

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS  
DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA**

**TESE DE DOUTORADO  
LARA COLOGNESE HELEGDA**

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE INTERLEUCINA-6 E DOENÇA  
CARDIOVASCULAR E A BUSCA DE UM MODELO EM REDES  
NEURAIS ARTIFICIAIS PARA IDENTIFICAÇÃO DE RISCO  
CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA**

**Porto Alegre  
2014**

---

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS**  
**DA SAÚDE**

**LARA COLOGNESE HELEGDA**

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE INTERLEUCINA-6 E DOENÇA  
CARDIOVASCULAR E A BUSCA DE UM MODELO EM REDES NEURAIS ARTIFICIAIS  
PARA IDENTIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM  
SÍNDROME METABÓLICA**

Tese de Doutorado Submetida ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande de Sul - PUCRS, como requisito à obtenção do título de Doutor em Medicina e Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese

Co-Orientador: Prof. Dr. Mario Wiehe

Porto Alegre

2014

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO  
(CIP)

DADOS DE CATALOGAÇÃO

**H474p** Helegda, Lara Colognese

Análise da associação entre interleucina-6 e doença cardiovascular e a busca de um modelo em redes neurais artificiais para identificação de risco cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica / Lara Colognese Helegda. Porto Alegre: PUCRS, 2014.

137 f.: il.: tab. Indui cinco artigos científicos.

**Orientador:** Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese

**Co-Orientador:** Dr. Mario Wiehe

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Clínica Médica.

1. INTERLEUCINA-6 (IL-6). 2. SÍNDROME METABÓLICA (SM). 3. DOENÇA CARDIOVASCULAR (DCV). 4. REDES NEURAS ARTIFICIAIS (RNAs). 5. ESTUDO TRANSVERSAL CONTROLADO COMPOSTO POR UMA AMOSTRA HISTÓRICA. I. Bodanese, Luiz Carlos. II. Wiehe, Mario. III. Título.

**CDD** 616.132

**CDU** 616.12-008.331.1 (043.2)

Isabel Merlo Crespo  
Bibliotecária CRB 10/1201

LARA COLOGNESE HELEGDA

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO ENTRE INTERLEUCINA-6 E DOENÇA  
CARDIOVASCULAR E A BUSCA DE UM MODELO EM REDES NEURAIAS ARTIFICIAIS  
PARA IDENTIFICAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM  
SÍNDROME METABÓLICA**

Tese apresentada como requisito para obtenção do grau de Doutor pelo Programa de  
Pós-Graduação em Medicina e Ciências da saúde da Pontifícia Universidade  
Católica do Rio Grande do Sul.

Aprovada em: \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Rubem Dutra Ribeiro Fagundes - IPA

---

Prof. Ivan Carlos Ferreira Antonello - PUCRS

---

Dra. Cassiane Cardoso Bonato - PUCRS

---

Profª. Dra. Luciana Roesch Schreiner - PUCRS

---

Prof. Dr. Luiz Claudio Danzmann - ULBRA

---

## **DEDICATÓRIA**

**Aos meus avós, Ada Antônia e João Ernesto (in memorian) pela demonstração de amor e cuidado sempre transmitidos durante suas vidas.**

**A avó, Isabel Mafalda pelo exemplo de determinação e vontade de viver.**

**Aos meus pais, Naviglio José (in memorian) e Luci Teresinha Colognese pela educação transmitida.**

**Ao Sérgio e Anna Lara, amores da minha vida, minha eterna gratidão.**

---

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Luiz Carlos Bodanese, pela confiança, apoio e orientação durante esses quatro anos de caminhada para a realização desse estudo e pelo amparo e dedicação prestados à concretização de mais uma etapa acadêmica.

Ao Dr. Mário Wiehe, coordenador do Ambulatório de Risco Cardiometabólico do HSL/PUCRS, pela atenção e contribuições prestadas.

A Rosa Homem, pela amizade, carinho, incentivo e auxílios constantes nesses anos.

A Isabel Merlo Crespo, bibliotecária da Biblioteca de Medicina da PUCRS, pela dedicação, amizade e palavras de otimismo durante as pesquisas realizadas.

Aos professores do programa de pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde pelo conhecimento transmitido.

Ao Ernesto Carlos Amaral da Silva, pela atenção e dedicação sempre prestadas com alegria e satisfação.

Aos funcionários da Biblioteca de Medicina da PUCRS, Denise C. De Sá, Vitor Reis da Rosa e Nicholas Mundstock pela alegria, descontração e auxílio sempre prestados.

Às colegas, Janara Furtado e Ana Letícia Vargas Barcelos pela amizade e coleguismo.

A Janaína Sari da Rocha pela dedicação e auxílio nas leituras para as versões em inglês.

Aos meus familiares pelo amor incondicional e por serem sempre pessoas complementares.

Em especial, ao admirável, amigo e esposo Sérgio Helegda, meu eterno amor e respeito por estar sempre ao meu lado e acreditar incansavelmente na concretização desse estudo e na minha formação acadêmica.

À Deus, pela inquietude, coragem e pela força interior em acreditar ser possível descrever essa trajetória tão desejada.

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, relacionados à deposição central de gordura e a resistência à insulina. A Interleucina-6 (IL-6) é uma adipocina produzida no tecido adiposo visceral e têm sido caracterizada como um marcador inflamatório da SM, podendo também estar relacionada ao desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV). As Redes Neurais Artificiais (RNA) compreendem uma estrutura de processamento, composta por unidades interconectadas, conhecidas como neurônios artificiais que buscam soluções de problemas complexos por meio da aprendizagem.

**Objetivo:** Avaliar os níveis séricos da citocina inflamatória Interleucina-6 em pacientes com Síndrome Metabólica, com e sem Doença Cardiovascular e por meio dos parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos desses pacientes, desenvolver e viabilizar um estudo piloto para auxílio na identificação à propensão de DCV utilizando modelos em RNA.

**Métodos:** Níveis séricos de IL-6 foram avaliados em 80 pacientes com Síndrome Metabólica, 40 com DCV e 40 sem DCV. Parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos foram selecionados entre os registros do banco de dados do Ambulatório de Risco Cardiometabólico, em um estudo transversal controlado, composto por uma amostra histórica. A partir desses parâmetros foram apresentadas duas propostas para o treinamento de uma RNA. Foi utilizada uma RNA do tipo MultiLayer Perceptron (MLP) e o processo de configuração, treinamento e validação foi realizado com auxílio da ferramenta computacional MatLab versão 6.5, da Mathworks, com pacotes Neural Networks Toolbox específicos para RNA e implementadas com o algoritmo do tipo Backpropagation.

**Resultados:** Entre as variáveis analisadas verificamos que os pacientes sem DCV apresentaram valores basais PAD ( $p=0,008$ ) e LDL- Colesterol ( $p=0,026$ ) maiores que os pacientes com DCV. Constatou-se, também, que no grupo de pacientes com DCV, o uso de estatina foi significativamente maior ( $82,8\% \times 27,5\%$ ;  $p=0,001$ ), comparado ao grupo sem DCV. Os níveis séricos de IL-6 foram maiores em pacientes com DCV estabelecida,  $23,52 \pm 59,78 \times 10,39 \pm 3,50 \text{pg/mL}$ ;  $p=0,036$ , comparado aos pacientes sem DCV. Foram testadas duas topologias de RNA: com IL-6 e sem IL-6. A topologia de rede MLP com melhor resultado de classificação, foi considerando todos os parâmetros relevantes à

DCV. Essa topologia apresentou um erro médio absoluto de 2,41% e uma configuração com 1 camada oculta e 80 neurônios internos.

**Conclusão:** Pacientes com SM e com DCV estabelecida, apresentaram níveis séricos da citocina inflamatória IL-6 mais elevados, que se associam ao processo inflamatório persistente. As RNA mostraram-se um instrumento complementar no auxílio ao diagnóstico, potencialmente úteis para situações que demonstram complexidade de caracterização do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com SM.

