

**ALINE CRISTINA TAVARES**

Função endotelial em crianças pré-púberes com cardiomiopatia dilatada  
idiopática, insuficiência cardíaca com fração de ejeção de ventrículo  
esquerdo preservada e saudáveis

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia  
Orientador: Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães

São Paulo

2016

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Tavares, Aline Cristina

Função endotelial em crianças pré-púberes com cardiomiopatia dilatada idiopática, insuficiência cardíaca com fração de ejeção de ventrículo esquerdo preservada e saudáveis / Aline Cristina Tavares. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientador: Guilherme Veiga Guimarães.

Descritores: 1.Endotélio vascular 2.Pediatria 3.Cardiomiopatia dilatada  
4.Insuficiência cardíaca 5.Teste de esforço 6.Consumo de oxigênio

USP/FM/DBD-050/16

## DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a pessoas muito importantes na minha vida, minha família, pelo total apoio, pelo impulso e incentivo para que eu vivesse essa etapa na vida e para que eu realizasse este trabalho. Minha eterna gratidão e amor.

Aos meus queridos familiares, Lourdes Teresinha Trabuco Tavares, José Tavares Pugliero, Viviane Tavares de Moraes, Clarissa Tavares Martins e Iram Soares Teixeira Neto.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos voluntários participantes deste estudo e aos responsáveis destes, pelo aceite, pela contribuição, pelo convívio, pelo respeitoso e pela oportunidade de contribuir à ciência e às futuras crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática que venham a nascer.

Ao Prof. Dr. Edimar Alcides Bocchi, diretor da Unidade Clínica de Insuficiência Cardíaca do InCor / HCFMUSP, por disponibilizar a Unidade e por me aceitar como parte integrante do Laboratório de Insuficiência Cardíaca do InCor.

A todos os funcionários do Laboratório de Insuficiência Cardíaca do InCor / HCFMUSP, especialmente à Maria Cecília Alves Lima, por todo o auxílio prestado.

A todos os amigos(as), e colegas pesquisadores(as) do Laboratório de Insuficiência Cardíaca do InCor, pelas revisões realizadas, pelos conselhos, críticas, e pelas trocas de conhecimentos. Cada sugestão foi muito valiosa ao longo de todos esses anos de convívio.

A todos(as) professores(as), dos quais tive o privilégio de frequentar as aulas, no programa de pós-graduação da Universidade de São Paulo. Agradeço pelos ensinamentos que me tornaram melhor. Eu os levarei para a vida toda.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo incentivo e auxílio dado à pesquisa (FAPESP # 2007/05639-9).

À minha mãe, Lourdes Teresinha Trabuco Tavares, e ao meu pai, José Tavares Pugliero. Meus exemplos e ídolos. Muito esforço para que eu tivesse um futuro decente. Muito carinho e incentivo para que eu me tornasse uma pessoa melhor. Muita compreensão nos momentos em que a paciência acabava. Muita força nos momentos difíceis. E muitas risadas e cantorias a caminho de casa. Sinto-me mais que abençoada por ter vocês como pais.

Às minhas queridas irmãs Viviane Tavares de Moraes e Clarissa Tavares Martins. Meus exemplos. Dedicadas, esforçadas, inteligentes, amáveis e companheiras.

Ao meu querido Iram Soares Teixeira Neto, família por escolha. Não poderia ter sido melhor. Obrigada pela parceria, paciência e companheirismo.

A todos os amigos(as) e colegas do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e do Hospital Sírio Libanês pelo aprendizado e pelo coleguismo ao longo da minha trajetória profissional. O trabalho com certeza se tornou muito mais agradável quando compartilhado com vocês.

E por fim, o meu maior agradecimento ao meu orientador, Professor Dr. Guilherme Veiga Guimarães. Obrigada inicialmente pela confiança em mim depositada, por me aceitar como aluna, por entender minhas dificuldades e limitações, pelas clarezas e franquezas com que lidou com minha jornada na pós-graduação e com as revisões realizadas. Obrigada por contribuir à minha formação acadêmica e, inclusive, às formações profissional e pessoal.

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)*

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

## SUMÁRIO

**Resumo**

***Abstract***

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Introdução.....</b>                 | <b>15</b> |
| <b>2. Objetivos .....</b>                 | <b>20</b> |
| <b>3. Métodos.....</b>                    | <b>22</b> |
| 3.1. Hipótese.....                        | 23        |
| 3.2. Desenho de estudo.....               | 23        |
| 3.3. Avaliações.....                      | 28        |
| 3.3.1. Medidas antropométricas.....       | 28        |
| 3.3.2. Ecocardiograma.....                | 28        |
| 3.3.3. Ergoespirometria.....              | 29        |
| 3.3.4. Função endotelial.....             | 31        |
| 3.3.5. Classe funcional.....              | 34        |
| 3.4. Análise estatística.....             | 37        |
| <b>4. Resultados.....</b>                 | <b>39</b> |
| <b>5. Discussão.....</b>                  | <b>53</b> |
| 5.1. Considerações finais.....            | 61        |
| <b>6. Conclusões.....</b>                 | <b>62</b> |
| <b>7. Limitações do estudo.....</b>       | <b>64</b> |
| <b>8. Referências bibliográficas.....</b> | <b>67</b> |

**Apêndice**

## RESUMO

**Tavares AC. *Função endotelial em crianças pré-púberes com cardiomiopatia dilatada idiopática, insuficiência cardíaca com fração de ejeção de ventrículo esquerdo preservada e saudáveis* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.**

Adultos com insuficiência cardíaca (IC) desencadeada por cardiomiopatia dilatada idiopática (CMDId) apresentam disfunção endotelial. Esta, por sua vez, está relacionada a baixo prognóstico. Assim, o objetivo principal desse estudo foi avaliar a função endotelial de crianças com CMDId e com IC por CMDId prévia e função de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) preservada. O estudo, então, foi composto por três grupos. O grupo CMDId foi composto de 15 crianças com CMDId e FEVE<40%. O grupo IC foi composto de 16 crianças com IC por CMDId prévia e FEVE>50%. O grupo controle (CON) foi composto de 11 crianças saudáveis. As crianças dos três grupos foram submetidas a avaliações de função endotelial pelo índice de hiperemia reativa (RHI), ergoespirometria e classificação da classe funcional. Os resultados mostram que a estatura das crianças do CMDId foi menor que a das crianças do CON ( $1,20 \pm 0,20$  contra  $1,40 \pm 0,10$ ;  $p=0,02$ ). A FEVE foi significativamente menor no CMDId ( $35,2 \pm 10,4$ ) em comparação com a no IC ( $59,1 \pm 5,9$ ) e no CON ( $62,5 \pm 3,4$ ;  $p=0,0001$ ). Os valores de RHI do CON se apresentaram significativamente 31% maiores que o CMDId e 25% maiores no IC, de forma que houve efeito principal significativo estatisticamente apenas para o grupo em relação à variável RHI [ $F(2,39)=10,310$ ;  $p<0,001$ ;  $\eta^2=0,35$ ; poder = 0,98]. As crianças do CMDId apresentaram os valores de RHI e de pressão arterial sistólica no pico do exercício significativamente menores que as crianças do IC e do CON. A FEVE esteve moderadamente correlacionada com os valores do RHI ( $r=0,46$ ;  $p<0,006$ ). Para cada unidade de medida de RHI, houve um acréscimo de 10,5 no  $VO_2$ max. Os menores valores de RHI estiveram diretamente correlacionados com os menores valores de  $VO_2$ max ( $r=1$ ;  $p<0,01$ ). A classificação de Weber foi significativamente associada às três classes funcionais (da criança, do responsável e do médico).

**Descritores:** endotélio vascular; pediatria; cardiomiopatia dilatada; insuficiência cardíaca; teste de esforço; consumo de oxigênio.

## **ABSTRAC**

**Tavares AC. *Endothelial function in prepubertal children with idiopathic dilated cardiomyopathy, heart failure with preserved left ventricular ejection fraction and healthy ones* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.**

Adults with heart failure (HF) due to idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) have endothelial dysfunction. The latter is related to poor prognosis. Therefore, the primary aim of this study was to evaluate endothelial function in children with DCM, with HF due to previous DCM and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). The study was composed by three groups. CMDid group was composed by 15 DCM children with LVEF<40%. ICgroup was composed by 16 HF children (by previous DCM) with LVEF>50%. Control group (CON) was composed by 11 healthy children. All children were assessed by endothelial function via reactive hyperemia–peripheral artery tonometry (RH-PAT) testing, CPT and functional class classification. The results point that CMDid children were shorter than CON ( $1.20 \pm 0.20$  contra  $1.40 \pm 0.10$ ;  $p=0.02$ ). LVEF was significantly lower in children from CMDid ( $35.2 \pm 10.4$ ) compared to those from IC ( $59.1 \pm 5.9$ ) and from CON ( $62.5 \pm 3.4$ ;  $p=0.0001$ ). CON had significant higher RHI values than CMDid in 31% and than IC in 25%. There was statistically significant main effect only for group in relation to the variable RHI [ $F(2,39)=10.310$ ;  $p<0.001$ ;  $\eta^2=0.35$ ; power = 0.98]. Children in CMDid had significantly lower values of RHI and lower systolic pressure at peak of exercise than IC and CON. LVEF was moderate correlated to RHI values ( $r=0.46$ ;  $p<0.006$ ). For each point of RHI, there is an addition of 10.5 in the  $VO_2\max$ . Lower RHI values were correlated to lower  $VO_2\max$  values ( $r=1$ ;  $p=<0.01$ ). Weber's classification was significantly associated to the three functional classes (children's self report, parents' and medical's).

**Descriptors:** endothelium, vascular; pediatrics; cardiomyopathy, dilated; heart failure; exercise test; oxygen consumption.

## **INTRODUÇÃO**

## 1 - INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica as cardiomiopatias em cardiomiopatia dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica com displasia ventricular direita.<sup>1,2</sup>

A cardiomiopatia dilatada idiopática (CMDId) é caracterizada pela dilatação do ventrículo esquerdo (VE) e disfunção sistólica sem causa determinada a, segundo a II Diretriz Brasileira de Cardiopatia Grave.<sup>3</sup> O diagnóstico da CMDId é definido pela presença de um ou mais dos fatores que seguem: história de fenômenos tromboembólicos sistêmicos; cardiomegalia importante; ritmo de galope (B3); insuficiência cardíaca classe funcional III e IV; fração de ejeção <0,40; fibrilação atrial; arritmias ventriculares complexas; distúrbios da condução intraventricular, com complexos QRS > 120ms ou presença de assincronia ventricular demonstrada por ecocardiograma, com Doppler tissular".<sup>2,3,4</sup>

Pelo fato da incidência da CMDId ser alta<sup>5,6</sup> e possuir, uma evolução desfavorável,<sup>1,5,7,8,9,10,11</sup> a patologia em questão é alvo das pesquisas população pediátrica.<sup>4</sup>

A CMDId varia de 20%<sup>5</sup> a 30%<sup>6,11</sup> das doenças cardíacas em pediatria e pode evoluir para quatro diferentes desfechos: resolução completa, melhora porém com disfunção residual,<sup>12,13</sup> transplante cardíaco e óbito.<sup>1,5,7,8</sup>

A percentagem de óbito varia de 30%<sup>1</sup> a 50%.<sup>10</sup> A necessidade de transplante cardíaco chega a 46% dos casos,<sup>1,8</sup> sendo a CMDId a causa mais comum de transplante cardíaco em pediatria.<sup>1</sup>

Em adultos, a CMDid tem sido foco de mais estudos. É de conhecimento científico que o desenvolvimento da disfunção diastólica está correlacionada com o surgimento da disfunção endotelial em adultos com CMDid.<sup>14,15</sup> Isso porque o endotélio, maior órgão do corpo humano<sup>16</sup> que repousa entre o lúmen e o músculo liso vascular de artérias, possibilita a autorregulação de tônus arterial, controlando a distribuição e o fluxo sanguíneo<sup>16,17,18</sup> e influencia as pré e pós-cargas do ventrículo esquerdo.<sup>19,20</sup>

A avaliação da função endotelial, cuja importância já foi citada, inclui biomarcadores, mediadores de coagulação, pletismografia,<sup>21,22</sup> ultrassom (US)<sup>22,23</sup> e hiperemia reativa pelo tônus arterial periférico (RH-PAT).<sup>23,24,25,26</sup> Em 2002, o US foi descrito como o método de avaliação mais comum e recomendado.<sup>1,27</sup> No entanto, existem algumas limitações do método como influência da temperatura e idade, necessidade de administração de droga e gravação de imagem do exame para análise posterior.<sup>5,22,28</sup>

Mais recentemente, o RH-PAT emerge para minimizar as limitações citadas pelo método de US. O RH-PAT é referido como reprodutível e confiável, além de estar relacionado significativamente com os valores encontrados no US ( $r = 0.55$ ,  $p < 0.0001$ ).<sup>29</sup> Alguns autores propõem que o método RH-PAT é ainda mais preciso e mais prático que o US,<sup>30</sup> além de oferecer um detalhamento maior sobre a pós-carga ventricular esquerda.<sup>19,20, 31</sup>

Em adultos, avaliar a função endotelial é de fundamental importância, uma vez que a severidade da disfunção endotelial está relacionada à disfunção diastólica,<sup>14,15</sup> ao aumento do risco cardiovascular,<sup>23,28,32,33,34,35</sup> à insuficiência cardíaca (IC),<sup>13,36</sup> à incapacidade de manter-se em exercício, à severidade dos sintomas cardiovasculares,<sup>12,14,15,23,37,38</sup> ao número de hospitalizações por

causas vasculares,<sup>39</sup> ao número de transplante cardíaco e óbito por causas cardiovasculares.<sup>39,40</sup>

Apesar da IC, em crianças, ter causa diferente da que acomete os adultos (nos quais os eventos isquêmicos e a hipertensão arterial sistêmica são as causas mais frequentes),<sup>41</sup> alguns fatores funcionais são semelhantes em ambas as populações. Por exemplo, a intolerância ao esforço comparada com indivíduos saudáveis<sup>42,43</sup> é observado em ambos, adultos e crianças com CMDid. Além disso, o tratamento medicamentoso padrão com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA),<sup>44</sup> beta bloqueadores, diuréticos (dada a proporção em dosagem para cada público), marca-passos e transplante cardíaco são empregados tanto em adultos como em crianças com CMDid, sem distinção.<sup>4,43,45</sup>

No entanto, não se deve afirmar que todo achado em adulto, ou mesmo em adolescente, se equivalha aos achados em pediatria<sup>46</sup> porque crianças na fase da pré-puberdade se encontram em desenvolvimento cardiopulmonar,<sup>47</sup> com incompleta maturação sexual,<sup>48,49</sup> e possuem diferente potência máxima ao exercício<sup>50</sup> e diferentes respostas ventilatórias, metabólicas e cardiovasculares que adolescentes e adultos.<sup>49,51,52</sup>

Em crianças, a disfunção endotelial é descrita em portadores de hipertensão pulmonar secundária à cardiopatia congênita,<sup>53</sup> em heterozigóticas com história familiar de hipercolesterolemia,<sup>54,55,56</sup> diabéticas tipo I,<sup>23,57</sup> e obesas.<sup>15,23,58</sup> Entretanto, do que seja de nosso conhecimento, não existem estudos que avaliem a função endotelial em crianças com CMDid ou com IC.

