

Efeito de um Programa de Exercício Físico em Portador da Síndrome Marfan com Disfunção Ventricular

Effect of a Physical Exercise Program in a Patient with Marfan Syndrome and Ventricular Dysfunction

Wladimir Musetti Medeiros^{1,2}, Paulo Alberto Peres¹, Antônio Carlos Carvalho¹, Carlos Gun², Fábio Augusto De Luca²

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP¹; Universidade de Santo Amaro – UNISA², São Paulo, SP, Brasil

A Síndrome de Marfan (SM) é uma desordem autossômica dominante que afeta múltiplos órgãos e sistemas. Diversas alterações cardíacas estão presentes, sendo as principais a dilatação da raiz da aorta e da aorta ascendente, o Prolapso de Valva Mitral e a dilatação do Ventrículo Esquerdo (VE). O exercício aeróbico tem-se mostrado um recurso terapêutico não medicamentoso, por promover efeito de antirremodelamento em pacientes com insuficiência cardíaca. Este relato de caso descreve as alterações ecocardiográficas de um paciente com Síndrome de Marfan durante quatro anos de um programa de fisioterapia cardiovascular.

Marfan syndrome (MS) is an autosomal dominant disorder that affects multiple organs and systems. Several cardiac alterations are present, with the main ones being aortic root and ascending aorta dilatation, mitral valve prolapse and left ventricle (LV) dilatation. Aerobic exercise has not shown to be a non-drug therapy that promotes anti-remodeling effect in patients with heart failure. This case report describes the echocardiographic changes in a patient with Marfan syndrome during four years of cardiovascular physical therapy.

Introdução

A Síndrome de Marfan (SM) é uma desordem autossômica dominante que afeta múltiplos órgãos e sistemas. Relativamente frequente (1:10.000), é causada por uma mutação no gene que codifica a fibrilina-1 e 2, um importante constituinte da matriz extracelular. Ocorre em todas as raças e grupos étnicos e distribui-se igualmente entre ambos os sexos. Diversas alterações cardíacas estão presentes, e as principais são: dilatação da raiz da aorta e da aorta ascendente, prolapso de valva mitral e dilatação do ventrículo esquerdo (VE), habitualmente secundária à insuficiência mitral ou aórtica¹. SM com dilatação de VE apresenta mais frequentemente morte súbita, alterações de repolarização e arritmias ventriculares fatais. Na SM, também estão presentes alterações musculoesqueléticas que, somadas às outras disfunções, reduzem a capacidade funcional, tornando a prescrição do exercício físico (EF) um desafio nessa população¹.

O treinamento físico aeróbico, quando realizado por longos períodos, promove efeito de antirremodelamento em pacientes com hipertrofia cardíaca e disfunção

ventricular^{2,3}, assim como na insuficiência cardíaca⁴, destacando-se o *Leipzig Heart Failure Training Trial* (LHFTT)⁵. Essas alterações são obtidas com exercícios de moderada intensidade (60% VO_{2pico})²⁻⁴. Entretanto, não se encontram, na literatura, pesquisas que abordem o impacto de um programa de exercícios sobre o remodelamento cardíaco na SM.

Este relato de caso descreve o histórico ecocardiográfico de um paciente com SM apresentando dilatação e hipertrofia do VE e a reversão dessas alterações no curso de um programa de fisioterapia cardiovascular durante quatro anos.

Relato do caso

Paciente do gênero masculino, 33 anos, sem alteração de perfil lipídico e hematológico. Após quadro de angina em 1999, recebeu diagnóstico de SM e realizou cirurgia para a colocação de endoprótese na aorta torácica e abdominal, tratamento medicamentoso à base de beta-bloqueador (Atenolol 50 mg/dia), inibidor de ECA (Enalapril 20mg/dia) e antagonista de cálcio (Nifedipina 10 mg 2/dia), sem alterações nos últimos três anos.

No período pré-fisioterapia, o paciente evoluiu com dispneia aos pequenos esforços e alterações na geometria e função cardíaca (Tabela 1).

Encaminhado à fisioterapia em janeiro de 2005, apresentou peso de 65kg; altura de 202cm; IMC de 15,9kg/cm²; percentual de gordura de 17,9%; peso gordo de 11,63kg; peso magro de 53,3kg e reduzida capacidade física ao Teste Ergométrico (Modified Bruce; sintoma limitado): VO₂máx de 21ml/kg/min estimado (VO₂ = vel x 0,1 + vel x incl x 1,8). Iniciou fisioterapia cardiovascular

Palavras-chave

Síndrome de marfan, exercício, cardiomegalia, disfunção do ventrículo esquerdo.