**Palavras-chave:** Interleucina-6, Síndrome Metabólica, Doença Cardiovascular, Redes Neurais Artificiais.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** The metabolic syndrome (MetS) is characterized by a complex disorder represented by a cluster of cardiovascular risk factors associated with central fat distribution and insulin resistance. Interleukin-6 (IL-6) is an adipokine produced in the visceral adipose tissue and has been proposed as an inflammatory marker of MetS and may also be related to the development of cardiovascular disease (CVD). Artificial Neural Networks (ANN) comprise a processing structure composed of interconnected units, known as artificial neurons, seeking solutions to complex problems through learning.

**Objective:** To evaluate the serum levels of the inflammatory cytokine interleukin-6 in patients with Metabolic Syndrome, with and without Cardiovascular Disease through clinical, biochemical and anthropometric parameters of these patients, to develop and to facilitate a pilot study to aid the propensity of Cardiovascular Disease using models in Artificial Neural Networks.

**Methods:** Serum IL-6 levels were assessed in 80 patients with metabolic syndrome, 40 with CVD and 40 without CVD. Adding to this, clinical, biochemical and anthropometric parameters were selected from the registry database of Cardiometabolic Risk Clinic in a controlled cross-sectional study consisting of a historical sample. From this, parameters were selected relevant to CVD and presented two proposals for training models in ANN. ANN templates were used type Multilayer Perceptron (MLP) and the setup process, training and validation was performed with the aid of MATLAB computational tool version 6.5, the Mathworks, with Neural Networks Toolbox packages specific to ANN and implemented with Backpropagation algorithm.

**Results:** Among the variables we found that patients without CVD had baseline DBP ( $p = 0.008$ ) and LDL-cholesterol ( $p = 0.026$ ) higher than patients with CVD. It was also in the group of patients with CVD, statin use was significantly higher (82.8% vs. 27.5%;  $p = 0.001$ ) compared to those without CVD group. Serum IL-6 levels were higher in patients with established CVD,  $23.52 + 10.39 + 59.78 \times 3,50\text{pg/mL}$ ;  $p = 0.036$ , compared to patients without CVD. ANN was tested two topologies: with IL-6 and without IL-6. The network topology MLP with best result of classification, was considering all parameters relevant to CVD. This topology presented a mean absolute error of 2.41% and a configuration with one hidden layer and 80 internal neurons.

**Conclusion:** Patients with MetS and with established CVD, showed serum levels of inflammatory cytokine IL-6 higher, which are associated with persistent inflammation. The ANN proved to be a complementary instrument at diagnosis, potentially useful for situations that demonstrate the complexity of characterizing the risk of cardiovascular events in patients with MetS.

**Keywords:** Interleukin-6, Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, Artificial Neural Networks.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	<b>Mecanismo inflamatório na placa aterosclerótica .....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 2</b>	<b>Modelo de um neurônio artificial.....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 3</b>	<b>Curva de ativação sigmodal.....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 4</b>	<b>Grafo esquemático das conexões dos neurônios de uma Rede Neural Artificial.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 5</b>	<b>Esquema do treinamento da Rede Neural Artificial</b>	<b>36</b>
<b>Figura 6</b>	<b>Gráfico de barras representando as proporções de pacientes com valores de IL-6 <math>\geq</math> 13 pg/mL, odds ratio (OR: 3,86; IC95%: 13,26 para DCV), em pacientes com Síndrome Metabólica com e sem Doença Cardiovascular</b>	<b>52</b>
<b>Figura 7</b>	<b>Gráfico Boxplot representando os valores de interleucina-6 destacando a média <math>\pm</math> desvio padrão e amplitude (mínimo – máximo) em pacientes com Síndrome Metabólica com e sem Doença Cardiovascular</b>	<b>52</b>
<b>Figura 8</b>	<b>Convergência obtida para o treinamento da melhor topologia de Rede Neural Artificial, utilizando-se os 80% de dados dos pacientes</b>	<b>56</b>
<b>Figura 9</b>	<b>Resultado referente à validação da rede: os pontos em verde representam os valores corretos e a curva em vermelho a predição da rede neural</b>	<b>57</b>
<b>Figura 10</b>	<b>Curva de erro obtida na validação da Rede Neural Artificial: valor conhecido menos o estimado</b>	<b>57</b>
<b>Figura 11</b>	<b>Os Gráficos demonstram o desempenho (performance) para a validação das topologias de rede: a) representa a melhor configuração, com apenas 1 camada oculta e b), c), d) e e) representam topologias onde a segunda camada é de 5, 10, 20 e 30 neurônios.....</b>	<b>59</b>

---

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição absoluta e relativa quanto ao Sexo, presença de DM, HAS, uso de estatina e Atividade Física Regular; média, desvio padrão e amplitude para a Idade	49
<b>Tabela 2</b>	Média, desvio padrão e mediana para as medidas antropométricas (IMC, C/Q e CA) e variáveis bioquímicas	50
<b>Tabela 3</b>	Média, desvio padrão, mediana e amplitude para os valores de IL-6	51
<b>Tabela 4</b>	Média, desvio padrão e mediana para os valores de IL-6; IL-6 < 13pg/mL e IL-6 ≥ 13 pg/mL	51

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Parâmetros utilizados para a entrada da Rede Neural Artificial	44
<b>Quadro 2</b>	Dados para topologias utilizando apenas uma camada oculta	54
<b>Quadro 3</b>	Dados para as topologias, utilizando duas camadas ocultas	55

---

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CA	Circunferência Abdominal
CQ	Circunferência do Quadril
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
GC	Glicemia Controlada
GJ	Glicemia de Jejum
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-colesterol	Lipoproteína de baixa densidade
HSL-PUCRS	Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do RS
IA	Inteligência Artificial
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
INMETRO	Instituto de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
LDL-colesterol	Lipoproteína de alta densidade
MATLAB	Software destinado a fazer cálculos com matrizes
MLP	Multilayer Perceptron = Múltiplas Camadas
NAF	Nível de Atividade Física
NCEP-ATP	National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Relação C/Q	Relação Cintura/Quadril
RNA	Redes Neurais Artificiais
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
SM	Síndrome Metabólica
SPSS	Software aplicativo utilizado no meio científico (programa de computador)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGL	Triglicerídeos

---

## LISTA DE SÍMBOLOS

<	Menor
=	Igual
>	Maior
≤	Menor igual
≥	Maior igual
%	Porcento
g	Gramma
Kg	Kilogramma
cm	Centímetro
m	Metro
m <sup>2</sup>	Metro ao quadrado
pg/mL	Picogramma por mililitro
mg/dL	Miligramma por decilitro
mm/Hg	Milímetro de mercúrio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS .....	19
1.1.1 Justificativa do Estudo .....	20
1.1.2 Objetivo Principal .....	20
1.1.3 Objetivos Secundários .....	20
<b>2 HIPÓTESES</b> .....	21
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	22
3.1 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR .....	22
3.2 INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE .....	23
3.2.1 Disfunção endotelial e inflamação na placa aterosclerótica.....	23
3.3 TECIDO ADIPOSO VISCERAL.....	25
3.3.1 Tecido adiposo visceral e marcadores inflamatórios .....	25
3.4 BIOMARCADOR: INTERLEUCINA-6 .....	26
3.4.1 Síndrome Metabólica e Interleucina-6 .....	26
3.4.2 Interleucina-6 e Doença Cardiovascular .....	27
3.5 INTERVENÇÕES NA SÍNDROME METABÓLICA.....	28
3.6 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL .....	29
3.6.1 Redes Neurais Artificiais .....	30
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	37
4.1 ASPECTOS ÉTICOS .....	37
4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	38
4.3 CÁLCULO AMOSTRAL .....	38
4.3.1 Critérios de Inclusão .....	38
4.3.2 Critérios de Exclusão .....	39
4.4 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS.....	39
4.4.1 Perfil lipídico e Glicemia de Jejum .....	40
4.4.2 Mensuração da Citocina Inflamatória Interleucina-6.....	40
4.4.3 Diabetes Mellitus.....	40
4.4.4 Determinação da Pressão Arterial .....	40
4.4.5 Nível de Atividade Física .....	41
4.5 AVALIAÇÕES ANTROPOMÉTRICAS .....	41
4.5.1 Índice de Massa Corporal .....	41
4.5.2 Circunferência Abdominal e do Quadril e Relação C/Q .....	41
4.7 TOPOLOGIAS DAS REDES NEURAIS ARTIFICIAIS.....	42
4.7.1 Treinamento e Validação das Redes Neurais Artificiais .....	45
<b>5 ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....	48
<b>6 RESULTADOS</b> .....	49
6.1 RESULTADOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS .	49
6.2 RESULTADOS DAS ANÁLISES COMPUTACIONAIS .....	55
6.2.1 Resultados relacionados à IL-6 e DCV .....	58
<b>7 DISCUSSÃO</b> .....	61
<b>8 TRABALHOS FUTUROS</b> .....	67
<b>9 CONCLUSÕES</b> .....	68
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	69