Até o momento, sabe-se que, em crianças com CMDid, a baixa frequência cardíaca (FC),<sup>59,60</sup> menores dimensões de VE<sup>59,61</sup> e menor fração de ejeção do

ventrículo esquerdo (FEVE)<sup>1,5,59,61</sup> são fatores relacionados ao surgimento desta patologia. E sabe-se que os únicos preditores para óbito ou transplante cardíaco são a baixa FEVE e a baixa capacidade funcional nesta população específica.<sup>62</sup>

A FEVE é facilmente observada pelo exame de ecocardiograma.<sup>63</sup> Já a capacidade funcional pode ser observada pelo valor do consumo máximo de oxigênio ( $VO_2max$ ) no teste ergoespirométrico (TCP)<sup>64,65</sup> ou por escalas que representam a classe funcional.<sup>2,66,67,68</sup> Os resultados do TCP apresentam uma avaliação objetiva da capacidade funcional<sup>43,64,65</sup> enquanto que as escalas representam sua forma de avaliação subjetiva.<sup>43</sup>

No entanto as escalas nem sempre estão relacionadas com os valores objetivos do TCP,<sup>43,69</sup> o que pode limitar a comunicação entre pais e equipe clínica, a estratificação e o tratamento das crianças.

Assim, a proposta deste estudo está no preenchimento dessa lacuna da literatura científica sobre o tema da função endotelial pelo método RH-PAT em crianças pré-púberes com CMDid e com IC (por CMDid prévia) com FEVE preservada, justificando, dessa forma, a investigação do assunto.

## **OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

### **Objetivo Primário**

Avaliar a função endotelial de crianças diagnosticadas com CMDid e com IC com FEVE preservada (decorrente de CMDid prévia).

### **Objetivos Secundários**

Avaliar os achados do teste ecocardiograma.

Avaliar a capacidade física objetivamente, pelo TCP.

Avaliar se existe correlação entre os achados ecocardiográficos com os achados da função endotelial.

Avaliar se existe correlação entre os achados do TCP e os achados da função endotelial.

Avaliar se existe correlação entre a capacidade funcional objetiva (pelo  $VO_2max$ ) e a classe funcional propostas pelo familiar, equipe médica e pela própria criança.

Avaliar se as classes funcionais propostas pela NYHA, modificada para crianças, estão associadas entre a percepção médica, dos representantes e das próprias crianças avaliadas.

Avaliar se houve correlação entre  $VO_2max$  e a classificação proposta por Weber.

## **MÉTODOS**

### **3. MÉTODOS**

#### **3.1. Hipótese**

Foi testada a hipóteses de que crianças diagnosticadas com CMDid e com IC com FEVE preservada (decorrente de CMDid prévia) apresentem disfunção endotelial.

#### **3.2. Desenho do estudo**

Em vista da ausência de trabalhos em crianças com CMDid e função endotelial, o presente estudo se refere a um estudo pioneiro da variável na população descrita. Portanto, trata-se de um estudo transversal, prospectivo, aleatório, não consecutivo, no qual crianças com CMDid, crianças com IC com FEVE preservada (por CMDid prévia) e crianças saudáveis foram avaliadas.

Crianças de ambos os sexos portadores de CMDid e crianças com IC com FEVE preservada (por CMDid prévia) foram selecionadas a partir do ambulatório da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e de Cardiopatias Congênitas do Instituto do Coração – InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP.

A amostra total foi composta por três grupos distintos.

O grupo CMDid foi composto por crianças com diagnóstico atual de CMDid e com FEVE < 40% confirmadas pelo exame de ecocardiograma.

O grupo IC foi composto por crianças com IC decorrentes de CMDid prévia e com FEVE atual  $\geq$  50% confirmadas pelo exame de ecocardiograma.

O grupo controle (CON) foi constituído crianças consideradas saudáveis, segundo avaliação médica, a fim de avaliar o padrão de normalidade em crianças nessa faixa etária. Esse grupo foi composto por familiares das crianças incluídas nos grupos CMDId e IC, e filhos de funcionários da Instituição.

Os critérios de inclusão para compor a amostra foram: (i) diagnóstico de CMDId; (ii) estabilidade clínica; (iii) terapêutica medicamentosa mantida durante os últimos 3 meses; (iv) idade superior a 5 anos;<sup>70,71</sup> (v) idade equivalente à fase pré-puberdade – estágios 1 a 3 da escala de Tanner-Whithouse;<sup>72</sup> (vi) portar de exame ecocardiográfico datado de, no mínimo, 6 meses. Vale ressaltar que, os critérios i, ii e iii foram apenas levados em consideração para os grupos 1 e 2.

Não foram incluídos no estudo crianças com eventos cardíacos, arritmias ventriculares complexas ou fibrilação atrial, em recuperação pós-operatória, portadores de doenças neuromusculares, doença renal, doença pulmonar, diabetes mellitus, e/ou que se recusassem a participar do estudo ou das avaliações.

As crianças bem como seus responsáveis legais (conforme estabelecido nos artigos 1.634,<sup>73</sup> e 1.852,<sup>74</sup> inciso V Código Civil, e na Lei 8.069/90e 10.406/2002<sup>75</sup>), pertencentes a qualquer dos três grupos, foram informados sobre os objetivos da pesquisa e exames aos quais os participantes foram submetidos. Ainda, todas as crianças participantes, e seus respectivos representantes legais, pais ou responsáveis, foram orientados a manter normalmente a terapia medicamentosa durante todo o estudo. Estando esclarecidos os termos do presente estudo e persistindo o interesse em sua

participação, foi assinado um termo de consentimento demonstrando a livre iniciativa em sua participação ou de quem, por força de lei, esteja representando.

As crianças foram selecionadas segundo os critérios de inclusão da amostra, e foram avaliadas segundo liberação por parte da equipe médica.

Todas as crianças dos grupos CMDid e IC se avaliaram quanto à classe funcional que pertenciam e tinham as classes funcionais nomeadas pelos médicos e por seus responsáveis.

Em seguida, todas as crianças seguiram com seus responsáveis legais para o Laboratório de Insuficiência Cardíaca do InCor e receberam orientação de como seriam as avaliações de função endotelial e a ergoespirométrica. As crianças realizaram uma adaptação na esteira para que se familiarizassem com a rotina e equipamentos do teste ergoespirométrico.

A partir desse momento, foi agendada uma nova data para que as crianças comparecessem ao Laboratório de Insuficiência Cardíaca do InCor para que fossem feitas as avaliações específicas (medidas antropométricas, avaliação da função endotelial, e ergoespirometria, nesta ordem).

Os achados foram comparados entre os grupos, e as variáveis de cada grupo correlacionadas.

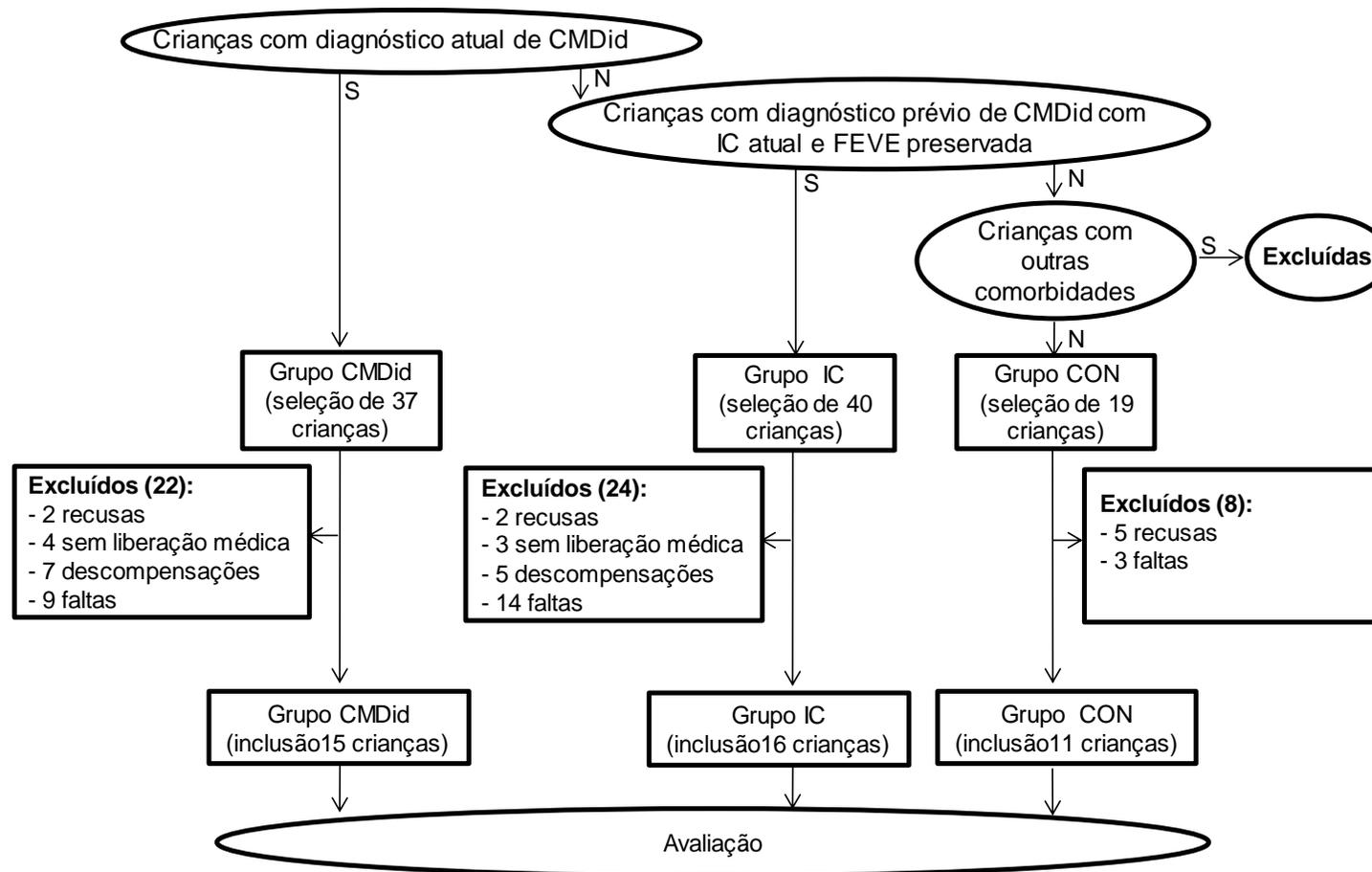
Inicialmente, foram triadas 77 crianças com diagnóstico de CMDid ou de IC (por CMDid prévia) do Ambulatório da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e de Cardiopatias Congênitas do Instituto do Coração – InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP.

De acordo com os dados de prontuário (diagnóstico e exames ecocardiográficos), 37 crianças foram selecionadas para compor o CMDid. Neste grupo, 22 foram excluídas (2 se recusaram a participar, 4 não receberam liberação médica para participar do estudo, 7 crianças apresentaram descompensação clínica de origem cardíaca, e 9 crianças faltaram e / ou os responsáveis não tinham disponibilidade para acompanhar as avaliações). Ao final do estudo 15 crianças foram incluídas para compor o grupo CMDid.

Da mesma forma, pelos dados de prontuário (história pregressa, com diagnóstico prévio de CMDid e exames ecocardiográficos pregressos e recentes), 40 crianças foram selecionadas para compor o IC. Dentre as crianças triadas no IC, 24 crianças foram excluídas no total, sendo 2 se recusaram a participar, 3 não receberam liberação médica para participar do estudo, 5 apresentaram descompensação clínica de origem cardíaca, e 14 crianças faltaram e / ou os responsáveis não tinham disponibilidade para acompanhar as avaliações. Por fim, 16 crianças foram incluídas para compor o grupo IC.

Para compor o grupo CON, 19 crianças foram selecionadas porém 8 foram excluídas (5 se recusaram a participar, 3 crianças faltaram e / ou os responsáveis não tinham disponibilidade para acompanhar as avaliações). Ao final do estudo o CON foi composto de 11 crianças sem doença cardíaca prévia, consideradas saudáveis.

O diagrama (Figura 1) descreve as informações das etapas de seleção e composição da amostra.



FONTE: Tavares, AC (dado elaborado pelo próprio autor).

**Figura 1** - Diagrama da evolução ao longo das fases do estudo. CMDid: crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e FEVE<40%; CON: crianças controle; IC: insuficiência cardíaca; IC: insuficiência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. N: não; S: sim

### **3.3. Avaliações**

#### **3.3.1. Medidas antropométricas**

De cada criança, foram coletados os dados de idade, sexo, estatura, massa corpórea e índice de massa corpórea (IMC).

Para obtenção de dados da massa e estatura, as crianças estavam vestidas com roupas leves e sem calçados.

A massa corporal foi medida em uma balança mecânica (Filizola modelo PL-150-São Paulo, Brasil) com aproximação a 0,1 kg.

A estatura foi medida por um estadiômetro (Filizola modelo PL-150-São Paulo, Brasil) com aproximação de 0,1 centímetros.

A medida de IMC foi calculada dividindo a massa corporal (em Kg) pela estatura (em metros) ao quadrado, sendo  $IMC = \text{massa corporal} / \text{estatura}^2$ .

#### **3.3.2. Ecocardiograma**

A análise da função cardíaca pelo exame de ecocardiograma foi considerada nos exames datados de até seis meses prévios à inclusão.

As crianças que possuíam exame de ecocardiograma em seu prontuário, datado de, no máximo, seis meses anteriores às demais coletas de dados, tiveram seus dados coletados.