Correspondência: Wladimir Musetti Medeiros •

Av. Sgt. Geraldo Santana, 660 / 212-C - Jardim Marajoara – 04674-225 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: wmusettimedeiros@hotmail.com, wmm.d.ed@epm.br

Artigo recebido em 18/03/11; revisado recebido em 25/04/11; aceito em 18/05/11.

Tabela 1 - Variáveis ecocardiográficas

Variáveis	Momentos						* Valores-referência
	A	B	C	D	E	F	
Átrio E (mm)	38	47	47	44	40	40	31-33
EDS (mm)	10	11	18	13	11	11	7,9-8,4
PPVE (mm)	10	11	13,5	12	11	11	7,8-8,2
ERP	0,38	0,32	0,39	0,40	0,37	0,38	0,33-0,35
IMVE (g/cm ²)	115,0	150,0	182,6	168,6	162,0	158,0	71,3-78,9
DDF-VE (mm)	53	69	69	60	59	58	46,8-48,6
DSF-VE (mm)	29	53	48	40	38	39	26,7-29,2
Massa VE (g)	251	328	394	364	341	331	119-138
VDF (ml)	135	194	247	177	205	195	73-156
VSF (ml)	32	135	108	106	54	59	18-57
FE (%)	76	39	45	60	73	69	69,8-71,5

EDS – Espessura Diastólica do Septo; PPVE Parede posterior do Ventriculo Esquerdo; ERP – Espessura Relativa da Parede; IMVE – Índice de Massa Ventricular Esquerda; DDF-VE – Diâmetro Diastólico Final do Ventriculo Esquerdo; DSF-VE – Diâmetro Sistólico Final do Ventriculo Esquerdo; Massa VE – massa do ventriculo; VDF – Volume Diastólico Final; VSF – Volume Sistólico Final; FE (%) – Fração de Ejeção. * Valores de referência¹⁴. Exceção de VDF e VSF.

3 vezes por semana em fevereiro de 2006, realizando exercícios aeróbicos com 50% a 75% da frequência cardíaca de reserva e exercícios resistidos com 60% da carga máxima. Durante os exercícios físicos, pressão arterial, frequência cardíaca e auscultas cardíaca e pulmonar mantiveram-se dentro do esperado. Os quatro anos do programa de EF foram supervisionados pelo mesmo fisioterapeuta, com caráter crescente e interrompido apenas nos meses de julho e dezembro.

A geometria cardíaca e a função do VE foram avaliadas por Ecocardiografia Doppler, Marca GE, modelo Ving Med SFM 800, transdutor de 3,5 MHz. A função e as medidas cardíacas foram obtidas em repouso (Figura 1). Avaliações foram realizadas pelo mesmo ecocardiografista, diminuindo o efeito de variabilidade, e obtidas nas seguintes datas e intervalos de tempo em relação ao TTO fisioterapêutico:

(A) – 15/01/2003 – 2 anos pré; (B) – 18/12/2003 – 1 ano pré; (C) – 11/12/2004 – 1 mês pré; (D) – 06/11/2006 – 1 ano e 10 meses pós; (E) – 10/09/2008 – 3 anos e 8 meses pós; (F) – 01/05/2009 – 4 anos e 4 meses pós.

Na última avaliação, observou-se peso de 78kg; altura de 202cm; IMC de 19,1kg/cm²; percentual de gordura de 16,8%; peso gordo de 13,1kg; peso magro de 64,9kg e capacidade física normal para a faixa etária (VO₂ máximo de 30,7ml/kg/min).

Discussão

O remodelamento cardíaco é definido como alterações reversíveis ou não das estruturas e dos fenômenos bioquímicos dos compartimentos musculares e/ou intersticiais do miocárdio, sendo de caráter adaptativo, porém seguido de deterioração funcional⁶.

O efeito dos betabloqueadores sobre o remodelamento cardíaco já é conhecido, prevenindo a hipertrofia e a

dilatação do VE. Entretanto, é importante salientar que o paciente já fazia uso dessa opção terapêutica dois anos antes de iniciar o tratamento fisioterapêutico, e os efeitos da terapia betabloqueadora sobre a reversão do remodelamento cardíaco já podem ser observados com dois meses de tratamento⁷.

Os inibidores ECA promovem antirremodelamento cardíaco principalmente quando administrados nas fases iniciais do pós-IAM. Esses efeitos talvez sejam secundários à redução da atividade neuro-humoral, efeito antiisquêmico e redução das metaloproteinases 2 e 9, fatores que, isolados ou associados, contribuem para a ocorrência de hipertrofia cardíaca⁸.

O efeito dos antagonistas de cálcio sobre a hipertrofia cardíaca se mostra dependente da redução da hipertensão arterial⁹. No presente relato, o paciente não apresentava histórico de hipertensão arterial, não se justificando, assim, um efeito da terapia com antagonistas de cálcio sobre a redução da hipertrofia cardíaca. Soma-se a isso o fato de que a hipertrofia cardíaca decorrente da HA é de caráter concêntrico e, no presente relato, o paciente apresentava hipertrofia excêntrica.