---

<b>ANEXOS</b> .....	74
Anexo 1 - Submissão Journal of Cardiology .....	75
Anexo 2 - Submissão Arquivos Brasileiros de Cardiologia .....	93
Anexo 3 – Artigos aceitos para publicação FIEP Bulletin janeiro 2015 .....	106
Anexo 4 - Artigo Publicado FIEP Bulletin – Janeiro 2014 .....	121
Anexo 5 – Carta de aprovação do CEP .....	125
Anexo 6 - Protocolo do Ambulatório .....	126
Anexo 7 - Avaliação Laboratorial .....	128
Anexo 8 - Exames Adicionais .....	129

---

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Nos últimos anos, houve um notável avanço na compreensão dos fatores de risco e na patogênese de uma série de doenças crônicas degenerativas com inflamação subclínica, entre elas, a obesidade, o diabetes mellitus (DM) e as Doenças Cardiovasculares (DCV) aterotrombóticas, constituindo-se na principal causa de morbimortalidade em todo o mundo (PORTO, 2005; ROSS, 1999).

Fatores de risco são descritos como aquelas características que, quando encontradas em indivíduos saudáveis, podem estar independentemente associadas com a manifestação subsequente de uma determinada doença. Nesse sentido, pode-se definir um fator de risco como qualquer traço ou característica mensurável que possa prever a probabilidade de vir a manifestar ou não uma determinada enfermidade (MORIGUCHI, 2002).

A busca de novos conhecimentos fisiopatológicos vem sendo realizadas com o intuito de entender o conjunto de fatores e marcadores de risco nos indivíduos, com o propósito de estabelecer alvos potenciais de terapia para a prevenção e tratamento dessas doenças e de suas complicações (ROSS, 1999).

Evidências epidemiológicas indicam que pessoas com fatores de risco tradicionais – hipertensão arterial (HAS), tabagismo, obesidade, DM, dislipidemia, estresse e sedentarismo - estão mais propensas a desenvolver DCV (WILSON et.al., 1998). Esses fatores de risco podem induzir ao desequilíbrio endotelial, aumentando a liberação de marcadores inflamatórios, entre eles, a citocina inflamatória Interleucina-6 (IL-6). As citocinas inflamatórias participam do dano endotelial e agregação plaquetária, processos estes, envolvidos na gênese da placa aterosclerótica (ESPINOLA-KLEIN et. al., 2011).

Neste contexto, quando a obesidade visceral estiver associada a pelo menos 2 parâmetros alterados - glicemia elevada, aumento da Pressão Arterial, aumento dos Triglicerídeos (TGL) ou redução do HDL-colesterol, temos a caracterização da Síndrome Metabólica (SM) que predispõe o desenvolvimento de aterotrombose e risco subsequente de eventos cardiovasculares como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e o Acidente vascular Cerebral (AVC) (ESPINOLA-KLEIN et. al., 2011; TOMAS et.al., 2004).

A SM está relacionada a um aumento da mortalidade geral em 1,5 vezes e à mortalidade cardiovascular em 2,5 vezes na população mundial (LAKKA et. al., 2002).

---

O Ministério da Saúde, através do programa VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), que monitora desde 2006 a prevalência de características clínicas da população, divulgou seus dados, onde a frequência do sobrepeso foi de 48,5%, sendo maior em homens (52,6%) do que nas mulheres (44,7%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Nos Estados Unidos, aproximadamente 65% dos indivíduos adultos estão acima do peso, dos quais 30,5% são obesos. Dados coletados pelo mesmo grupo de pesquisadores, durante os anos de 2009 a 2010, demonstraram que 35,5% dos homens e 35,8% das mulheres foram considerados obesos. Embora não houvesse diferença significativa quanto a prevalência de obesidade em comparação ao estudo anterior realizado em 2002, houve um aumento expressivo de obesidade com grau II e grau III nessa população (FLEGAL et. al., 2012).

Independente disso, considerando-se o grau de complexidade envolvido nessas doenças, torna-se difícil determinar quantitativamente a importância de um único fator de risco e suas possíveis alterações cardíacas, pois muitos desses fatores estão inter-relacionados (MCARDLE et al., 2003).

Uma das ciências mais recentes que vem se destacando na resolução de situações semelhantes, onde existe a generalização de dados, é a Inteligência Artificial (IA), a qual almeja não apenas compreender, mas também, construir entidades inteligentes que possam auxiliar na elaboração de programas computacionais, buscando soluções para situações complexas como esta (RUSSEL, 2004).

Uma das formas utilizadas na implementação de IA são as estruturas neuronais baseadas no comportamento do cérebro humano, a qual foram criadas a partir de modelos matemáticos, nomeadas Redes Neurais Artificiais (RNA). Podem ser definidas como técnicas computacionais de IA que apresentam um modelo inspirado na estrutura neural de organismos inteligentes e que adquirem conhecimento através do aprendizado (LETTNIN et.al., 2002).

Essa técnica computacional pode ser aplicada a diversos problemas de Bioinformática que costumam envolver reconhecimento de padrões e, adequar-se ainda a casos onde há necessidade de manipulação do conhecimento impreciso, possibilitando a construção de modelos de estudo a partir de exemplos depositados em banco de dados previamente conhecidos (KARRER et.al., 2005).

Considerando-se a complexidade dos marcadores inflamatórios e fatores de risco que envolvem a SM e a DCV e, inspirando-se em modelos computacionais eficientes e

---

inteligentes, que auxiliem no conhecimento dos paradigmas tradicionais existentes nessas doenças, uma estrutura computacional projetada para solucionar a maneira como esses parâmetros de risco se relacionam, foi sugerida.

### 1.1.1 Justificativa do Estudo

As doenças do sistema cardiovascular figuram entre as principais causas de morte no mundo (PORTO, 2005). Elas têm sido objeto de muitos estudos que buscam o melhor conhecimento e entendimento do sistema, das patologias associadas e de suas consequências. Por esse motivo, as pesquisas epidemiológicas encorajam estudos relacionados à identificação e entendimento de muitas das doenças cardiovasculares, porém, devido ao ineditismo, tais avanços ainda geram muitos questionamentos.

Com o avanço da tecnologia e a notável transformação ocorrida com a sociedade, nota-se um aumento da prevalência de fatores de risco que podem desencadear a SM, como o DM e a obesidade, que apresentam mecanismos complexos relacionados à inflamação e alterações metabólicas. A liberação da citocina inflamatória IL-6 pelo tecido adiposo visceral e, a resistência à insulina nesses pacientes, são importantes desencadeadores de processos inflamatórios, e, conseqüentemente, de aterosclerose.