As crianças que não possuíam exame de ecocardiograma tiveram o exame realizado. A partir da realização deste, portanto, os dados foram, então, coletados.

As crianças do grupo controle foram submetidas ao mesmo procedimento, previamente à realização das demais avaliações.

Os exames de ecocardiograma foram conduzidos conforme recomendações das diretrizes para a população pediátrica, segundo método de Teicholz<sup>63,76</sup>

Foram coletados os dados de FEVE, tamanho do VE na diástole, tamanho do VE na sístole, e espessura da parede do VE. Os valores de tamanho e espessura foram corrigidos pela área de superfície corpórea (ASC) em fórmula apropriada para crianças com mais de 10Kg, a saber:  $ASC = (\text{peso} * 4 + 7) / (\text{peso} + 90)$ <sup>77,78,79</sup> na qual o peso é dado em Kg.

### **3.3.3. Ergoespirometria**

As crianças foram submetidas a teste de esforço cardiopulmonar (TCP) em esteira programável (Marquette series 2000, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA), segundo protocolo de Balke modificado, em rampa.<sup>45,80,81,82,83</sup>

O TCP foi realizado após duas horas de refeição leve sem conteúdo de cafeína, em ambiente com temperatura controlada (21°C a 23°C), e iniciado após dois minutos em repouso, na posição ereta sobre a esteira.<sup>83</sup>

Durante o período inicial de repouso, de exercício e de recuperação, as crianças foram submetidas à contínua monitorização de ventilação pulmonar, concentração de oxigênio e de dióxido de carbono nos volumes de ar inspirado e expirado (Sensormedics, modelo Vmax 229, Yorba linda, CA, EUA) respiração a respiração. Durante o TCP as crianças também tiveram monitorização do ritmo cardíaco continuamente em 12 derivações (Marquette MAX 1, Marquette Electronics, Milwaukee, WI, EUA) e da pressão arterial

sistêmica com medidas a cada minuto (monitor multiparamétrico HP68S Hewlett-Packard, EUA ou transdutor oscilométrico de pressão arterial HP M1008B Hewlett-Packard, EUA).Figura 2<sup>45,80,83</sup>

Os critérios de interrupção do esforço foram as indicações absolutas citadas pelo ACC/AHA *Guidelines Update For Exercise Testing*, ao se atingir critério de exaustão (quociente respiratório  $> 1,0$ )<sup>57,83</sup> ou a presença de sinais ou sintomas de que pudessem levar à injúria cardíaca, como sintomas de angina, dor de cabeça, tontura, síncope, dispneia excessiva, fadiga, depressão ou elevação do segmento ST maiores que 3mm, arritmia, taquicardia supraventricular ou ventricular, bloqueio átrio ventricular ou queda progressiva de pressão arterial (PA).<sup>83</sup>



FONTE: Tavares, AC (dado compilado pelo próprio autor).

**Figura 2** - Criança durante a realização do teste de esforço cardiopulmonar

### 3.3.4. Função endotelial

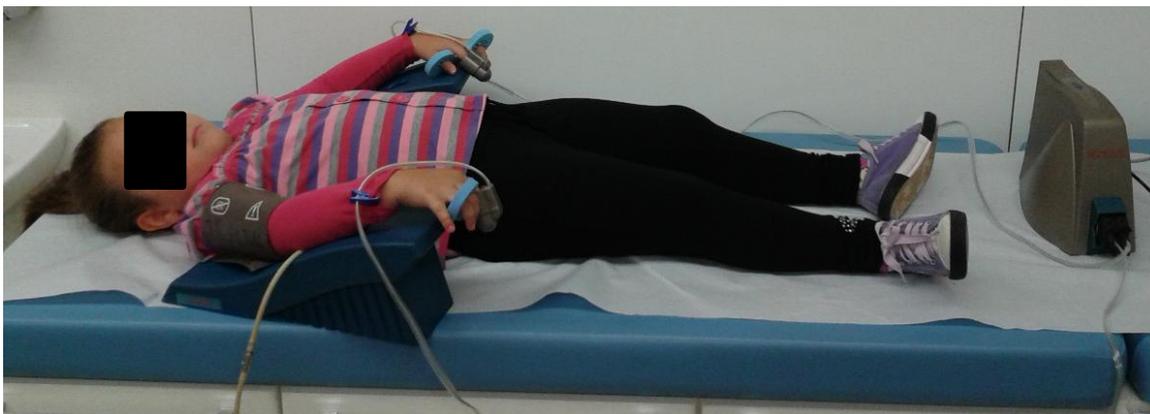
Para testar a função endotelial, foi realizado o método de avaliação por RH-PAT utilizando o equipamento Endo-PAT (*Itamar Medical Ltd.*),<sup>84</sup> o qual se refere ao método não invasivo aprovado pela agência norte americana, *Food and Drug Administration* (FDA), pela regulação europeia (*CE-market*), pela regulação japonesa (SHONIN) e pela regulação brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).<sup>85</sup>

A RH-PAT foi incorporada a alguns trabalhos científicos em adultos<sup>29,86,87</sup> e apresenta acurácia e reprodutibilidade publicadas<sup>1,29,86</sup> também em crianças.<sup>24</sup>

As crianças e seus responsáveis foram orientados previamente a evitar a ingestão de chocolate por 24 horas antes da realização do teste. Eles também foram orientados a realizar uma refeição leve até 3 horas antes do início do teste.<sup>24,25,26,84,88</sup>

A avaliação da função endotelial foi realizada no período matutino, entre 9h e 11h da manhã, em ambiente calmo e com temperatura controlada entre 20° a 25°C, seguido da realização do teste por um único investigador.<sup>24,84,88</sup>

No dia da avaliação da função endotelial, as crianças foram posicionadas em decúbito dorsal, confortavelmente, de forma que seus dedos ficassem livres. Os bio sensores foram colocados nas pontas do segundo dedo de cada mão, sem que tocassem nos demais dedos da mão, ou que houvesse outro contato que pudesse causar artefato na leitura. Além dos bio sensores, um manguito de pressão foi colocado no braço não dominante da criança, 1 a 2 cm acima da fossa ante cubital. Figura 3 <sup>24,26,84,86,88</sup>



FONTE: Tavares, AC (dado compilado pelo próprio autor).

**Figura 3** - Criança posicionada durante a realização do teste de função endotelial

Após o posicionamento adequado e a colocação dos aparatos, o aparelho foi ligado e a programação ajustada com os dados das crianças (identificação da criança, idade, estatura, massa corporal, sexo, e valores da pressão diastólica e sistólica no repouso).<sup>84,88</sup>

A sequência das ações do método foi avaliador dependente, no entanto a análise do resultado foi fornecida automaticamente pelo aparelho, ao final do teste.

Primeiramente, o dedal era inflado, de forma que houvesse uma pressão uniforme aplicada automaticamente por toda a superfície do dedo.<sup>84,86,88</sup>

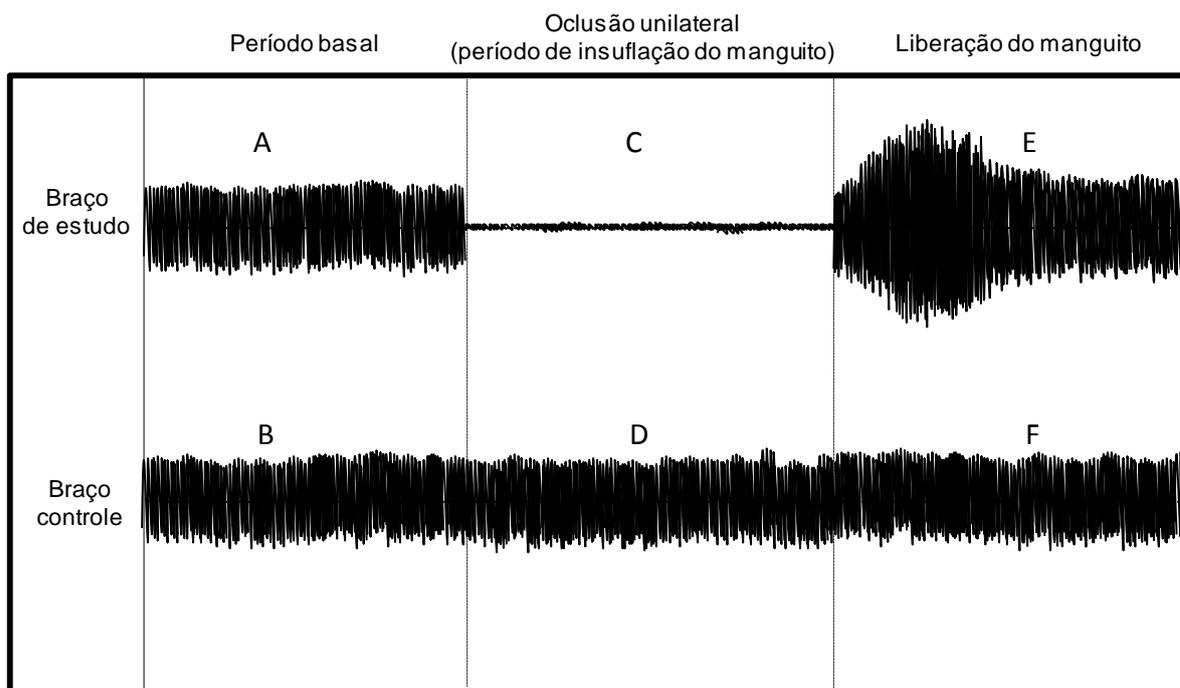
A análise da função endotelial foi iniciada sem que houvesse gravação das ondas. Nesta fase do teste, o avaliador verificou a qualidade do sinal e pôde readequar o posicionamento das crianças e dos fios (de acordo com a necessidade), de forma a remover ou minimizar ruídos.<sup>84,88</sup>

Após a verificação do sinal, foi iniciada a gravação bilateral das medidas das amplitudes de pulso, por 5 minutos de sinal adequado, sem interferências.

Então, o manguito foi insuflado a pressões suprassistólicas<sup>89</sup> até que houvesse oclusão da artéria braquial (identificada pela ausência do sinal no monitor)<sup>86,89</sup> e permaneceu assim por outros 5 minutos de sinal adequado, sem interferências. Figura 4<sup>84,88,89</sup>

Após essa fase, o manguito foi desinsuflado rapidamente e outros 5 minutos de sinal adequado, sem interferências foram gravados. (Figura 4) Neste momento ocorreu uma resposta vasodilatadora pela liberação de óxido nítrico (NO)<sup>1,27,39,90,91</sup> frente ao estímulo fisiológico *de shear stress*, força sobre a parede do interna do vaso arterial, que combina duas outras forças, a tangencial associada à pressão aplicada à parede do vaso, e resulta em um estiramento perpendicular à parede do vaso.<sup>92,93,94,95</sup>

Dessa forma, o teste levou 15 minutos, em média.<sup>85,88,84,96</sup> Ao final do teste, os dados finais foram automaticamente fornecidos pelo programa. Um dos dados fornecidos pelo software foi o valor de índice de hiperemia reativa (RHI), representando, assim, a resposta endotelial do sujeito estudado.<sup>24,25,27,86,88,89,97,98</sup>



FONTE: Tavares, AC (dado elaborado pelo próprio autor).

**Figura 4** - Tela de visualização das ondas durante a realização do teste de função endotelial. A: amplitudes das ondas basais no braço de estudo; B: amplitudes das ondas basais no braço controle; C: ausência de onda após a insuflação do manguito no braço de estudo; D: amplitudes das ondas basais no braço controle após a insuflação do manguito no braço de estudo, contralateral; E: amplitude das ondas de pulso aumentada logo após a liberação do manguito no braço de estudo, representando o aumento do fluxo sanguíneo local; F: amplitudes das ondas no braço controle após a liberação do manguito no braço de estudo, contralateral

### 3.3.5. Classe funcional

A classe funcional modificada utilizada foi uma adaptação da classificação funcional já descrita na literatura e aplicada em estudos que avaliam crianças portadoras de cardiomiopatia,<sup>2,81,99</sup> como segue:

Classe I – doença cardíaca sem limitação de atividade física. Crianças em fase escolar realizam as aulas de ginástica e continuam até o fim dela.

Classe II – limitação leve da atividade física. Confortáveis no repouso, porém atividades comuns podem trazer taquicardia, fadiga ou dispneia.

Crianças em fase escolar realizam as aulas de ginástica, mas não continuam até o fim dela.

Classe III – limitação severa da atividade. Atividades inferiores às comuns, como andar menos que um quarteirão podem causar fadiga, taquicardia ou dispneia. Crianças em fase escolar não conseguem realizar as aulas de ginástica.

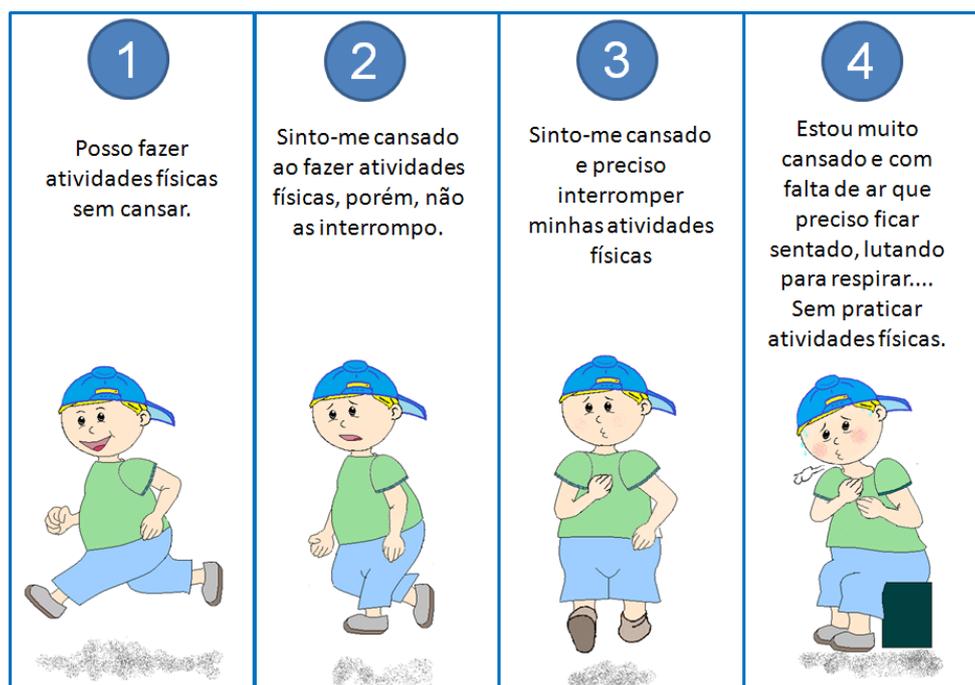
Classe IV – sem condições de realizar qualquer atividade sem apresentar desconforto. Sintomas estão presentes no repouso e se exacerbam na atividade.

