1997/6904/69040010.pdf>. Accessed July 11, 2008.
15. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strom V, Wilhelmsen JE, Roe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med* 2003; 35: 221-228.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>. Accessed July 11, 2008.
17. Milewicz DM, Dietz HC, Miller DC. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation* 2005; 111: e150-e157.
18. Lehmann ED. Pulse wave velocity as a marker of vascular disease. *Lancet* 1996; 348: 744.
19. Asmar RA. Alterations of pulse wave velocity in clinical conditions. In: Anonymous, *Arterial stiffness and pulse wave velocity - clinical applications*. France: Ed. Elsevier; 1999. p 89-134.
20. Franke A, Muhler EG, Klues HG, Peters K, Lepper W, von Bernuth G, et al. Detection of abnormal aortic elastic properties in asymptomatic patients with Marfan syndrome by combined transoesophageal echocardiography and acoustic quantification. *Heart* 1996; 75: 307-311.
21. Lydakis C, Momen A, Blaha C, Herr M, Leuenberger UA, Sinoway LI. Changes of elastic properties of central arteries during acute static exercise and lower body negative pressure. *Eur J Appl Physiol* 2008; 102: 633-641.
22. Asmar RA. Pulse wave velocity and therapy. In: Anonymous, *Arterial stiffness and pulse wave velocity - clinical applications*. France: Ed. Elsevier; 1999. p 143-159.
23. Sharman JE, McEniery CM, Campbell RI, Coombes JS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. The effect of exercise on large artery haemodynamics in healthy young men. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 738-744.
24. Naka KK, Tweddel AC, Parthimos D, Henderson A, Goodfellow J, Frenneaux MP. Arterial distensibility: acute changes following dynamic exercise in normal subjects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H970-H978.
25. Armentano RL, Levenson J, Barra JG, Fischer EI, Breitbart GJ, Pichel RH, et al. Assessment of elastin and collagen contribution to aortic elasticity in conscious dogs. *Am J Physiol* 1991; 260: H1870-H1877.
26. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of arterial stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006; 92: 1544-1550.
27. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayes de LA, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases. *Circulation* 2004; 109: 2807-2816.
28. Phelps SJ, Alpert BS, Ward JL, Pieper JA, Lima JJ. Absorption pharmacokinetics of atenolol in patients with the Marfan syndrome. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 268-274.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)