O remodelamento pode ser explicado pelas alterações tróficas nos cardiomiócitos. Porém, uma população de miócitos seria capaz de reingressar ao ciclo celular e replicar-se quando exposta a estímulos específicos, dentre os quais se destaca o EF, em que os efeitos sobre o antirremodelamento cardíaco vêm ganhando atenção em diferentes doenças, com aumentos significativos da FE e redução de massa, espessura e diâmetros ventriculares²⁻⁵.

O efeito de antirremodelamento na IC através do EF parece depender do tempo de intervenção, um mínimo de seis meses^{2-5,10}. O antirremodelamento cardíaco induzido pelo EF parece ser fortemente influenciado pela

Relato de Caso

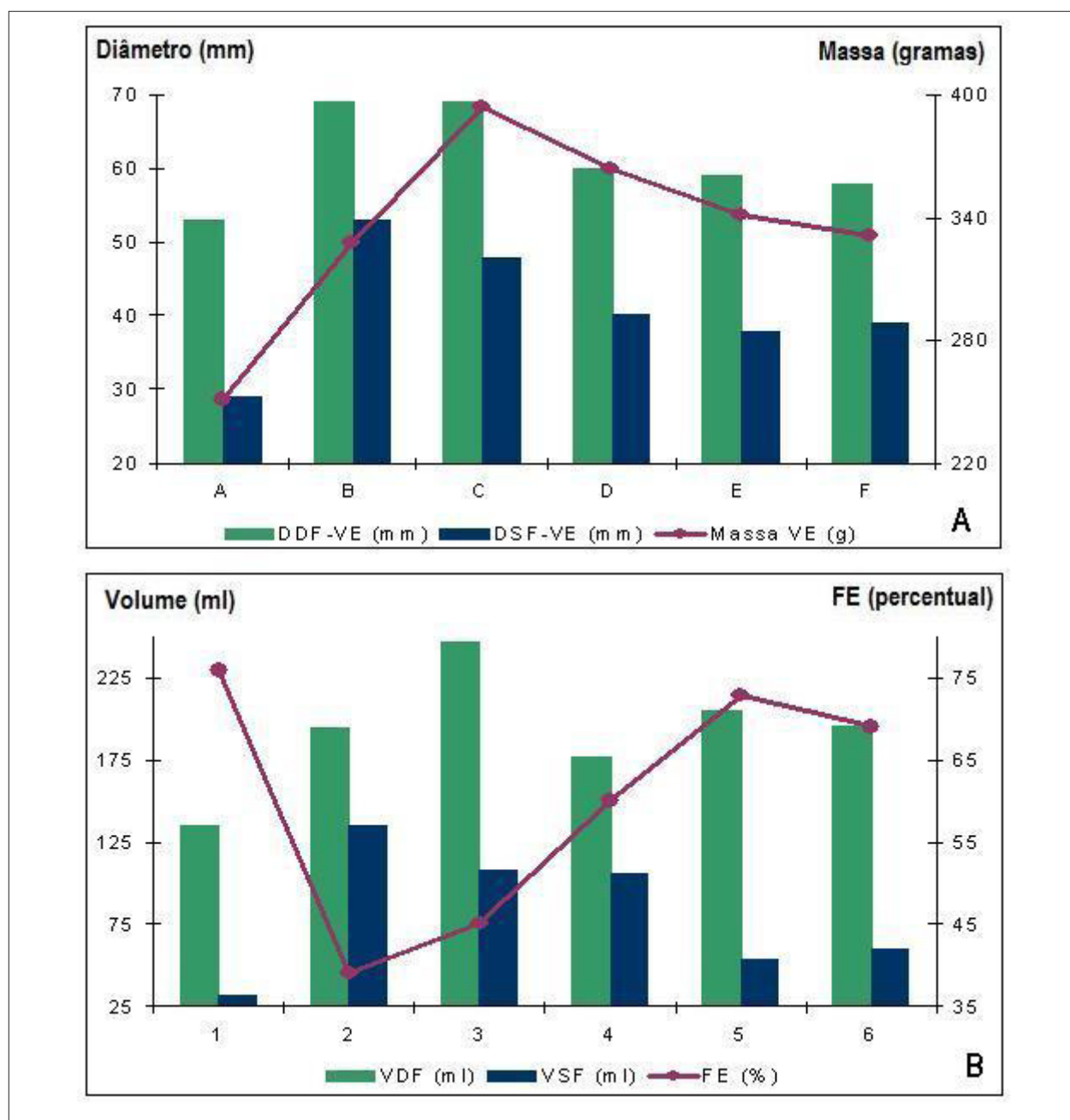


Fig. 1 – Valores absolutos de DDF-VE (mm) – Diâmetro Diastólico Final do Ventriculo Esquerdo em milímetros; DSF-VE – Diâmetro Sistólico Final do Ventriculo Esquerdo em milímetros; Massa VE (g) – massa do ventriculo em gramas; VDF (ml) – Volume Diastólico Final em mililitros; VSF (ml) – Volume Sistólico Final em mililitros; FE (%) – Fração de Ejeção em percentual.