A partir dessa descrição, uma representação gráfica das quatro classes funcionais foi elaborada pelo autor desse trabalho,<sup>100</sup> seguindo essas descrições, para as crianças do sexo masculino e feminino (Figuras 5 e 6, respectivamente), de forma que os responsáveis legais e as crianças pudessem utilizá-la.

Inicialmente, o médico que acompanhava as crianças do grupo CMDid e do grupo IC opinou sobre qual classe funcional a criança fazia parte. Essa avaliação inicial foi respondida sem que os representantes legais ou mesmo as crianças estivessem presentes. Esse dado foi exposto como classe funcional segundo a equipe médica (CFm).

Em seguida, os pais ou responsáveis legais opinavam qual classe funcional as crianças do grupo CMDi e do grupo IC faziam parte, segundo as Figuras 5 e 6. Essa classificação foi respondida sem que os médicos ou mesmo as crianças estivessem presentes. Esse dado foi exposto como classe funcional segundo pais ou responsáveis legais (CFp).

Posteriormente, as crianças do grupo CMDi de do grupo IC realizaram a autoavaliação da classe funcional por representação gráfica (Anexo 1e 2). Essa autopercepção foi exposta como classe funcional segundo as próprias crianças (CFc).



FONTE: Tavares, AC (dado elaborado pelo próprio autor).<sup>100</sup>

**Figura 5** - Representação gráfica da classe funcional para crianças do sexo masculino



FONTE: Tavares, AC (dado elaborado pelo próprio autor).<sup>100</sup>

**Figura 6** - Representação gráfica da classe funcional para crianças do sexo feminino

### 3.4. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS 12.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Foi considerado nível de significância estatística se  $p < 0,05$ .

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para avaliar a normalidade dos dados na população.

As características demográficas das crianças foram expressas de forma descritiva, em número absoluto, porcentagem ou em média e desvio padrão, e intervalo interquartil.

As características amostrais, as variáveis quantitativas dos testes de função endotelial, do teste de esforço cardiopulmonar também foram expressas em média e desvio padrão. Estas foram comparadas entre os grupos por meio do teste ANOVA de um fator, com a análise Post-Hoc de Bonferroni. Para interpretar o efeito da amostra foi verificado o poder e o valor de *eta square* ( $\eta^2$ ). Os valores de  $\eta^2$  são classificados como pequeno ( $0,01 < \eta^2 \leq 0,059$ ), médio ( $0,06 < \eta^2 \leq 0,138$ ) e alto ( $\eta^2 > 0,138$ ).

As medicações em uso pelos grupos CMDi de IC foram comparadas pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney.

O teste Chi-quadrado, simbolizado por  $\chi^2$ , foi utilizado para avaliar a associação entre as variáveis categóricas, classe funcional, representadas pela avaliação da equipe clínica, responsáveis legais e crianças.

Foi utilizado o coeficiente de correlação Pearson para dados normais e a correlação de Spearman para dados não paramétricos, a fim de correlacionar os dados ergoespirométricos, ecográficos e os achados da função endotelial. Os achados foram interpretados como correlação diretamente proporcional (se +) ou inversamente proporcional (se -), e fraca (se 0,1 a 0,29), moderada (se 0,3 a 0,59), forte (se 0,6 a 0,79), muito forte (se de 0,8 a 0,99) ou perfeita (se 1).<sup>101</sup>

A regressão linear foi realizada para verificar a relação entre a FEVE e os dados da função endotelial pelo RH-PAT.

## **RESULTADOS**

#### 4. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra total, com detalhamento de seus dados demográficos.

No total, houve mais crianças do sexo feminino que do sexo masculino (24x18, respectivamente), porém não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao sexo entre os grupos ( $p=0,59$ ).

Não houve diferença entre as variáveis: idade, estatura, massa corporal, IMC e SC em relação ao sexo ( $p=0,1$ ). Tampouco houve diferença entre as idades, massa corporal, IMC e SC das crianças dos três grupos. No entanto, a estatura das crianças do CMDid foi menor que a das crianças do CON ( $p=0,02$ ).

**Tabela 1** - Caracterização da amostra - InCor / HCFMUSP - 2012 a 2014

| DADOS EPIDEMIOLÓGICOS    | CMDid(n=15)              | IC(n=16)    | CON(n=11)                |
|--------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| Idade (anos)             | 7,6 ± 2,6                | 8,1 ± 2,4   | 8,7 ± 1,5                |
| Sexo (F/M)               | 7 / 8                    | 10 / 6      | 7 / 4                    |
| Massa corporal (kg)      | 27,4 ± 9,5               | 30,6 ± 11,4 | 36,1 ± 4,5               |
| Estatura (m)             | 1,20 ± 0,20 <sup>a</sup> | 1,30 ± 0,20 | 1,40 ± 0,10 <sup>a</sup> |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 17,7 ± 2,7               | 18 ± 7,6    | 18,8 ± 3,5               |
| ASC (m <sup>2</sup> )    | 109,3±39,6               | 122,5±44,1  | 143,3±19,8               |

FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).

NOTA: Crianças avaliadas de 2012 a 2014.

ASC: área de superfície corporal; CMDid: crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e FEVE<40%; CON: crianças controle; IC: crianças com insuficiência cardíaca e FEVE>50%; IMC: índice de massa corpórea. <sup>a</sup>CMDid x CON  $p<0,02$ .

A Tabela 2 apresenta os valores dos exames ecocardiográficos.

Os valores de FEVE estiveram sob efeito principal significativo do grupo [F(2,29)=42,31;p<0,001;  $\eta^2=0,75$ ; poder = 0,1]. Não houve influência do sexo ou da interação grupo e sexo à variável FEVE.

As crianças do CMDid apresentaram valores de FEVE significativamente menores que as crianças do grupo IC e COM (p=0,0001), mas não houve diferença entre o IC e CON, com relação aos valores desta variável.

Quando ajustados os valores de FEVE à ASC, houve efeito apenas do grupo em relação à variável [F(2,36)=12,56;p<0,0001;  $\eta^2=0,41$ ; poder = 0,99]. As crianças do CMDid continuam a apresentar valores de FEVE significativamente menores que as crianças do grupo IC e CON (p=0,04), e, desta vez, após o ajuste, houve também diferença entre o IC e CON (p=0,0001).

Os dados ecocardiográficos mostraram que, no CMDid, as crianças também apresentaram maior tamanho do VE na sístole que as crianças de ambos os grupos, IC e CON, (p<0,007) e maior tamanho do VE na diástole que as crianças dos demais grupos (p<0,03). Tabela 2.

Os tamanhos do VE na sístole, após serem ajustados à ASC, estiveram significativamente maiores nos exames das crianças do CMDid em relação aos das IC (p=0,04).

Quando ajustados os demais valores ecocardiográficos (tamanho do VE na diástole e espessura relativa da parede do VE) à ASC, não houve diferença entre os grupos. Dessa forma, não houve efeito do grupo, do sexo, e tampouco da integração grupo e sexo a esses valores ajustados à ASC.

**Tabela 2** - Dados ecocardiográficos da amostra - InCor / HCFMUSP - 2012 a 2014

| <b>DADOS ECOCARDIOGRÁFICOS</b>  | <b>CMDid(n=15)</b>         | <b>IC(n=16)</b>           | <b>CON(n=11)</b>          |
|---------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| -FEVE (%)                       | 35,2 ± 10,4 <sup>a,b</sup> | 59,1 ± 5,9 <sup>a,b</sup> | 62,5 ± 3,4 <sup>a,b</sup> |
| -Tamanho do VE na sístole       | 43,9 ± 13,9 <sup>a,b</sup> | 29,2 ± 5,1 <sup>a,b</sup> | 29 ± 4,4 <sup>a</sup>     |
| -Tamanho do VE na diástole      | 53,3 ± 11,6 <sup>a</sup>   | 42,8 ± 5,7 <sup>a</sup>   | 43,1 ± 4,6 <sup>a</sup>   |
| -Espessura rel. da parede do VE | 0,24 ± 0,08                | 0,26 ± 0,03               | 0,3 ± 0,01                |

FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).

NOTA: Crianças avaliadas de 2012 a 2014.

CMDid: crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e FEVE<40%; CON: crianças controle; IC: crianças com insuficiência cardíaca e FEVE>50%; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; rel.: relativa; VE: ventrículo esquerdo; <sup>a</sup>CMDid x CON p<0,02 e CMDid x IC e CMDid x CON p<0,05; <sup>b</sup>p<0,05 (ajustado à ASC).

As medicações das quais as crianças faziam uso estão descritas na Tabela 3. Apesar dos maiores valores absolutos das medicações das crianças do CMDid em relação aos do grupo IC, apenas as medicações carvedilol, captopril e furosemida foram maiores de forma estatisticamente significativa (p=0,001; p=0,02; p=0,01 respectivamente).

**Tabela 3** - Tratamento medicamentoso do grupo das crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e das crianças com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada - InCor / HCFMUSP - 2012 a 2014

| MEDICAÇÃO mg (n) | CMDid (n=15)                | IC (n=16)                  |
|------------------|-----------------------------|----------------------------|
| AAS              | 17,8 ± 37,3 (2)             | 0                          |
| Captopril        | 30,8± 25,0(12) <sup>a</sup> | 9.8± 19.5 (5) <sup>a</sup> |
| Carvedilol       | 8.3± 6.2 (12) <sup>b</sup>  | 2.2 ± 3.3 (5) <sup>b</sup> |
| Digoxina         | 0.2 ± 0.8 (2)               | 0.1 ± 0.5 (1)              |
| Enalapril        | 0.4 ± 1.3 (3)               | 3.4 ± 12.5 (1)             |
| Espirinolactona  | 15,2± 15,6 (9)              | 7.6 ± 14.2 (2)             |
| Furosemida       | 22,8±35,8 (7) <sup>a</sup>  | 1.6 ± 5.1 (1) <sup>a</sup> |
| Topiramato       | 0                           | 1.6 ± 6.2 (1)              |

FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).

NOTA: Crianças avaliadas de 2012 a 2014.

AAS: ácido acetil salicílico; CMDid: crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e FEVE<40%; CON: crianças controle. IC : crianças com insuficiência cardíaca e FEVE>50%; <sup>a</sup>p<0,05; <sup>b</sup>p<0,001.

Uma comparação dos resultados da função endotelial (RHI) entre as crianças dos três grupos é dada no Gráfico 1.

O teste Levene fez com que se assumisse que as variâncias entre os grupos são aproximadamente iguais, para a variável do desfecho primário, RHI (p=0,860).

A hipótese nula foi rejeitada pela ANOVA, de forma que houve efeito principal significativo estatisticamente para o grupo em relação à variável RHI [F(2,39)=10,31;p<0,001;  $\eta^2=0,35$ ; poder = 0,98].

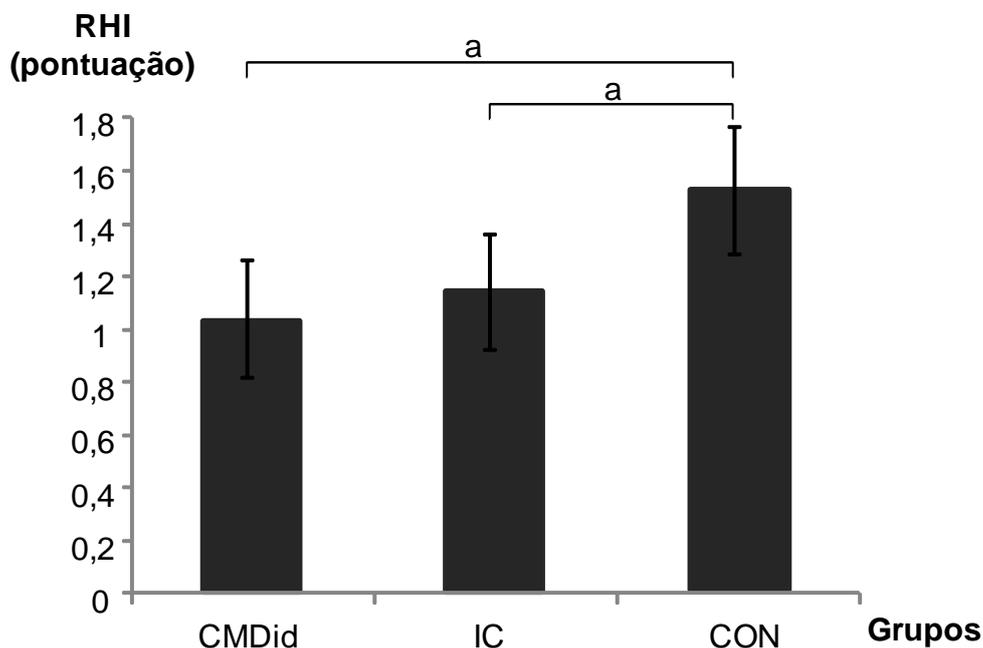
Com significância estatística, o *post hoc* de Bonferroni indicou que o CON (RHI =  $1,53 \pm 0,26$ ) apresentou 31% a mais nos valores absolutos de RHI que o grupo CMDid (RHI =  $1,04 \pm 0,24$ ;  $p < 0,0001$ ). Da mesma forma, o CON apresentou valores de RHI 25% maiores que o grupo IC (RHI =  $1,14 \pm 0,31$ ;  $p = 0,003$ ).

A diferença apontada permanece quando os valores de RHI são ajustados aos valores da área de SC, nos três grupos estudados, com efeito principal significativo do grupo à variável RHI [ $F(2,39) = 4,19$ ;  $p > 0,0001$ ;  $\eta^2 = 0,39$ ; poder = 0,99].

Com relação aos valores absolutos de RHI, não houve efeito principal para o sexo [ $F(1,40) = 0,09$ ;  $p > 0,77$ ;  $\eta^2 = 0,002$ ; poder = 0,06] e nem tampouco para a interação entre grupo e sexo [ $F(2,36) = 1,15$ ;  $p > 0,32$ ;  $\eta^2 = 0,06$ ; poder = 0,23].