Cada fator de risco pode ser entendido como um conjunto de componentes genéticos, ambientais e comportamentais e as interações que os geram, ou os sustentam, podem ser muito complexas e difíceis de serem diagnosticados.

Assim, para se ter maior efetividade no auxílio ao diagnóstico à propensão das Doenças Cardiovasculares, torna-se necessário considerar características clínicas, bioquímicas e antropométricas de uma população local.

Considerando-se a crescente evolução da medicina e, principalmente da informática, torna-se indispensável a união de áreas multidisciplinares, inseridas nesse contexto, para a geração de sistemas mais eficientes e inteligentes, voltados a fornecer parâmetros que possam auxiliar na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e, até mesmo, nos cuidados com esses pacientes.

Atualmente, uma das mais importantes e conhecidas ferramentas que auxilia na compreensão e correlação entre os fatores de risco e a possível ocorrência de episódio de DCV é o estudo de *Framingham*, que teve seu desenvolvimento inicial em 1958 (WILSON et.al., 1998). O modelo matemático proposto é considerado um importante referencial teórico e de consulta, tornando-se uma grande inspiração para o

desenvolvimento de novos estudos.

Buscando-se soluções para situações como esta, ressalta-se a IA como um sistema computacional e matemático que vem se destacando no desenvolvimento e criação de métodos para a solução de problemas complexos que não poderiam ser resolvidos pelos métodos tradicionais de programação ou, simplesmente, pela anamnese clínica, devido à complexidade das variáveis envolvidas nesses casos.

Com o desenvolvimento de um modelo em RNA especialmente elaborado a partir de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos de uma população local, pode-se melhor estimar o risco para o desenvolvimento de DCV, alertando esses e futuros indivíduos sobre o controle dos fatores de risco, prevenindo a SM, sendo viável a sua aplicação, como uma ferramenta complementar no auxílio ao diagnóstico e orientação da prevenção dessas doenças.

### 1.1.2 Objetivo Principal

Avaliar níveis séricos da citocina inflamatória IL-6 em pacientes com SM, com e sem DCV e, por meio de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos desses pacientes, desenvolver e viabilizar um estudo piloto para auxílio da identificação à propensão de DCV, utilizando modelos em RNA.

### 1.1.3 Objetivos Secundários

- Avaliar a associação entre os níveis séricos de IL-6 e DCV em pacientes com SM;
- Treinar e validar uma ferramenta computacional que pondere parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos de uma população específica local, passível de ser estendida e aplicada a outros indivíduos com SM, para auxiliar na estratificação de risco de eventos cardiovasculares.

## 2 HIPÓTESES

- $H_1$ : Existe associação entre IL-6 e o desenvolvimento de DCV em pacientes com SM.
- $H_0$ : Não existe associação entre IL-6 e o desenvolvimento de DCV em pacientes com SM.
  
- $H_2$ : A partir de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos de pacientes com SM é possível desenvolver e viabilizar um estudo piloto para auxílio da identificação à propensão de DCV utilizando modelos em RNA.
- $H_0$ : A partir de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos de pacientes com SM não é possível desenvolver e viabilizar um estudo piloto para auxílio da identificação à propensão de DCV utilizando modelos em RNA.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR

A SM é caracterizada por um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, relacionados à deposição central de gordura visceral e à resistência à insulina. Foi primeiramente descrita e caracterizada por uma combinação de resistência à insulina com hiperinsulinemia, dislipidemia (perfil lipídico plasmático aterogênico), aumento dos níveis pressóricos, obesidade abdominal visceral e intolerância à glicose (REAVEN, 1988).

Mais recentemente, a *International Diabetes Foundation*, compartilhada com a *American Heart Association*, redefiniram que a SM inclui a obesidade, a hipertensão arterial, os níveis elevados de glicose no sangue, os triglicérides elevados e o HDL-colesterol baixo, como principais critérios diagnósticos ( ECKEL et.al., 2005; JAMES et.al., 2004).

A obesidade abdominal é definida como o principal componente da SM (REAVEN, 1988). Estudos mostram que o acúmulo de tecido adiposo e visceral são os maiores preditores de eventos cardiovasculares e que a medida da circunferência abdominal é a melhor maneira de mensurá-la (ESPINOLA-KLEIN et. al., 2011).

Este distúrbio ocorre com maior frequência na população com sobrepeso e obesidade, sendo mais prevalente em mulheres (JAMES et.al., 2004), mas demonstrando um crescimento mais acentuado em homens, conforme evidenciado na análise de dois períodos subsequentes, desenvolvido pelo *United States National Health and Nutrition Evaluation Survey* (NHANES) (YORK et.al., 2004).

Saliente-se que, o sobrepeso e a obesidade atingiram nos últimos anos proporções epidêmicas, não só em países desenvolvidos, como também, naqueles em desenvolvimento, refletindo as profundas modificações nos hábitos de vida, caracterizadas pelo aumento da ingesta calórica e redução progressiva e acentuada da atividade física (CELORIA, 2013).

As manifestações da SM ocasionam um aumento do risco de Doença Arterial Coronariana (DAC) que aparece de forma prematura na maior parte dos pacientes. Dessa forma, a ligação entre a resistência à insulina e o risco para o desenvolvimento de DAC parece ser complexa e multifatorial (WOZNIAK et.al., 2009).

---

## 3.2 INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE

### 3.2.1 Disfunção endotelial e inflamação na placa aterosclerótica

A inflamação é um importante fator implicado no desenvolvimento do DM e da aterosclerose (BARZILAY et. al., 2003).

A aterosclerose é definida como um processo crônico, degenerativo e seu mecanismo inflamatório tem sido demonstrado e reconhecido como tendo um importante papel nos estágios da DCV.

Em condições saudáveis, o endotélio vascular possui um papel central na mediação dos efeitos deletérios da inflamação, sendo uma barreira seletiva na difusão de macromoléculas no espaço intersticial. Possui múltiplas funções de proteção, regulando a inflamação, inibindo o crescimento e a modulação da agregação do plasma sanguíneo vascular (ESPÍNOLA-KLEIN et. al., 2011).

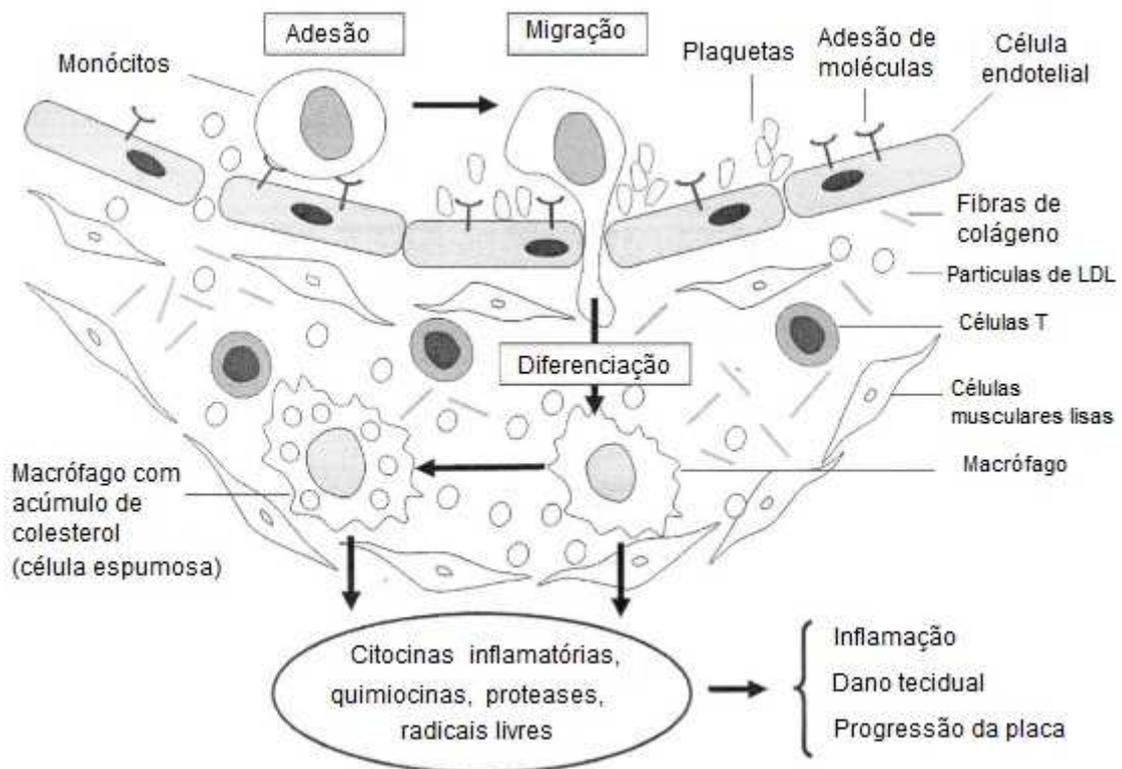
Porém, fatores de risco cardiovasculares como, hipercolesterolemia, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), DM, conduzem à disfunção endotelial, condição essa, caracterizada pela redução na produção de mediadores metabólicos no endotélio e, pelo aumento da liberação de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea (KOH et. al., 2005). Essas alterações promovem agregação plaquetária e a liberação de fatores de crescimento na parede do vaso arterial. Constata-se, também, que a elevação dos níveis de ácidos graxos livres que estão associados a resistência à insulina, obesidade e DM, podem ainda promover disfunção endotelial adicional por ativação imune no organismo (KOH et.al., 2005; HAN et.al., 2007).