síntese/atividade do óxido nítrico¹¹, porém a produção de NO encontra-se normal nos pacientes com SM. Outros possíveis mecanismos por meio dos quais o EF desencadeia antirremodelamento é o efeito antiadrenérgico, menor duplo produto e melhora do barorreflexo, desencadeados pela melhora da eficiência contrátil. Uma análise retrospectiva mais recente do *Leipzig Heart Failure Training Trial* (LHFTT) atribui, em parte, a redução da hipertrofia cardíaca ao aumento do volume sistólico em repouso (observado no

presente relato) e durante o exercício físico, assim como à redução da pós-carga por redução da resistência vascular periférica¹². O EF promove melhora na velocidade de relaxamento e encurtamento da musculatura cardíaca, através do aumento da síntese da proteína transportadora de cálcio (SERCA-2), do aumento da concentração de cálcio e da sensibilidade ao cálcio pelos cardiomiócitos, contribuindo significativamente para a melhora da função ventricular¹³. Dessa forma, o antirremodelamento cardíaco

parece depender da melhora da função ventricular, que, por sua vez, depende de diversos fatores.

O EF vem-se revelando uma opção terapêutica de múltiplos aspectos, e sua eficiência e sua segurança na SM já foram investigadas. Inúmeras pesquisas demonstram o efeito do antirremodelamento cardíaco promovido pelo EF, principalmente em pacientes com disfunção ventricular, porém não estão devidamente esclarecidos os mecanismos envolvidos, principalmente em pacientes com SM.

Conclusões

Na Síndrome de Marfan, há uma recomendação expressa, de Diretrizes, de se evitarem esforços físicos. Esse fato, com frequência, é confundido com o comportamento de não se fazer exercício algum. Este relato de caso é extremamente interessante porque situa o benefício de

um programa de EF em um paciente com Síndrome de Marfan em uma situação ainda mais desfavorável, em que o remodelamento cardíaco com hipertrofia é sobejamente deletério.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

- Motro M, Fisman EZ, Tenenbaum A. Cardiovascular management of Marfan syndrome. *Isr Med Assoc J.* 2008;10(3):182-5.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Tavazzi L. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation.* 2003;108(5):554-9.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, Gattone M, Giordano A, Tavazzi L. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD) trial. *Circulation.* 1997;96(6):1790-7.
- Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation.* 1998;97(6):553-61.
- Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA.* 2000;283(23):3095-101.
- Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res.* 2003;92(2):139-50.
- Chizzola PR, Freitas HF, Caldas MA, Da Costa JM, Meneghetti C, Marinho NV, et al. Effects of carvedilol in heart failure due to dilated cardiomyopathy: results of a double-blind randomized placebo-controlled study. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(3):233-42.
- Okada M, Kikuzuki R, Harada T, Hori Y, Yamawaki H, Hara Y. Captopril attenuates matrix metalloproteinase-2 and -9 in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in rats. *J Pharmacol Sci.* 2008;108(4):487-94.
- Takeda T, Otsu K, Hori M. [Calcium channel blocker and cardiac hypertrophy]. *Clin Calcium.* 2005;15(10):1645-9.
- Klecha A, Kawecka-Jaszcz K, Bacior B, Kubinyi A, Pasowicz M, Kliemczek P, et al. Physical training in patients with chronic heart failure of ischemic origin: effect on exercise capacity and left ventricular remodeling. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(1):85-91.
- De Waard MC, Van Haperen R, Soullié T, Tempel D, de Crom R, Duncker DJ. Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(6):1041-9.
- Erbs S, Linke A, Gielen S, Fiehn E, Walther C, Yu J, et al. Exercise training in patients with severe chronic heart failure: impact on left ventricular performance and cardiac size: a retrospective analysis of the Leipzig Heart Failure Training Trial. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(5):336-44.
- Stølen TO, Høydal MA, Kemi OJ, Catalucci D, Ceci M, Aasum E, et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2009;105(6):527-36.
- Ângelo LC, Vieira ML, Rodrigues SL, Morelato RL, Pereira AC, Mill JG, et al. Valores de referência de medidas ecocardiográficas em amostra da população brasileira adulta assintomática. *Arq Bras Cardiol.* 2007;89(3):184-90.