Da mesma forma, com relação aos valores de RHI ajustados à superfície corpórea, não houve efeito principal para o sexo [ $F(1,40) = 1,76$ ;  $p > 0,15$ ;  $\eta^2 = 0,22$ ; poder = 0,53] e também não houve efeito para a interação entre grupo e sexo [ $F(2,36) = 0,37$ ;  $p > 0,95$ ;  $\eta^2 = 0,05$ ; poder = 0,17].

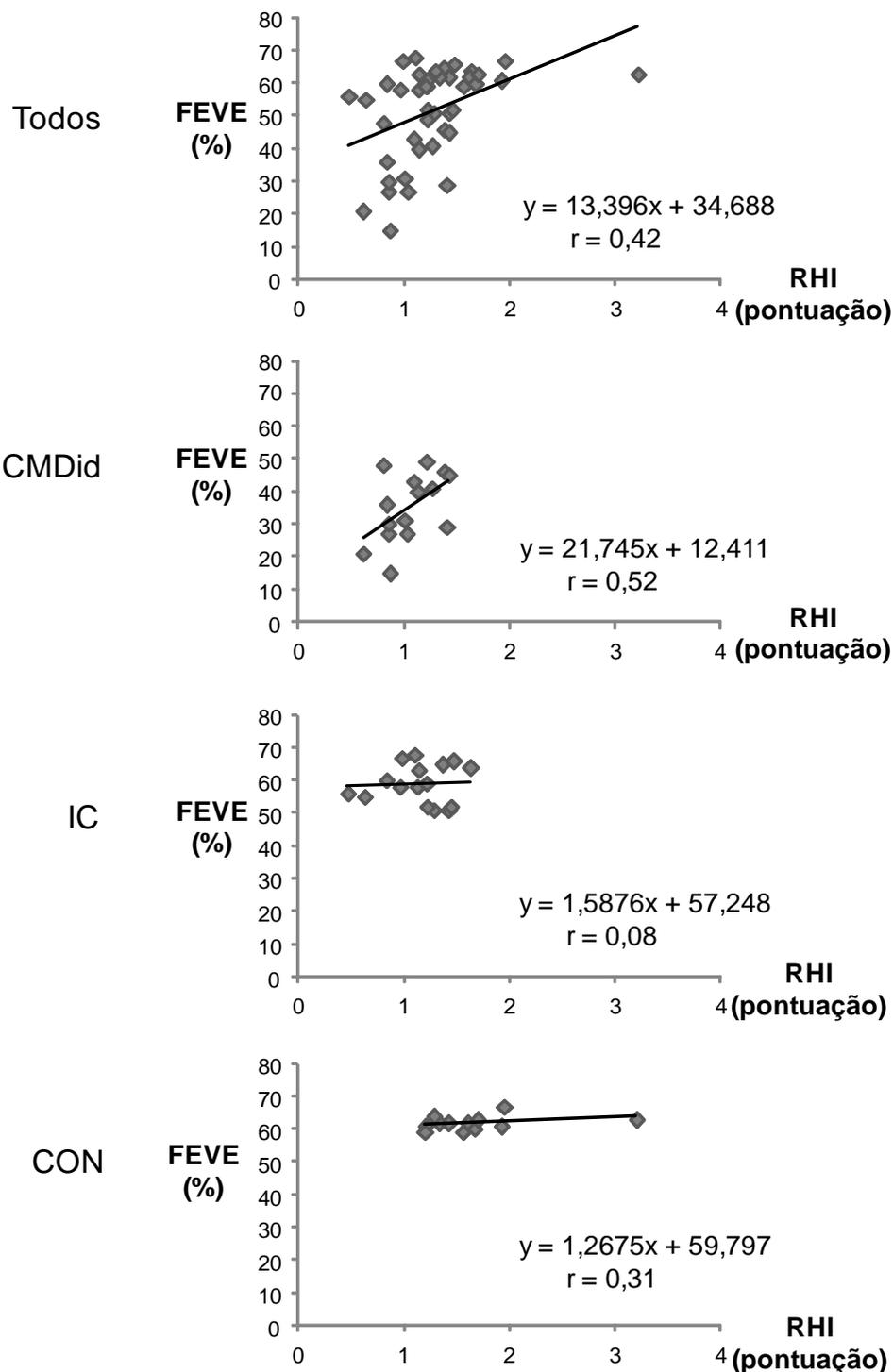
**Gráfico 1** - Índices de função endotelial da amostra - InCor / HCFMUSP – 2012 a 2014



FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).  
CMDid: crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e FEVE<40%;  
CON: crianças controle; IC: crianças com insuficiência cardíaca e FEVE>50%; RHI: índice de hiperemia reativa. <sup>a</sup> $p < 0,005$ .

De forma geral, a FEVE está moderadamente correlacionada com os valores do RHI ( $r=0,46$ ;  $p < 0,006$ ). Em uma análise de intergrupos, a FEVE está moderadamente correlacionada com a RHI no CMDid ( $r=0,52$ ;  $p < 0,04$ ; Gráfico 2).

**Gráfico 2** - Correlação entre FEVE e função endotelial da amostra. - InCor / HCFMUSP – 2012 a 2014



FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).

CMDid: crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e FEVE<40%; CON: crianças controle; IC: crianças com insuficiência cardíaca e FEVE>50%; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; RHI: índice de hiperemia reativa; os pontos escuros representam as crianças do presente estudo. A reta representa a regressão linear entre os valores dos eixos.

Das crianças incluídas no estudo, apenas 27 realizaram o TCP. Destas crianças, 9 pertenciam ao grupo CMDid; 10 pertenciam ao grupo IC, e 8 crianças pertenciam ao grupo CON. Dessas 27 crianças totais, doze eram do sexo feminino e sete do sexo masculino, no entanto a análise post hoc Bonferroni indicou que não houve efeito significativo para sexo entre as crianças dos três grupos.

Os resultados do TCP realizados em esteira segundo protocolo de Balke modificado são encontrados na Tabela 4.

Todos os testes foram finalizados com as crianças apresentando sinais clínicos de exaustão e referindo cansaço máximo.

As crianças do grupo CMDid atingiram 85% da FC máxima, De acordo com a fórmula proposta por Tanaka ( $FC\ máxima = 208 - [0.7 \times idade]$ ),<sup>102</sup> sendo esta FC máxima cerca de 30 bpm menor que a proposta.

Segundo a mesma fórmula, as crianças do grupo IC atingiram 82% da FC máxima, sendo esta FC máxima observada em 35 bpm menor que a proposta pela fórmula.

No grupo CON, as crianças atingiram 95% da FC máxima predita proposta por Tanaka.

As crianças do CMDid apresentaram a PAS no pico do exercício 7% mais baixa que as crianças do IC e 12% mais baixa que as crianças do CON, de forma estatisticamente significativa ( $p=0,04$ ).

As crianças do CMDid também apresentaram a PAD no repouso 13% a menos PAD no repouso que as crianças do IC e 15% mais baixa em comparação às crianças do CON. Em ambos os resultados apresentaram-se

diferenças significantes estatisticamente ( $p=0,03$ ). No entanto, a resposta pressórica diastólica no pico do exercício não foi diferente entre os três grupos.

A FC de reserva das crianças do CMDid foi 10% e 12% menor que a FC das crianças do IC e do CON, respectivamente, porém sem diferença estatística entre os grupos.

Os valores de  $VO_2\text{max}$  foram 18% e 16% menores no CMDid em relação ao IC e ao CON, respectivamente, porém sem diferença estatística.

Com relação aos demais achados ergoespirométricos, não houve diferença significativa entre os grupos.

Os valores de  $VO_2\text{max}$  e FEVE apresentaram uma fraca correlação entre si, porém não significativa ( $r=0,27$ ;  $p=0,25$ ). A FEVE não esteve relacionada aos demais dados obtidos no TCP.

Em relação aos achados da avaliação da função endotelial e os dados ergoespirométricos, foi verificado que, para cada unidade de medida de RHI, houve um acréscimo de 10,5 no  $VO_2\text{max}$  ( $p<0,01$ ). Gráfico 3

**Tabela 4** - Dados do teste cardiopulmonar da amostra - InCor / HCFMUSP - 2012 a 2014

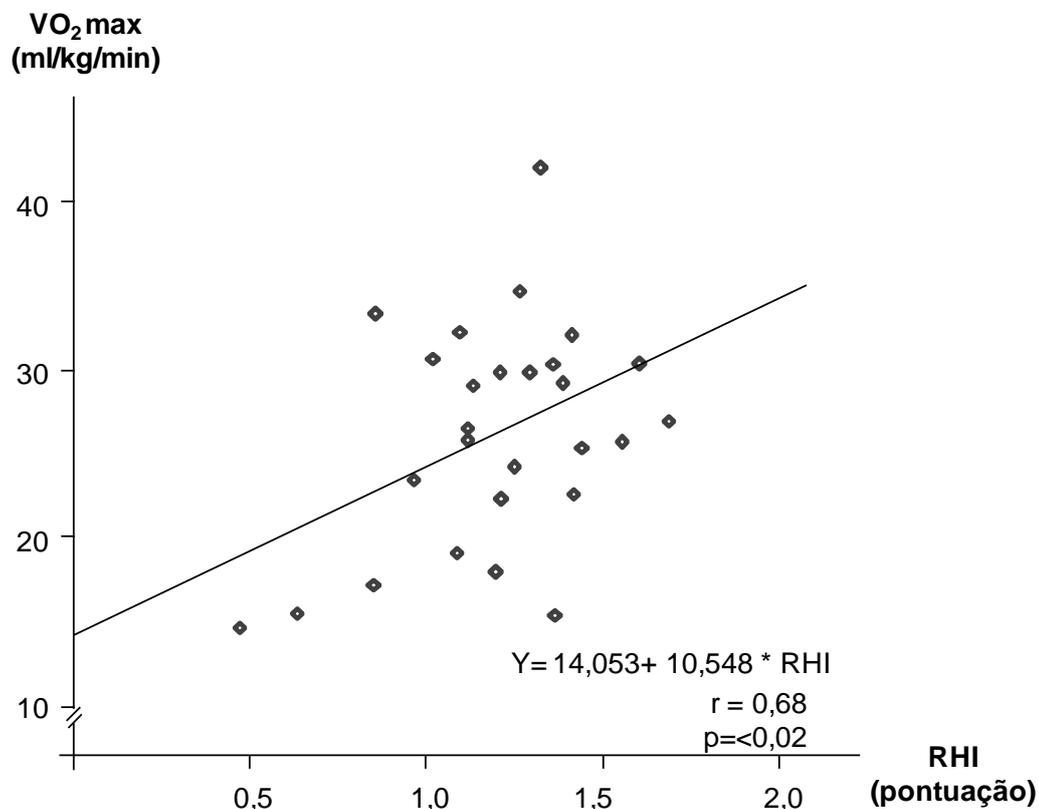
| <b>DADOS DO TESTE<br/>CARDIOPULMONAR</b> | <b>CMDid<br/>(n=9)</b>    | <b>IC<br/>(n=10)</b>      | <b>CON<br/>(n=8)</b>      |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| PAS (mmHg)                               |                           |                           |                           |
| -repouso                                 | 102 ± 17,2                | 102,7 ± 4,2               | 107,1 ± 13,4              |
| - pico                                   | 116,1 ± 16,9 <sup>a</sup> | 123,7 ± 18,3 <sup>a</sup> | 131,3 ± 15,3 <sup>a</sup> |
| PAD (mmHg)                               |                           |                           |                           |
| - repouso                                | 55,1 ± 12,4 <sup>a</sup>  | 63,4 ± 7,2 <sup>a</sup>   | 64,6 ± 9,7 <sup>a</sup>   |
| - pico                                   | 70,8 ± 13,9               | 67,9 ± 13,7               | 82,3 ± 21,6               |
| FC (bpm)                                 |                           |                           |                           |
| - repouso                                | 91,9 ± 12,4               | 91 ± 9,4                  | 96,1 ± 16,4               |
| - máxima                                 | 165,1 ± 14,5              | 157,4 ± 22,2              | 171,3 ± 24,1              |
| - reserva                                | 73,2 ± 13,7               | 66,4 ± 16,4               | 82,8 ± 14,1               |
| VO <sub>2</sub> max(ml/kg/min)           | 26,3 ± 6,6                | 25,4 ± 7,7                | 31,1 ± 6,6                |
| VE/VCO <sub>2</sub> Slope                | 38,4 ± 6,4                | 35,7 ± 7,3                | 37,1 ± 5,6                |
| RER                                      | 1 ± 0                     | 1 ± 0,1                   | 1 ± 0,1                   |
| PetO <sub>2</sub>                        | 56,5 ± 29,9               | 56 ± 32,9                 | 47 ± 28                   |
| Tempo (min)                              | 9,8 ± 4,7                 | 11,6 ± 3,7                | 10 ± 1,9                  |

FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).

NOTA: Crianças avaliadas de 2012 a 2014.

CMDid: crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e FEVE<40%; CON: crianças controle; IC: crianças com insuficiência cardíaca e FEVE>50%; FC: frequência cardíaca; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; PetO<sub>2</sub>: pressão expirada de oxigênio; RER: razão de troca respiratória; VE/VCO<sub>2</sub> Slope: inclinação da reta entre ventilação (VE) e produção de dióxido de carbono (VCO<sub>2</sub>), VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxigênio. <sup>a</sup>p<0,05.