A disfunção no endotélio é o primeiro passo para a aterosclerose. Ocorre em resposta aos elevados níveis de LDL-colesterol oxidados e circulantes na corrente sanguínea ou, ainda, por uma lesão ou infecção das células endoteliais e do músculo liso, que sintetizam proteínas pró-inflamatórias, incluindo, quimiocinas, moléculas de adesão celular, citocinas, fatores de crescimento, como também, substâncias pró-trombóticas (MÜNDEL et.al., 2008; ROSS, 1999; HANSSON, 2005). Essas células inflamatórias contribuem para a formação da placa aterosclerótica que consiste em um conjunto de lipídios protegidos por uma cobertura fibrosa (ROSS, 1999).

Em consequência disto, as células vasculares do músculo liso migram para dentro da parede do vaso e secretam fatores quimiotáticos que atraem macrófagos adicionais. Esses macrófagos liberam enzimas que destroem o colágeno contido na cápsula fibrosa,

processo esse que, eventualmente, resulta em um aumento da instabilidade da placa aterosclerótica (ESPÍNOLA-KLEIN et.al., 2011). Como resultado desse processo, pode ocorrer o rompimento dessa placa e, o contato entre o sangue circulante e o núcleo rico em colesterol, pode conduzir à formação de trombos e à consequente oclusão vascular (ROSS, 1999; HANSSON, 2005).

Na Figura 1, monócitos residentes ou circulantes se ligam à parede do vaso arterial, acionam mecanismos reparadores e fagocitam partículas lipídicas, evoluindo para macrófagos e, finalmente, em células espumosas, desenvolvendo uma lesão macroscópica chamada de camada de gordura. Imediatamente, outras células inflamatórias, incluindo células T ativadas e mastócitos migram para a placa aterosclerótica e atraem células do sistema imunológico por meio da produção de mais enzimas quimiotáticas (ESPÍNOLA-KLEIN et.al., 2011).



**Figura 1** - Mecanismo inflamatório na placa aterosclerótica (ESPÍNOLA-KLEIN et. al., 2011).

---

Cabe salientar que, o possível elo entre a SM e a inflamação é a resistência à insulina. Defeitos da ação da insulina nos tecidos-alvo (músculo, fígado e tecido adiposo) levam ao aumento do processo inflamatório crônico de baixa intensidade. E, independentemente do agente iniciante, a relação entre a resistência à insulina e o processo inflamatório é bidirecional, ou seja, qualquer processo inflamatório crônico induz a resistência à insulina, e essa, por sua vez, acentua o processo inflamatório (DANDONA et.al., 2007).

### 3.3 TECIDO ADIPOSEO VISCERAL

#### 3.3.1 Tecido adiposo visceral e marcadores inflamatórios

O tecido adiposo é formado por adipócitos, pré-adipócitos, células do sistema imune, incluindo macrófagos e linfócitos, células endoteliais, fibroblastos e leucócitos e, estabelece um importante papel como mediador do metabolismo e da inflamação arterial (WOZNIAK et.al., 2009).

Como órgão endócrino, o tecido adiposo visceral secreta grande variedade de hormônios e citocinas, também conhecidas como adipocinas, que têm um importante papel na patogênese da resistência à insulina, DM , disfunção endotelial e aterosclerose (WOZNIAK et.al., 2009; WURM et.al., 2007; LIU et.al., 2011).

As adipocinas incluem um elevado número de hormônios, tais como, leptina, adiponectina, visfatina, apelina, omentina e, citocinas inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral (TNF), Interleucina-1, IL-6, Interleucina-10, Interleucina-18, entre outras (WOZNIAK et.al., 2009; FAIN et.al., 2010; ESPINOLA-KLEIN et. al., 2011).

Estudos recentes mostram que o tecido adiposo visceral é um órgão endócrino complexo e ativo, que desempenha papéis importantes na regulação do metabolismo humano e na biologia vascular. Ao mesmo tempo, produz várias moléculas biologicamente ativas, chamadas adipocitoquinas, que podem induzir a resistência à insulina e, adiponectinas que podem aumentar a sensibilidade à insulina (YU et.al., 2009; MÜNZEL et.al., 2008).

Sugere-se, então, que a inflamação no tecido adiposo visceral pode ser um fator causal para o desenvolvimento da maioria dos componentes patológicos da SM resultando em aterosclerose e que, conseqüentemente, desempenha um papel principal na patogênese da mesma.

### 3.4 BIOMARCADOR: INTERLEUCINA-6

Um biomarcador é definido como uma característica bioquímica que pode ser objetivamente quantificada e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, eventos patogênicos ou como uma resposta a intervenções terapêuticas farmacológicas (AZUAJE, et.al. 2009).

São classificados em três tipos diferentes: tipo 0, que estimam o surgimento ou avanço de uma doença, o tipo 1, que mede as respostas às intervenções terapêuticas, e o tipo 2, que podem ser utilizados como parâmetros clínicos substitutos (FISMAN & TENENBAUM, 2010).

A IL-6 é caracterizada como uma citocina multifuncional que participa da resposta imune e aguda do organismo, da hematopoiese e da inflamação. Além disso, tem sido demonstrada como inibidora da ação da insulina nos músculos, fígado e adipócitos *in vivo* e *in vitro*, além de contribuir para a resistência à insulina hepática em indivíduos obesos. No tecido adiposo visceral são produzidas grandes quantidades de IL-6 e liberadas na circulação sanguínea, principalmente em pessoas com obesidade e resistência à insulina (ESPINOLA-KLEIN et. al., 2011).

A liberação de IL-6 na corrente sanguínea é regulada por vários fatores fisiológicos e patológicos, como por meio de hormônios, citocinas, dieta alimentar, atividade física, estresse, hipóxia e outros. Cabe salientar, que a IL-6, deriva do tecido adiposo e pode ter efeitos sobre o metabolismo por meio de vários mecanismos, incluindo o próprio tecido adiposo e a expressão específica do gene, liberação de triglicerídeos, lipoproteínas de baixa regulação e sensibilidade à insulina (EDER et.al., 2009).