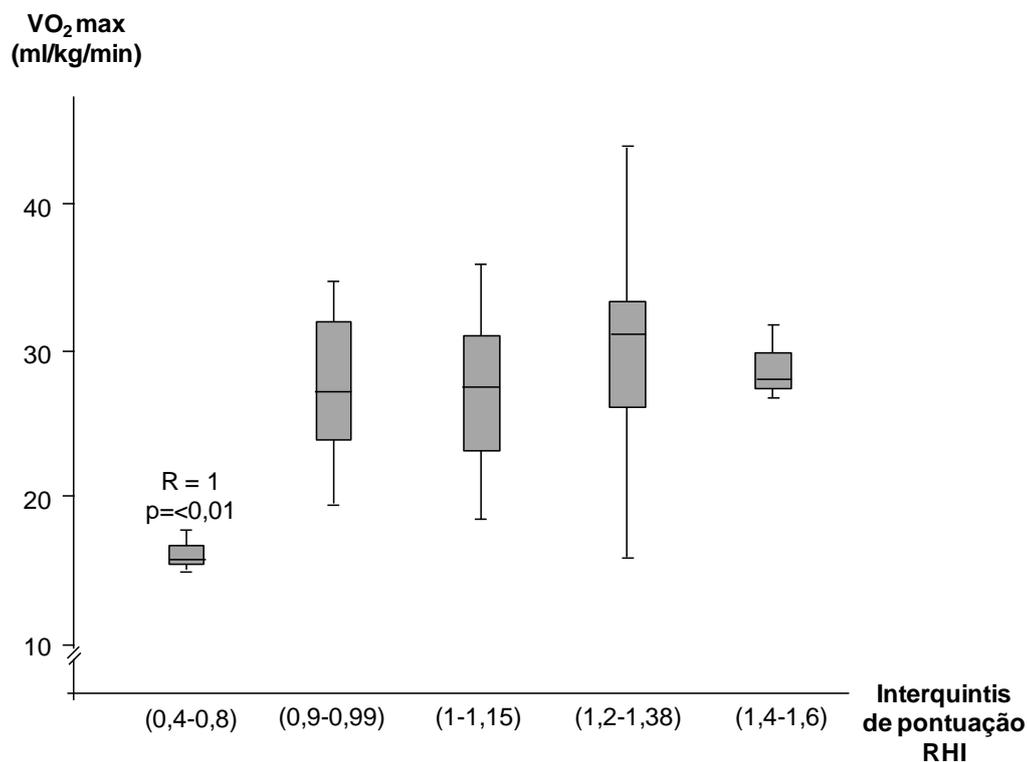
**Gráfico 3** – Relação entre o consumo máximo de oxigênio e o índice de hiperemia reativa das crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e das crianças com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (decorrentes de cardiomiopatia dilatada idiopática prévia) - InCor / HCFMUSP – 2012 a 2014



FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).  
 RHI: índice de hiperemia reativa; VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxigênio

Os valores de RHI das crianças de ambos os grupos, CMDid e IC, não foram significativamente correlacionados com o VO<sub>2</sub>max ( $r=0,4$ ;  $p=0,34$ ). No entanto, na análise por interquintis, os menores valores de RHI estiveram diretamente proporcionalmente correlacionados com os menores valores de VO<sub>2</sub>max ( $r=1$ ;  $p<0,01$ ). Gráfico 4

**Gráfico 4** - Consumo de oxigênio por intervalos interquintis de índice de hiperemia reativa da amostra. - InCor / HCFMUSP – 2012 a 2014



FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).  
RHI: índice de hiperemia reativa; VO<sub>2</sub>max: consumo máximo de oxigênio

De acordo com a equipe médica, 13 crianças foram classificadas como CF I, cinco crianças foram classificadas como CF II, uma criança foi classificada na CF III e nenhuma criança foi classificada como CF IV.

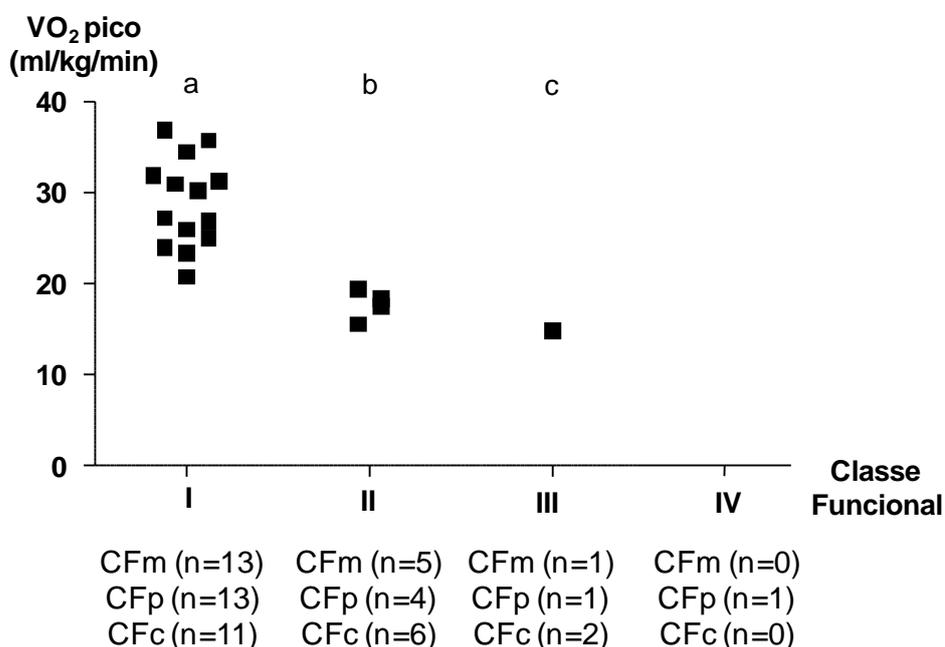
De acordo com os pais, 13 crianças foram classificadas como CF I, quatro crianças foram classificadas como CF II, uma criança foi classificada na CF III e uma criança foi classificada como CF IV.

De acordo com a autopercepção da classe funcional da própria criança, 11 se classificaram como CF I, seis crianças se classificaram como CF II, duas crianças se classificaram como CF III. Nenhuma criança se avaliou como pertencente à CF IV.

O teste Chi-quadrado mostrou que houve associação ente a CFm e CFp (1, n=31) = 20,6; p=0,002. Não houve associação significativa entre CFp e CFc (1, n=31) = 6,7; p=0,4. As CFm e CFc não foram, tampouco, associadas (1, n=31) = 1,7; p=0,8.

Pelo achado de  $VO_2\text{max}$  do TCP, a classificação de Weber foi significativamente associada às três classes funcionais descritas no estudo, segundo o teste  $\chi^2$ : classificação de Weber e CFm (1, n=19) = 11,8; p=0,003; classificação de Weber e CFp (1, n=19) = 20,4; p=0,0001; classificação de Weber e CFc (1, n=19) = 6,4; p=0,04. Gráfico 5

**Gráfico 5** - Classe funcional, classificação de Weber e consumo máximo de oxigênio das crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática e das crianças com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (decorrentes de cardiomiopatia dilatada idiopática prévia) - InCor / HCFMUSP – 2012 a 2014



FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).

CF: Classe funcional; CFc: Classe funcional segundo o auto-relato da criança; CFm: Classe funcional segundo a equipe médica; CFp: Classe funcional segundo o pai ou responsável legal;  $VO_2\text{max}$ : consumo máximo de oxigênio. <sup>a</sup>p=0.003; <sup>b</sup>p=0.0001; <sup>c</sup>p=0.04

## **DISCUSSÃO**

## 5. DISCUSSÃO

Conforme estudo realizado com revisão sistemática,<sup>23</sup> esta é uma pesquisa pioneira, que demonstra os valores da função endotelial em crianças pré-púberes com CMDid e com IC por CMDid prévia com atual FEVE preservada. De acordo com o poder alcançado pela análise estatística, o resultado da variável do desfecho primário pode ser extrapolado para essa população de crianças descrita.

O achado principal do estudo demonstra que crianças na fase pré puberdade de ambos os diagnósticos, CMDI de IC com FEVE preservada (por CMDid prévia) segundo exame ecocardiográfico,<sup>103,104</sup> apresentam menores valores de RHI que crianças saudáveis, refletindo a presença de disfunção endotelial em ambos os grupos citados. Além disso, crianças com CMDid possuem menores valores de RHI que as demais crianças.

Quanto aos dados antropométricos, todas as crianças incluídas se encontravam na fase de pré puberdade,<sup>72,105</sup> sendo assim, não houve influência hormonal dos achados obtidos.<sup>23,49,50</sup>

Embora todas as crianças incluídas no presente estudo estarem na faixa etária na qual o crescimento linear se manifesta (de 7 e 11 anos de idade),<sup>106</sup> a baixa estatura naquelas do grupo CMDid em relação às demais (tanto das com IC quanto das saudáveis) pode ser decorrente do baixo ganho ponderal durante a infância<sup>107,108</sup> decorrente do baixo aporte sistêmico pelo comprometimento do débito cardíaco.<sup>12,28</sup>

Com relação às medicações, observou-se que estas se mostraram

condizentes com os achados da literatura para a população pediátrica com CMDid ou IC, nas quais inibidores da enzima conversor a de angiotensina (IECA),<sup>44</sup> beta bloqueadores e diuréticos<sup>4</sup> são empregados como tratamento padrão para os grupos citados.<sup>45</sup>

Uma vez observado que o intergrupo de crianças CMDid necessitavam de maior dosagem medicamentosa terapêutica que as crianças do IC, levanta-se como hipótese que esse grupo de crianças era mais graves clinicamente.<sup>45,99</sup> Um estudo realizado previamente,<sup>46</sup> a respeito da PA em crianças pré-púberes com CMDid, evidenciou que estas apresentavam 6% a menos de descenso noturno, bem como eram elas que recebiam a maior concentração medicamentosa comparada às crianças com IC por CMDid prévia e com FEVE atual preservada.

É possível que a causa para essa baixa estatura, alta dose medicamentosa e baixa resposta endotelial sejam semelhantes à causa da diminuição do fenômeno do descenso pressórico noturno, que, de fato, se relaciona com severidade dos sintomas e maior atividade simpática nervosa.<sup>109,110</sup> Neste sentido, especula-se que se fazem necessárias novas pesquisas que possam estabelecer esses vínculos.

Esse aspecto de maior severidade já foi relatado em adultos com IC, em classe funcional II–III pela NYHA, quanto à função endotelial. Foi apontado que adultos com pior disfunção endotelial apresentam maior incidência de hospitalizações decorrentes da IC, maior número de transplante cardíaco e maior incidência de óbitos por causa cardíaca, em um ano de acompanhamento, que aqueles com leve disfunção do relaxamento dependente do endotélio.<sup>39</sup>

Como preditor de mortalidade para crianças, a interferência da função endotelial em crianças com alterações cardíacas não é conhecida até o momento.<sup>23</sup> No entanto, sabe-se que, assim como em adultos<sup>60</sup>, a tolerância ao exercício também é preditora de mortalidade em crianças com insuficiência cardíaca.<sup>62</sup> Além disso, na experiência em avaliação ergoespirométrica<sup>81,83,111</sup> em crianças saudáveis<sup>49,71</sup> e em portadoras de IC por CMDid<sup>83</sup> acima de 6 anos,<sup>32,71,83</sup> as respostas cardiovasculares e metabólicas são semelhantes àquelas observadas em adultos com as mesmas características clínicas.<sup>43</sup>

Em nossas avaliações de TCP, foi observado que, em ambos os grupos de crianças com CMDid e nas com IC com FEVE preservada, existiu a mesma intolerância no teste de esforço. Essa mesma situação é corroborada por resultados em pesquisa realizada em adultos com IC<sup>42</sup> e em crianças com CMDid,<sup>43</sup> nos quais 80% da FC máxima na média para a idade foi alcançada e são similares àqueles encontrados neste estudo, onde os valores se situaram entre 82 a 84% da FC máxima.

Os valores de  $VO_2$ max observado no presente estudo não diferiram entre os três grupos, significativamente. Isto porque o pico de  $VO_2$  ocorre entre 13 e 14 anos,<sup>50,71,81</sup> ou seja, espera-se que os parâmetros deste indicador estejam em ascensão no período da pré puberdade, fase em que foram avaliadas.<sup>50,112</sup> Apesar de uma revisão sistemática realizada pelo autor do atual trabalho ter apontado que meninas na fase pré puberdade possuem, em média, cerca de 20% menores valores de  $VO_2$ max que meninos na mesma fase,<sup>113</sup> por influencia hormonal e da gordura corpórea,<sup>113,114,115,116</sup> este achado não foi aqui identificado uma vez que não houve efeito significativo do sexo na variável entre as crianças dos três grupos, após a análise de Post hoc de Bonferroni.

Pode-se entender que o baixo número amostral interferiu negativamente na avaliação desta variável, já que se trata de variável referente ao desfecho secundário do estudo.

Mesmo com valores de  $VO_2\text{max}$  inferiores ao esperado,<sup>113</sup> todas as crianças chegaram ao teste máximo segundo os critérios de interrupção do esforço citados pelo *ACC/AHA Guidelines Update For Exercise Testing*<sup>57,117</sup> porque o protocolo utilizado de Balke modificado é adequado à população incluída e a resposta ao esforço que o protocolo exige se assemelha àquela fisiológica ao exercício em crianças: o tempo para atingir 50% dos valores de  $VO_2\text{max}$  em crianças é mais rápido que em adultos; a dependência da via glicogênica para satisfazer as demandas é menor que em adultos; é maior a utilização de ácidos graxos como substrato energético na infância; as crianças apresentam menores níveis de lactato no sangue (o que as dificulta chegar à exaustão),<sup>50</sup> menor ventilação pulmonar (VE, l/min) e menor produção de dióxido de carbono ( $VCO_2$ , ml/min).<sup>51</sup>

Conforme as informações da classe funcional trazidas pelas crianças, seus representantes legais e a equipe médica, estas não estiveram correlacionadas, os dados se mostraram mais uma vez subjetivos assim como levantado em trabalhos anteriores.<sup>43,69</sup> No entanto, se mostraram correlacionados aos valores de  $VO_2\text{max}$  do TCP<sup>118</sup> segundo os critérios de Weber, este extremamente usado para estratificação e prognóstico de adultos.<sup>68</sup> Como não existe tal avaliação prognóstica na literatura científica em crianças com CMDid e IC até o momento, especula-se que a medida seguirá subjetiva, corroborando com os achados prévios de 2001, nos quais os valores

objetivos do TCP não estiveram correlacionados com a classe funcional avaliada pela equipe médica.<sup>43</sup>

Em relação ao desfecho primário deste trabalho, os valores inferiores de RHI das crianças dos grupos CMDid e IC quando comparados às crianças saudáveis, refletiu a incapacidade da resposta fisiológica do endotélio,<sup>1,18,27,39</sup> ou seja, a disfunção endotelial nos grupos que apresentam a fisiopatologia estudada.

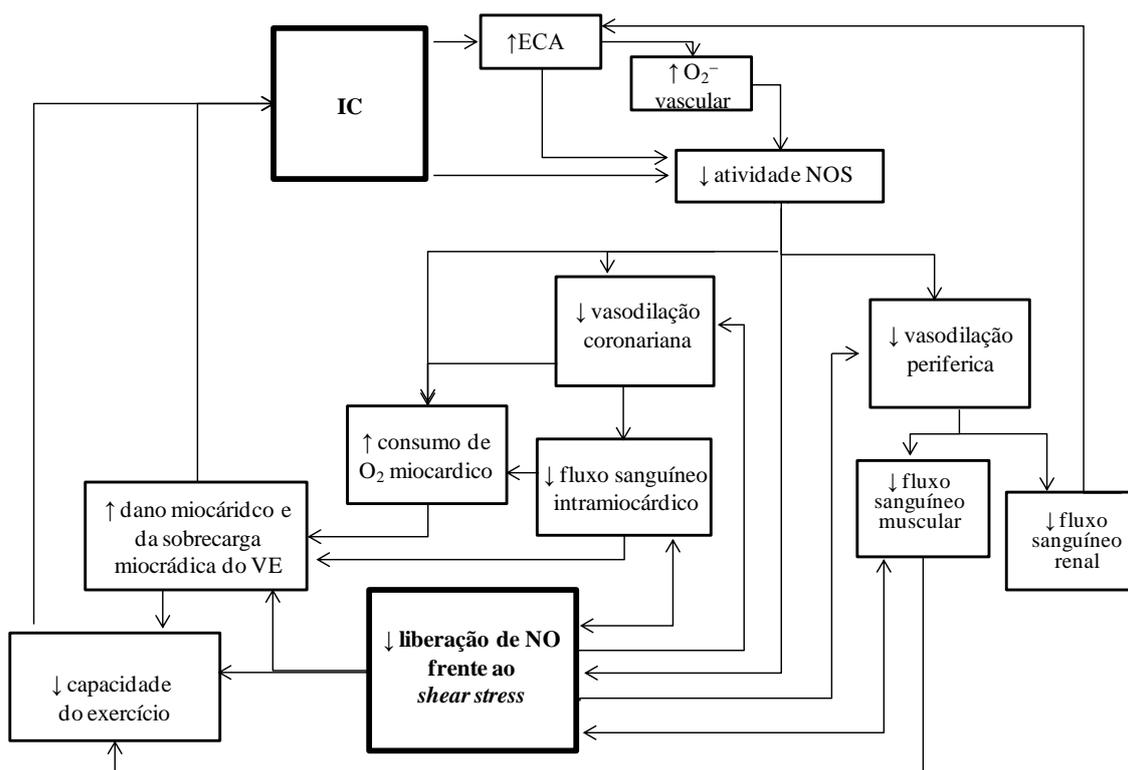
Apesar do baixo número amostral do presente estudo, este é o primeiro sobre o assunto nas populações descritas, e o resultado da análise estatística possibilitou que os achados fossem extrapolados à população de CMDid e à de IC (por CMDid prévia) com FEVE preservada. Para suportar os dados encontrados, estudos com número amostral maior evidenciaram que a diminuição do RHI mostrou-se ser um preditor vascular independente para óbito por causa cardíaca e transplante cardíaco.<sup>119</sup>

Estudos sobre validação da medida mostram que, de fato, a função endotelial via hiperemia reativa RH-PAT reflete as alterações da função endotelial coronariana<sup>33,96,120</sup> e nas vasos periféricos.<sup>120,121</sup> Demais publicações apontam que, em ambas as circulações, periférica e coronariana, a disfunção endotelial está presente, tanto em adultos com IC<sup>122,123,124,125,126</sup> quanto nos adultos com CMDid.<sup>127,128</sup>

Quanto à alteração central, um dos primeiros trabalhos sobre a resposta endotelial apontou que a disfunção endotelial está associada à anormalidade na perfusão miocárdica, à vasoconstrição, ao aumento da pós-carga cardíaca,<sup>125</sup> e ao déficit da função ventricular esquerda, em adultos com CMDid.<sup>120</sup> Dessa maneira, a limitação da circulação coronariana pode contribuir

para a diminuição do débito cardíaco em satisfazer as demandas corpóreas,<sup>3,14</sup> para a baixa resposta ao *shear stress*,<sup>109,110,129</sup> à diminuição da perfusão periférica<sup>37,42,130</sup> e à limitação ao esforço<sup>37,124,126,131,132,133</sup> (conforme demonstrado na Figura 12, que provém da revisão sobre realizada neste trabalho sobre o tema).<sup>88</sup> Esse achado pôde contribuir ao entendimento do porquê das crianças dos grupos CMDid e IC apresentarem menor resposta endotélio dependente que as crianças do grupo CON, e a explicar o porquê das crianças do grupo CMDid terem apresentado menores valores da variável. Além disso, observou-se, no presente estudo que, quanto menor a FEVE, menor o valor de RHI encontrado, o que corroborou com a hipótese descrita.

Mesmo com os mecanismos que interligam a disfunção endotelial e a insuficiência cardíaca<sup>3,37</sup> (tanto com FEVE preservada ou não)<sup>34,40</sup> não foi possível afirmar que a diminuição dos valores de RHI é a causa ou consequência da IC. (Figura 12). No entanto, sabe-se que adultos com IC que apresentam severa disfunção endotelial são aqueles que apresentam 60% maior incidência do desfecho combinado (internação por edema pulmonar de origem cardiogênica, piora da IC com NYHA IV, necessidade de transplante cardíaco ou óbito por causa cardíaca), tendo, assim, pior prognóstico.<sup>83</sup> Fato este que ainda permanece desconhecido em pediatria.



FONTE: Tavares, AC (dados compilados pelo próprio autor).<sup>88</sup>

**Figura 12** - Resposta cíclica da disfunção endotelial e da intolerância ao exercício. ECA: enzima conversora de angiotensina; IC: insuficiência cardíaca; NO: óxido nítrico; NOS: enzima óxido nítrico sintetase; O<sub>2</sub>: oxigênio; VE: ventrículo esquerdo. ↑aumenta; ↓diminui

### **5.1. Considerações finais**

Em crianças, a disfunção endotelial é descrita em portadoras de hipertensão pulmonar secundária à cardiopatia congênita, heterozigóticas com história familiar de hipercolesterolemia, obesas e diabéticas do tipo I.

Por ser um estudo pioneiro em crianças portadoras de CMDId, os resultados são incipientes, porém já apresenta a viabilidade de exploração da função endotelial na população pediátrica com CMDId e com IC com FEVE preservada, decorrente de CMDId prévia, através de um método direto e claro, sem viés de interpretação. Além disso, o estudo mostrou que essa patologia cursa com disfunção endotelial, o que traz uma nova perspectiva à área.

Isso traz a importância de que a avaliação de função endotelial, com método não invasivo (como o RH-PAT) seja acrescida à rotina dessas crianças, tanto como um marcador útil no reconhecimento da patologia e estratificação, como um aliado favorável no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Por fim, a avaliação adicional da função endotelial, de forma precoce em crianças com CMDId e IC por CMDId prévia poderia contribuir para identificar crianças vulneráveis, estratificar prognósticos, direcionar e aprimorar tratamentos, diminuir o número de eventos cardiovasculares futuros, hospitalizações e número de descompensações clínicas por origem cardíaca em crianças, como já está descrito em adultos.

## **CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES

As crianças dos grupos CMDid e IC apresentaram disfunção endotelial que as crianças do grupo CON.

Crianças diagnosticadas com CMDid apresentaram menores valores da variável RHI, representado por um grau mais acentuado de disfunção endotelial que as crianças com IC com FEVE preservada (decorrente de CMDid prévia).

Além disso, foi observado que a FEVE esteve moderadamente correlacionada com os valores do RHI. Foi também observado que os valores de  $VO_2$ max obtido no TCP e os valores de RHI estiveram relacionados entre si e que os valores de  $VO_2$ max também foram associados com as classes funcionais propostas pelos pais e médicos segundo a classificação da *New York Heart Association* (NYHA) modificada para crianças, mas não pelas próprias crianças. Já as classes funcionais propostas pelos médicos, representantes e próprias crianças segundo a NYHA, modificada para crianças, estiveram associadas com as estratificações propostas por Weber.

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

## 7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Um fato que contribuiu negativamente para o baixo número amostral, assim limitante ao estudo, foi o número alto de crianças que não tiveram liberação médica para serem submetidos às avaliações (7 crianças no total, sendo 4 do grupo CMDid, e 3 do grupo IC), mesmo que clinicamente estáveis para tal. No entanto, embora esse trabalho original tenha tido uma amostra baixa, a análise estatística demonstrou que nossos achados para o desfecho primário apresentam seu tamanho de efeito, seu poder estatístico alto e podem ser extrapolados para a população estuda, de forma geral.

Este trabalho atual não responde à questão se a disfunção endotelial é causa ou efeito da disfunção cardíaca, seja ela apenas a CMDid ou a IC. Não houve também coleta de sangue e sua análise para que se possam reforçar os resultados observados. Embora não se tenha sido feito neste estudo, já foi apontado na literatura por modelos lineares que valores de HbA1c, glicose, pressão arterial e colesterol falharam em explicar de forma significativa a variabilidade da pontuação obtida no RH-PAT.

A ausência de dados ecocardiográficos das crianças ao serem admitidas na Unidade para acompanhamento clínico foi um fator limitante do estudo. Essa ausência dos exames em prontuário pode ser decorrente, em partes, pela realização de exames fora da Instituição ao serem admitidos e pela ausência de anexo ou de descrição de seus dados em prontuário. No entanto, o diagnóstico inicial era de CMDid, dado pelo médico, em prontuário de todas as crianças do Ambulatório da Unidade Clínica de Cardiologia Pediátrica e de

Cardiopatas Congênitas do Instituto do Coração – InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP. Além disso, os dados dos exames ecocardiográficos no momento da coleta dos dados do presente estudo inferiram que a disfunção cardíaca das crianças foi condizente com cardiomiopatia dilatada porque ela é representada pelo aumento da massa do VE devido à dilatação do VE com espessura normal da parede, o que foi observado e descrito nos resultados da presente tese.

Por fim os resultados apontados neste trabalho podem ser aplicados apenas à população descrita. Essa premissa não pode ser extrapolada às crianças com outras cardiomiopatias ou às crianças com outras comorbidades associadas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie J, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296:1867-76.
2. Little, Brown & Co. The criteria committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, Mass. 1994:253-6.
3. Dutra OP. II Diretriz Brasileira de Cardiopatia Grave. *ABC*. 2006;87(2):227.
4. Azeka E, Vasconcelos LM, Cippiciani TM, Oliveira AS, Barbosa DF, Leite RMG, et al. Insuficiência cardíaca congestiva em crianças. Do tratamento farmacológico ao transplante cardíaco. *Rev Med*. 2008;87(2):99-104.
5. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994; 90:1310-8.
6. Wilkinson JD, Landy DC, Colan SD, Towbin JA, Sleeper LA, Orav EJ, et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry and Heart Failure: Key Results from the First 15 Years. *Heart Fail Clin*. 2010; 6(4): 401–13.
7. Wiles HB, McArthur PD, Taylor AB. Prognostic features of children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1991;68:1372-6.
8. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:1647-55.
9. Everitt MD, Sleeper LA, Lu M, Canter CE, Pahl E, Wilkinson JD, et al. Recovery of Echocardiographic Function in Children With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy : Results. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(14):1405-13.
10. Burch M, Siddiqi SA, Celermajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J*. 1994;72:246-50.
11. Morhy SS. Cardiomiopatia dilatada em crianças – Existe um preditor ecocardiográfico de prognóstico? *Arq. Bras. Cardiol*. 2004;82(6):501-2.
12. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1778–86.
13. Carolyn SP, Lam MBBS, Brutsaert DL. Endothelial Dysfunction. A Pathophysiologic Factor in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(18):1787-9.

- 
14. Mesquita ET, Socrates J, Rassi S, Villacorta H, Mady C. Insuficiência cardíaca com função sistólica preservada. *ABC*. 2004;82(4):494-500.
  15. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546-9.
  16. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial Dysfunction. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1983-92.
  17. Behrendt D, Ganz P. Endothelial Function: From Vascular Biology to Clinical Applications. *Am J Cardiol*. 2002;90(suppl):40-8.
  18. Celermajer DS. Endothelial Dysfunction: Does It Matter? Is It Reversible? *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:325-33.
  19. Wang KL, Cheng HM, Sung Sh. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension*. 2010;55:799-805.
  20. Sharman JE, Justin E, Davies CJ, Marwick TH. Augmentation Index, Left Ventricular Contractility, and Wave Reflection. *Hypertension*. 2009;54:1099-105.
  21. Giribela CRG, Gengo R, Hong V, Consolim-Colombo FM. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. *Rev Bras Hipertens*. 2011;18(1):27-32.
  22. Hokanson DE, Sumner DS, Strandness Jr DE. An electrically calibrated plethysmograph for direct measurement of limb blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1975;22(1):25-9.
  23. Tavares AC, Bocchi EA, Guimarães GV. Endothelial function in pre-pubertal children at risk of developing cardiomyopathy: a new frontier. *Clinics*. 2012;67(3):273-8.
  24. Haller MJ, Stein J, Shuster J, Theriaque D, Silverstein J, Schatz DA. et al. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8:193-8.
  25. Dod HS, Bhardwaj R, Sajja V, Weidner G, Hobbs GR, Konat GW, et al. Effect of Intensive Lifestyle Changes on Endothelial Function and on Inflammatory Markers of Atherosclerosis. *J Cardiol*. 2010;105:362-7.
  26. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *EJCPR*. 2011;2-15.
  27. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-

---

Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *J Am CollCardiol.* 2002;39:257–65.

28. Aggoun Y, Farpour-Lambert NJ, Marchand LM, Golay E, Maggio AB, Beghetti M. Impaired endothelial and smooth muscle functions and arterial stiffness appear before puberty in obese children and are associated with elevated ambulatory blood pressure. *Eur Heart J.* 2008;29(6):792-9.

29. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Sheffy J, Schnall RP. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J.* 2003;146:168-74

30. Laurent S, Cockcroft J, Bortel LV, Boutouyrie P, Giannattasio G, Hayoz D. Expert consensus document on arterial stiffness. Methodological issues and clinical applications. *EUR HEART J SUPPL.* 2006;27:2588–605.

31. Laurent S, Katsahian S, Fassot C. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke.* 2003;34:1203–6.

32. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens.* 1999;17:1–4.

33. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1235-41.

34. Pena AS, Wiltshire E, MacKenzie K, Gent R, Piotto L, Hirte C. Vascular endothelial and smooth muscle function relates to body mass index and glucose in obese and nonobese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4467-71.