#### 3.4.1 Síndrome Metabólica e Interleucina-6

A IL-6 tem sido proposta como um marcador inflamatório associada à SM e implica em muitas alterações relacionadas com o ganho de peso e pode representar um fator hormonal indutor da resistência a nível muscular, mediado pela adiposidade. A obesidade produz acúmulo de tecido adiposo relacionado a resistência à insulina e liberação de IL-6, tornando-se um ambiente propício para o futuro desenvolvimento de DCV (GOYENECHEA et. al., 2005).

A relação entre obesidade abdominal e a DCV tem sido proposta a partir das evidências de estudos epidemiológicos. Em um estudo de Coorte com 44.702 mulheres

---

nos EUA, livres de DAC, idade entre 40-65 anos, foi observada a evolução deste grupo de mulheres com SM durante o período entre 1986-1994 e foram reportados 251 IAM e 69 mortes relacionadas à DAC e, a circunferência abdominal aumentada, foi analisada e esteve associada de maneira independente com o risco de DAC no grupo estudado (REXRODE et.al., 1998).

Estudo Francês, com uma amostra de 7.079 homens, verificou que a obesidade abdominal que foi medida pelo diâmetro sagital abdominal, foi associada significativamente com o risco aumentado de morte súbita, mesmo após terem sido feitos ajustes para idade, índice de massa corporal (IMC) , gordura subcutânea do tronco, diâmetro torácico sagital, tabagismo, pressão arterial sistólica (PAS), DM e níveis de colesterol (EMPANA et. al., 2004).

Neste contexto, verifica-se que a citocina inflamatória IL-6 é uma importante moduladora do metabolismo lipídico, estando diretamente associada à SM, devido ao aumento da oxidação de gorduras e re-esterificação de ácidos graxos e, possivelmente, associada ao desenvolvimento de DCV (BAYTURAN et.al., 2012; PRESTES et. al., 2006).

### 3.4.2 Interleucina-6 e Doença Cardiovascular

Pacientes com DAC, tanto em suas formas agudas quanto crônicas, apresentam níveis elevados de IL-6 quando comparados à população geral, presumidamente saudável (YAMASHITA et.al., 2003).

O aumento nos níveis de IL-6 entre os pacientes com DAC é significativamente mais elevado entre os pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA) do que nos pacientes com DAC estável (NIJM et.al., 2005; YAMASHITA et.al., 2003). Ainda, os níveis de IL-6 estão relacionados a um maior risco de eventos cardiovasculares na evolução de pacientes pós SCA, no entanto, o valor prognóstico dos níveis séricos de IL-6 não estão claramente definidos em pacientes com DAC crônica estável (BLAKE et.al., 2002).

Células imunes são ativadas na placa aterosclerótica produzindo citocinas inflamatórias e induzindo a produção de IL-6. Essa, por sua vez, estimula a produção de reagentes na fase aguda no fígado e participa do processo inflamatório na parede do vaso arterial. Assim, a ativação de um número de células imunes pode iniciar uma cascata inflamatória local e sistêmica, podendo seus níveis serem detectados na circulação periférica (ROSS, 1999; HANSSON, 2005).

Dada a importância da aterosclerose e a demonstração recente de associações

---

entre os marcadores inflamatórios que a constituem, vários estudos têm demonstrado que as doenças crônicas são acompanhadas pelos processos inflamatórios e que a presença de inflamação pode participar do desenvolvimento de DCV e de suas complicações (DANDODONA, et.al., 2007; FESTA et.al., 2000; DARVALL et.al., 2007).

### 3.5 INTERVENÇÕES NA SÍNDROME METABÓLICA

Modificações no estilo de vida são importantes na abordagem dos pacientes com SM. A redução de peso é uma atitude eficaz no controle dos fatores de risco e na redução da massa gorda, estando diretamente relacionada com a diminuição dos níveis séricos de muitas das citocinas inflamatórias que são secretadas no tecido adiposo desses pacientes (ECKEL et.al., 2005).

Para alcançar a perda de peso são sugeridas a restrição calórica e a atividade física regular. Efeitos benéficos têm sido relatados quando há a combinação de dieta alimentar e exercícios físicos nas populações com sobrepeso e obesidade (WEGGE, et.al. 2004).

O tratamento da SM consiste basicamente em detectar e reverter os processos que desencadeiam o excesso de deposição central de gordura intra-abdominal (ECKEL et.al., 2005; ELKS e FRANCIS, 2010). Alguns fatores podem ser modificados quando existe o conhecimento, a educação, a atitude, a motivação e a dedicação do paciente.

Dentre as principais metas estão à redução de peso e da circunferência abdominal, a normalização da dislipidemia, o controle da pressão arterial e o controle da glicemia. Em adição, alguns medicamentos hipolipemiantes como as estatinas, que também tem propriedades anti-inflamatórias, têm demonstrado melhora no prognóstico cardiovascular e, conjuntamente, com as ações secundárias, como a perda de peso e exercícios físicos podem garantir uma melhora na expectativa de vida desses pacientes (HANSSON, 2005).

Cabe ressaltar que, estratégias farmacológicas são propostas no tratamento ou prevenção da SM, tendo como objetivo inicial, atenuar o ambiente pró-inflamatório, dessensibilizando adipocinas inflamatórias no organismo (ESPINOLA-KLEIN et. al., 2011).

No entanto, apesar da herança genética ser um fator de grande relevância na determinação da suscetibilidade às DCV o desenvolvimento dessas morbidades ocorrem, muitas vezes, por fatores ambientais e pelo estilo de vida adotado pelos indivíduos (JAMES et.al., 2004).

---

Portanto, associando-se estratégias clínicas e farmacológicas ao tratamento da SM e modificações nos hábitos e estilo de vida, como a prática de exercícios físicos e controle da dieta alimentar, estas tornam-se de fundamental importância à prevenção de DCV e, podem desempenhar um papel fundamental na melhora física e na saúde geral desses pacientes (PETERSEN et.al., 2005).

### 3.6 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Desde os primórdios da informática sempre houve uma fascinação do homem em fazer uso do computador como uma ferramenta de auxílio em muitas atividades, entre elas, a assistência médica.

Sempre se almejou uma máquina que pudesse funcionar de forma independente, tomando decisões de acordo com as situações encontradas. Para isso, estudos relacionados à IA, cada vez mais, vêm se desenvolvendo na criação de métodos para a solução de problemas complexos os quais não poderiam ser resolvidos por métodos tradicionais de programação (LETTNIN et.al., 2002).

Pesquisas vinculadas, especificamente na área da saúde, estão sendo realizadas com o auxílio de RNA. Seus resultados têm sido animadores e mais frequentes no mundo acadêmico. Alguns estudos podem ser considerados como expoentes nas áreas de biomedicina, e podem ser especificamente aplicados à cardiologia. Dentre eles, pode-se destacar: *“Análise multifatorial da obesidade e fatores de risco para doenças cardiovasculares: Uso de métodos baseados em redes neurais num contexto de nutrigenética”* (VALAVANIS et.al., 2010). Essa pesquisa teve como objetivo demonstrar a etiologia complexa sobre a obesidade e identificar as variações genéticas e/ou fatores relacionados a nutrição que contribuem para sua variabilidade. Para isso, uma amostra de 2300 indivíduos brancos foram avaliados. 63 fatores que descrevem as variações genéticas relacionadas com doenças cardiovasculares, como, gênero e nutrição, média de ingestão diária de calorias, colesterol, entre outros, foram avaliados. Ainda, os indivíduos foram classificados pelo IMC<25 ou sobrepeso IMC>25. Dois métodos de RNA foram concebidos e utilizados para a análise das variáveis disponíveis: Um deles correspondia a uma multi-camada de Feed-Forward combinada com um parâmetro do método RNA decrescente (PDM-RNA) e o outro, um sistema multi-camada de Feed-Forward treinado por um método híbrido (GA-RNA), que combinava algoritmos genéticos

e algoritmo de treinamento Backpropagation. Os dois métodos computacionais foram avaliados e comparados e em termos de capacidade para identificar os fatores mais importantes, o método da GA-RNA foi caracterizado por um valor médio de precisão de acerto de 61,46%, mostrando-se com melhor capacidade de identificação dos dados. Em geral, os resultados mostraram que RNA e seus híbridos podem proporcionar ferramentas úteis para estudos de características complexas como no contexto da nutrigenética. *“Predição da Síndrome Metabólica usando redes neurais artificiais baseada em dados clínicos, incluindo resistência à insulina e adiponectina sérica”* (HIROSE et.al., 2011). O objetivo desse estudo foi prever a incidência de SM em um período de 6 anos em 410 professores japoneses do sexo masculino e outros trabalhadores da Universidade de Keio, com idade entre 30 a 59 anos, que participaram do estudo de Coorte retrospectivo. Essa amostra recrutou indivíduos com check-ups anuais de 2000 a 2006. Para o desenvolvimento do estudo foram utilizadas duas ferramentas computacionais, RNA e Análise de Regressão Logística. Os dados utilizados foram baseados em variáveis clínicas, incluindo valores de resistência à insulina calculada pelo modelo de homeostase (HOMA-IR). Esses parâmetros clínicos utilizados foram divididos aleatoriamente em um conjunto de dados para o treinamento da rede e outro conjunto de dados para a validação da RNA. O sistema de RNA e a Análise da Regressão Logística foram aplicados para prever a incidência individual dos dados nos indivíduos. Ainda, foi utilizado o método de validação cruzada para a validação dos resultados. Como resultado, dos dois métodos utilizados para a incidência de SM em 6 anos, as RNA mostraram-se mais eficientes, analisando-se tanto a sensibilidade como a especificidade, os quais obtiveram-se resultados de 93% e 91%, respectivamente. Assim, conseguiu-se prever com sucesso a incidência de SM, incluindo o HOMA-IR e soro adiponectina em indivíduos masculinos Japoneses.

### 3.6.1 Redes Neurais Artificiais

Um dos primeiros trabalhos referenciados sobre Redes Neurais foi realizado no ano de 1943 por Mc-culloch e Pitts, que desenvolveram um estudo sobre o comportamento do neurônio biológico com o objetivo de criar um modelo matemático teórico para o mesmo (HAYKIN, 1999). Embora, inicialmente, fossem utilizadas apenas em problemas relacionados ao reconhecimento de padrões, processamento de sinais,

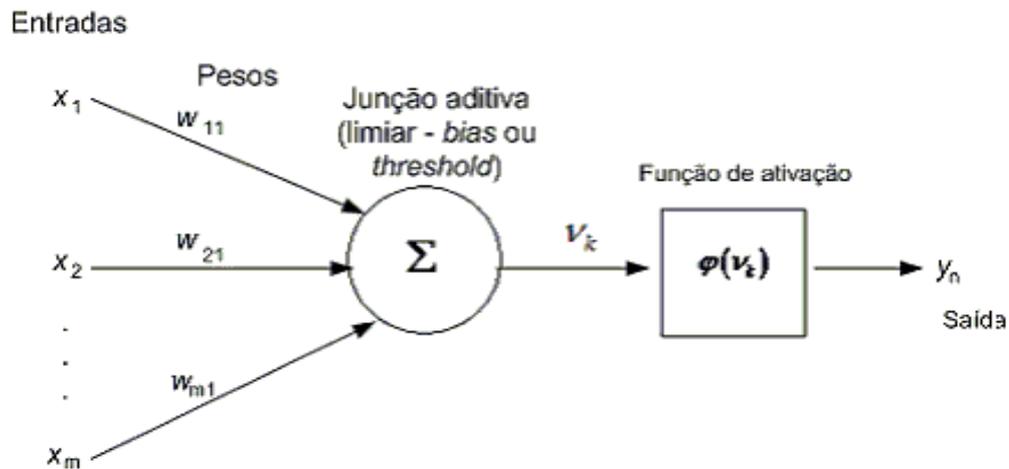
---

imagens, robótica, classificação de dados e previsão, atualmente, as RNA podem ser utilizadas para a solução de diversos problemas em diferentes áreas do conhecimento humano.

As RNA podem ser implementadas fisicamente e computacionalmente em uma estrutura de processamento, conhecida como rede, sendo composta por unidades interconectadas por neurônios artificiais, as quais apresentam um comportamento específico de entrada e saída. Trata-se um modelo conexionista, com grande poder na resolução de problemas complexos e não lineares (KARRER et.al., 2005).

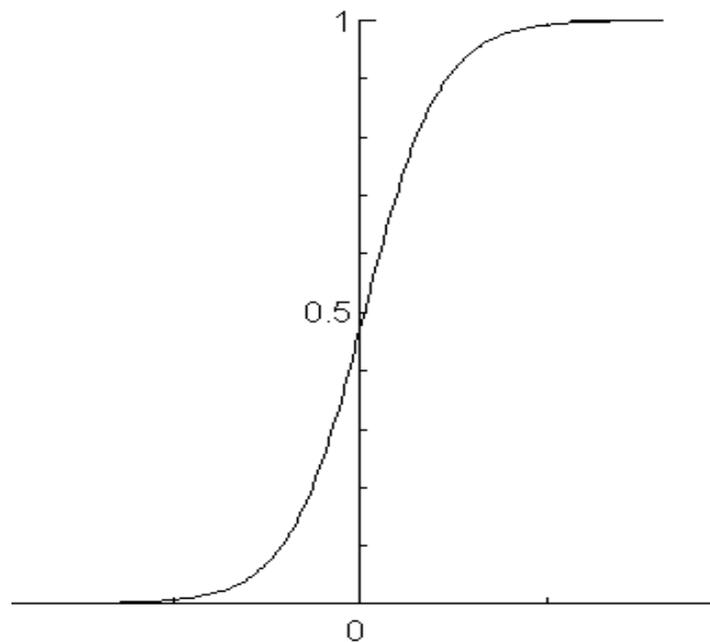
Em uma abordagem geral, a intenção em RNA é realizar um processamento de informações tendo como premissa uma organização neural similar a de um cérebro humano. Ou seja, uma estrutura capaz de aprender e tomar decisões baseadas na aprendizagem, onde, as RNA devem realizar o mesmo (RUSSELL, 2004).

O entendimento de uma rede pode ser realizado por sua unidade mais básica de processamento, conhecida como neurônio. Cada neurônio pode ser compreendido como sendo uma função que opera independentemente, recebendo um conjunto de sinais ( $X_n$ ), os quais são atenuados, multiplicando-se por diferentes pesos ( $W_n$ ) em cada conexão. A Figura 2, abaixo, apresenta um modelo geral de neurônio artificial, onde a soma dos valores que constituem as conexões de entrada ( $V_k$ ) é propagada para uma função de ativação, como uma resposta de saída, com um limiar de corte (threshold), a qual pondera a amplitude final ( $Y_n$ ) como um novo parâmetro de saída (HAYKIN, 1999).