35. Anderson TJ. Arterial stiffness or endothelial dysfunction as a surrogate marker of vascular risk. *Can J Cardiol* 2006;22(Suppl B):72-80.

36. Bauersachs J, Widder JD. Endothelial dysfunction in heart failure. *Pharmacol reports.* 2008;60:119-26.

37. Maxwell AJ, Schauble E, Bernstein D, Cooke JP. Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide. *Circulation.* 1998;98:369–74.

38. Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Cockcroft J, O'Rourke MF. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J ClinHypertens.* 2008;10(4):295–303.

39. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *EURO HEART J.* 2005;26:65–9.

- 
- 40.Nurnbergera J, Keflioglu-Scheibera A, Saezb AMO, Wenzela RR, Philippa T, Schafersa RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertension*. 2002;20:2407–14.
- 41.Lessa I. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica e da insuficiência cardíaca no Brasil. *Rev Bras Hipertens*. 2001;8:383-92.
- 42.Carvalho VO, Bocchi EA, Guimarães GV. The Carvedilol's Beta-Blockade in Heart Failure and Exercise Training's Sympathetic Blockade in Healthy Athletes during the Rest and Peak Effort. *Cardiovasc Ther*. 2010;28:87–92.
- 43.Guimarães GV, Bellotti G, Mocelin AO, Camargo PR, EA Bocchi. Cardiopulmonary exercise testing in children with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest*. 2001;120:816-24.
- 44.Hechter SJ, Fredriksen PM, Liu P. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am J Cardiol*. 2001;87:660-711.
- 45.Rusconi P, Gomes-Marin O, Rossique-Gonzalvez M, Redha E, Marín J, Lon-Young M. et al. Carvedilol in children with cardiomyopathy. A 3-year experience at a single institution. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:832-8.
- 46.Tavares AC, Bocchi EA, Teixeira-Neto IA, Guimarães GV. Ambulatory blood pressure monitoring in prepubertal idiopathic dilated cardiomyopathy children. *Medical Express*. 2014;1:184-9.
- 47.Chang RKR, Gurvitz M, Rodrigues S, Hong E, Klitzner TS. Current practice of exercise stress testing among pediatric cardiology and pulmonology canters in the United States. *Pediatr Cardiol*. 2006;27:110-6.
- 48.Malina RM, Bouchard C. Potencia e capacidade aeróbicas durante o crescimento. In: Malina RM. *Atividade Física do atleta jovem: do crescimento à maturação*. SP. Roca 2002;197-205.
- 49.Prado DML, Braga AMFW, Rondon MUP, Azevedo LF, Matos LDNJ, Negrão CE, Trombetta IC. Comportamento Cardiorrespiratório em Crianças Saudáveis durante o Exercício Progressivo Máximo. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(4):493-9.
- 50.Malina RM. Bouchard C. Alterações em tecidos adiposos durante o crescimento. In: Malina RM. *Atividade Física do atleta jovem: do crescimento à maturação*. SP. Roca 2002;127-42.
- 51.Cooper DM, Kaplan MR, Baumgarten L, Weiler-Ravell D, Whipp BJ, Wasserman K. Coupling of ventilation and CO<sub>2</sub> production during exercise in children. *Pediatr Res*. 1987;21(6):568-72.
- 52.Chang AC, Zucker HÁ, Hickey PR, Wesel DL. Pulmonary vascular resistance in infants after cardiac surgery. Role of carbon dioxide and hydrogen ion. 1995;23(3):568-74.

---

53.Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE. Impairment of Endothelium-Dependent Pulmonary Artery Relaxation in Children with Congenital Heart Disease and Abnormal Pulmonary Hemodynamics. *Circulation*. 1993;87:440-6.

54.Keld E, Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge J, et al. Impairment of Endothelium-dependent Dilation Is an Early Event in Children with Familial Hypercholesterolemia and Is Related to the Lipoprotein (a) Level. *J. Clin. Invest*. 1994;93:50-5.

55.Järvisalo MJ, Lehtimäki T, Raitakari OT. Determinants of Arterial Nitrate-Mediated Dilatation in Children.Role of Oxidized Low-Density Lipoprotein, Endothelial Function, and Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation*. 2004;109:2885-9.

56.Andrade ZM, Carvalhaes JTA, Taddei JAAC, Christofalo DMJ, Ajzen SA. Função endotelial de adolescentes normotensos sem fatores de risco para hipertensão arterial. *J Pediatr*. 2005;81(5):395-9.

57.Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WFC, Froelicher VF. et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for exercise testing. Summary article.A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).*Circulation*. 2002;106:1883.

58.Mauricio MD, Aldasoro M, Ortega J, Vila JM. Endothelial dysfunction in morbid obesity.*Curr Pharm Des*. 2013;19(32):5718-29.

59.Cox GF, Sleeper LY, Lowe AM, Towbin JA, ColanSD, Orav EJ, et al. Factors associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. *Pediatrics* 2006;118:1519-31.

60.Hsich E, Gorodeski EZ, Starling RC, Blackstone EH, Ishwaran H, Lauer MS. Importance of treadmill exercise time as an initial prognostic screening tool in patients with systolic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2009;119:3189-97.

61.Kamel CS, Siguera Filho A, Barreto LFM, Benchimol M. Correlação entre a classe funcional, a função sistólica e a função diastólica na insuficiência cardíaca *Rev. SOCERJ*.1999;12(2):523-31.

62.Guimarães GV, D'Avila VM, Camargo PR, Moreira LFP, Luces JRL, Bocchi EA. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in children with heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy in a non- $\beta$ -blocker therapy setting. *EUR J HEART FAIL*. 2008;10:560–5.

- 
- 63.Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK. et al. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23:465-95.
- 64.Hasselstrom H, Hansen SE, Froberg K, Andersen LB. Physical fitness and physical activity during adolescence as predictors of cardiovascular disease risk in young adulthood. Danish Youth and Sports Study. An eight-year follow-up study. *Int J Sports Med.* 2002;23:S27–31.
- 65.Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am CollCardiol.* 1996;27:345–52.
- 66.Ross RD. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: a review and an age-stratified revision. *Pediatric Cardiology.* 2012;33(8):1295-300.
- 67.Ross RD .Grading the graders of congestive heart failure in children. *J Pediatr.* 2001;138:618–20.
- 68.Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation.*1982;65:1213-23.
- 69.Goldman L, Hashimoto B, Cook EF. Comparative reproducibility and validity of assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific scale. *Circulation.* 1981;64:1227–34.
- 70.Tomasello M, Hamann K. Collaboration in young children. *The quarterly journal of experimental psychology.* 2012;65(1):1–12.
- 71.Bar-Or O. Rowland TW. Pediatric care medicine. From physiological principles to health care application. *EUA. Human kinetics.* 2004:1-41.
- 72.Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *ArchDisChild.*1976;51:170-9.
- 73.Artigo 1.634, inciso V do Código Civil – CC de 2002.Pub. L. No. 010.406-2002.
- 74.Art. 1852 do Código Civil - CC de 2002.Pub. L. No.010.406-2002 .Dos Tutores e Curadores.
- 75.Lei nº 8.069/90. Estatuto da Criança e Adolescente - ECA - L-008.069-1990.

---

76.Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:1413-30.

77.Current Pediatric Diagnosis and Treatment, 1995. Fórmula 2.2

78.Piva, Carvalho, Garcia. Terapia Intensiva em Pediatria. MEDSI, 1992.

79.Rincón DA, KomaromyCY. Evaluación de seis fórmulas usadas para el cálculo de la superficie corpórea. *Ver Fac Med Univ Nac Colomb* 2004;52:2.

80.Paridon SM, Alpert BS, Boas SR, Cabrera ME, Caldarera LL, Daniels SR. et al. Clinical Stress Testing in the Pediatric Age Group: A Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation.* 2006;113:1905-20.

81.LeMura LM, Duvillard SP, Cohen SL, Root CJ, Chelland SA, Andreacci J, Weatherford J. Treadmill and cycle ergometry testing in 5- to 6-year-old children. *Eur J Appl Physiol.* 2001;85:7472-8.

82.Riopel DA, Taylor AB, Hohn AR. Blood pressure, heart rate, pressure-rate product and electrocardiographic changes in healthy children during treadmill exercise. *Am J Cardiol.* 1979;44:697-704.

83.Washington RL, Bricker JT, Alpert BS, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Fisher EA, et al. Guidelines for exercise testing in the pediatric age group. From the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Children, Council on Cardiovascular Disease in the Young, the American Heart Association. *Circulation.* 1994;90:2166-79.

84.Endo-PAT2000 User manual. Itamar Medical REF OM1695013.2002-2010. Software version 3.3x

85.Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial Dysfunction, Arterial Stiffness, and Heart Failure. *J Am CollCardiol.* 2012;60:1455-69.

86.Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, Vasan RS, Schnabel R, Pryde MM, et al. Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:2467-74.

87.Hevel JM, Marletta MA. Nitric-oxide synthase assays. *Methods Enzymol.* 1994;233:250-8.

88.Tavares AC, Guimarães GV. Detailing peripheral arterial tonometry in Heart Failure. An endothelial function evaluation. 2015. Ahead of publishing.

- 
89. Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. 1997;78(1):22–7.
90. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. The role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840–4.
91. Brutsaert DL. Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. *Physiol Rev*. 2003;83:59–115.
92. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005;568:357–69.
93. Jones EAV, Noble F, Eichmann A. What Determines Blood Vessel Structure? Genetic Predisposition vs. Hemodynamics. *Physiology* Published 2006;21:388–95.
94. Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Internat*. 1998;5:S100–8.
95. Große S, Schröder W. Two-Dimensional Visualization of Turbulent Wall Shear Stress Using Micropillars. *AIAA Journal*. 2009;47(2):314–21.
96. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes Jr DR, Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(11):2137–41.
97. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Aging. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1–13.
98. Tomiyama H, Yamashina A. Non-Invasive Vascular Function Tests. Their Pathophysiological Background and Clinical Application. *Circ J*. 2010;74:24–33.
99. Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, Shaddy RE, Pahl E, Blume ED, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: An initial multicenter experience. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(7):832–8.
100. Tavares AC, Bocchi EA, Guimarães GV. Classe funcional em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada idiopática. 2015. Ahead of publishing.
101. Bunchaft G, Kellner SRO. Estatística sem mistérios. 1999;2.ed. Petrópolis: Vozes. v.2.
102. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:153–56.

---

103.Otto CM, Schuwaegler RG. Ecocardiografia: guia essencial. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.

104.Ferreira Filho PRP. Padrões de Hipertrofia e Geometria do Ventrículo Esquerdo pela Ecocardiografia Transtorácica. *Rev Bras ecocardiogr imagem cardiovasc.* 2012;25(2):103-15.

105.Lourenço B, Queiroz LB. Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência. *Rev Med.* 2010;89(2):70-5.

106.Heys M, Lin SL, Lam TH, Leung GM, Schooling CM. Lifetime growth and blood pressure in adolescence: Hong Kong's "Children of 1997" birth cohort. *Pediatrics.* 2013;131:e62-72.

107.Update on the Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program.*Pediatrics.* 1996;1987:98:649-58.

108.Neuhauser HK, Thamm M, Ellert U, Hense WH, Rosario AS. Blood pressure percentiles by age and height from nonoverweight children and adolescents in Germany. *Pediatrics.*2011;127:e978-88.

109.Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability.*Hypertension.* 1995;26:808-14.

110.Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: The role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2002;15:111-8.

111.Kenneth R, Wilmore T, Wilmore JH. Cardiovascular responses to treadmill and cycle ergometer exercise in children and adults. *J Appl Physiol.* 1997;83:948-57.

112.Silva RJS, Petroski EL. Consumo máximo de oxigênio e estágio de maturação sexual de crianças e adolescentes. *Revista de desporto e Saúde.* 2007;4(1):13-9.

113.Tavares AC, Bocchi EA, Teixeira-Neto IA, Guimarães GV. Cardiopulmonary exercise testing meta-analysis in pre-pubertal healthy children. 2015. Ahead of publishing.

114.Janz KF, Golden JC, Hansen JR, Mahoney LT. Heart rate monitoring of physical activity in children and adolescents. The Muscatine study. *Pediatrics.* 1992;89:256-61.

115.Pettersen SA, Fredriksen PM, Ingjer F. The correlation between peak oxygen uptake (VO<sub>2</sub>peak) and running performance in children and adolescents.Aspects of different units. *Scand J Med Sci Sports.* 2001;11:223–8.

- 
116. Eisenmann JC, Pivarnik JM, Malina RM. Scaling peak VO<sub>2</sub> to body mass in young male and female distance runners. *Appl Physiol.* 2001;90:2172-80.
117. Armstrong N, Davies B. The metabolic and physiological responses of children to exercise and training. *PER.* 1984;7(2),90-105.
118. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA. Comparison between New York Heart Association classification and peak Vo<sub>2</sub> in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1992;70,359-63.
119. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, Sugamura K, Nozaki T, Ohba K. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in highrisk patients. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e426.
120. Mathie MA, Rose GA, Fifer MA, Miyamoto MI, Dinsmore RE, Castano HH. Coronary endothelial dysfunction in patients with acute-onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:216–24.
121. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126:753–67.
122. Drexler H. Endothelium as a therapeutic target in heart failure. *Circulation.* 1998;98:2652–5.
123. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101:1899–906.
124. Hornig B, Arakawa N, Hausmann D, Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2842–8.
125. Buus NH, Bottcher M, Hermansen F, Sander M, Nielsen TT, Mulvany MJ. Influence of nitric oxide synthase and adrenergic inhibition on adenosine-induced myocardial hyperemia. *Circulation.* 2001;104:2305–10.
126. Bassenge E. Endothelial function in different organs. *Prog Cardiovasc Dis.* 1996;39:209-28.
127. Treasure CB, Vita JA, Cox DA. Endothelium-dependent dilation of the coronary microvasculature is impaired in dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 1990;81:772-9.
128. Richartz BM, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR. Reversibility of coronary endothelial vasomotor dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy: acute effects of vitamin C. *Am J Cardiol.* 2001;88(9):1001–5.

---

129.Naghavi M, Libby P, Falk E. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664–72.

130.Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Vita JA. The Clinical Implications of Endothelial Dysfunction.*J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1149–60.

131.Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV. The role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1983;105:176–9.

132.Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2709–15.

133.Namara DM, Holubkov R, Postava L, Ramani R, Janosko K, Mathier M, et al. Effect of the Asp298 variant of endothelial nitric oxide synthase on survival for patients with congestive heart failure. *Circulation*. 2003;107:1598–602.