**Figura 2** - Modelo de um neurônio artificial (HAYKIN, 1999).

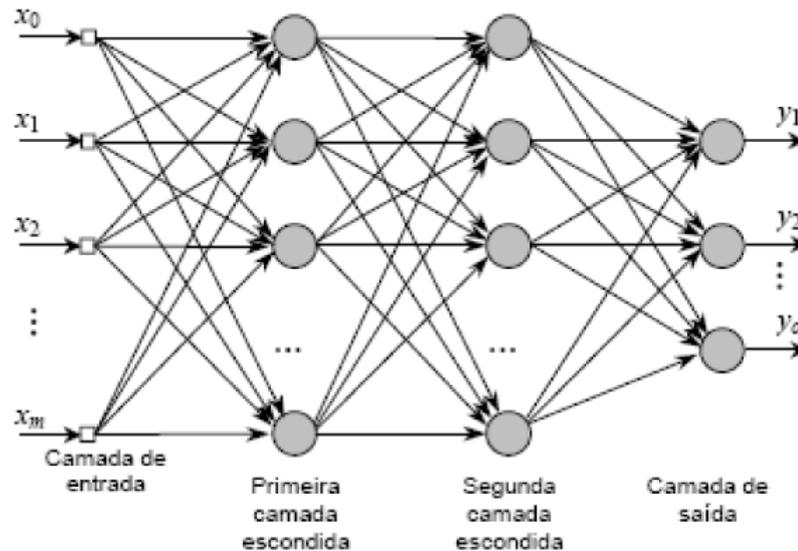
Existem várias funções de ativação utilizadas para descrever a resposta de um neurônio artificial. Destaca-se, no entanto, que um dos modelos que mais se aproxima da saída de um neurônio biológico pode ser matematicamente descrito pela função sigmoideal. Como apresentado na Figura 3, pode-se perceber que essa curva apresenta uma função monotônica crescente, contínua e com propriedades assintóticas e de suavidade (HAYKIN, 1999). Essas características fazem com que sejam gerados valores graduais e não lineares no intervalo de amplitude  $[0,1]$ , o que se torna importante no controle do aprendizado da rede na maioria dos modelos reais explorados (KOVACS, 2002).



**Figura 3** - Curva de ativação sigmodal (o autor, 2014).

Um modelo de RNA completo pode ser melhor compreendido utilizando-se um grafo orientado ( $\sim$ ), como apresentado na Figura 4, onde os neurônios artificiais são os nodos e, estes, são ligados por meio de conexões diretas, com respectivos pesos, entre o neurônio de saída e o neurônio de entrada (HAYKIN, 1999).

Ainda, pode-se dividir uma rede como sendo a composição de três camadas básicas: Entrada (input), que não possui neurônios, pois somente recebem os sinais ( $x_n$ ) a serem processados; Intermediária ou Oculta (*hidden*), onde torna-se possível a resolução de problemas devido às interconexões existentes; Saída (output), que é a própria saída da RNA, onde são apresentados os resultados ( $y_n$ ) do processamento solicitado (LETTNIN et.al., 2002). Cabe destacar que, quando uma rede é constituída por múltiplas camadas, esta é dita do tipo MLP (MultiLayer Perceptron).



**Figura 4** - Grafo esquemático das conexões dos neurônios de uma RNA (HAYKIN, 1999).

Pode-se distinguir pelo menos dois componentes que compõe uma RNA: conexões e elementos de processamento. A combinação desses dois elementos determinam o funcionamento de uma RNA.

De um modo geral, as redes artificiais se diferenciam pela sua arquitetura e pela forma como os pesos associados às conexões são ajustados. A arquitetura de uma rede neural restringe-se ao tipo de problema no qual ela poderá ser utilizada sendo, então, definida pelo número de camadas, pelo número de nós em cada camada, e pela maneira como é realizada a conexão entre os nós (HAYKIN, 1999).

A propriedade mais importante das redes neurais é a habilidade de aprender por intermédio de exemplos e fazer inferências sobre o que aprendeu e, com isso, melhorar gradativamente o seu desempenho. Isso é feito através de um processo iterativo de ajustes aplicado a seus pesos, conhecido como treinamento.

O aprendizado ocorre quando a rede neural converge, atingindo uma solução generalizada para uma classe de problemas. Então, denomina-se algoritmo de aprendizado um conjunto de regras bem definidas que buscam a solução de um determinado problema apresentado a partir de exemplos antecipadamente conhecidos. Existem muitos tipos de algoritmos de aprendizado, específicos para determinados modelos de redes neurais e, estes algoritmos diferem entre si, principalmente pelo modo como os pesos são modificados.

Haykin (1999), define aprendizagem como um processo pelo qual os parâmetros

---

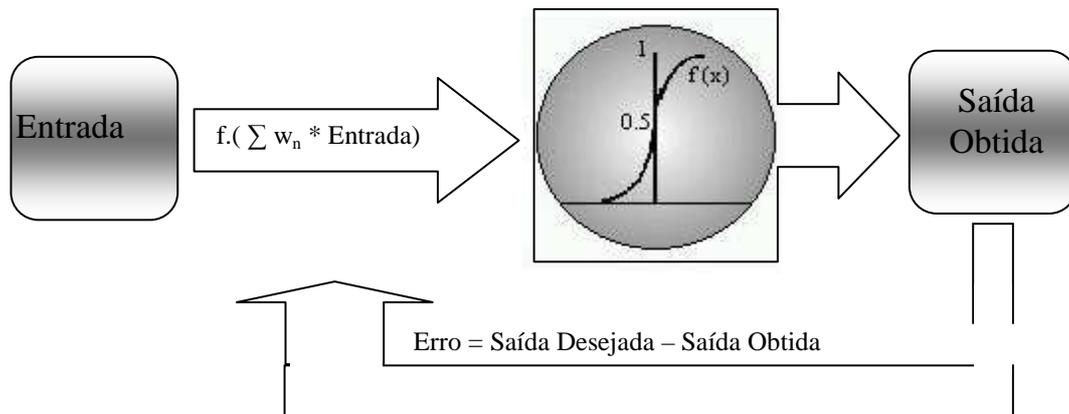
livres de uma RNA são adaptados por meio de um processo de estimulação do ambiente, no qual, a rede neural está inserida e, que, o tipo de aprendizagem é determinado de forma pela qual é efetuada a mudança nesses parâmetros.

Um dos algoritmos amplamente difundidos e comumente utilizados em meio acadêmico para o treinamento de redes é conhecido como Backpropagation. Esse algoritmo é baseado no aprendizado supervisionado por correção de erros, onde um padrão de entrada é apresentado, sendo a resposta de cada unidade (nó) propagada como uma nova entrada, para as unidades na camada seguinte, até a camada de saída, onde é obtida a resposta da rede.

Para o aprendizado supervisionado, em problemas de aproximação, classificação e predição, necessita-se de um conjunto de dados treinados, o qual, são compostos por pares de entrada ( $x$ ) e saída ( $yd$ ) e, caracterizados previamente por uma saída desejada ( $yd$ ) para um determinado valor de entrada ( $x$ ). O algoritmo para ajuste de pesos deve modificar a saída ( $y$ ), de forma que a diferença entre  $y$  e  $yd$ , diminua o erro a cada iteração, ocorrendo dessa forma o aprendizado (HAYKIN, 1999).

O treinamento realizado com o algoritmo Backpropagation segue um conjunto de regras bem definidas para a solução de um problema de aprendizado. Esse, pode ser considerado como um problema de atualizações dos pesos sinápticos de uma rede neural, para que esta possa aprender e adaptar-se, executando uma tarefa específica (HAYKIN, 1999). Isso ocorre utilizando uma rede de neurônios onde, o Backpropagation realiza uma retro propagação do erro da saída para as camadas anteriores, recebendo assim, esse nome. O erro é o resultado da comparação entre a saída desejada (pré-definida) e a saída real da rede. Com esta retro propagação, juntamente com uma função limiar de valores fracionários, possibilita-se a representação de funções não-lineares, permitindo o treinamento da função como um todo.

A Figura 5, a seguir, apresenta uma síntese para o esquema de aprendizado supervisionado, onde para toda entrada apresentada à rede, espera-se uma saída, e, considerando o fato que o valor dessa saída é conhecido durante a etapa de treinamento, pode-se avaliar a resposta obtida com o respectivo valor desejado. Dessa forma, durante esse processo, o erro entre a resposta atual e a desejada pode ser continuamente avaliado, em interações sucessivas conhecidas como épocas, realizando-se assim, os ajustes apropriados nos pesos e nos limiares das funções de ativação de cada conexão de modo a reduzir esta distância, até o momento que ocorra a convergência para um valor desejado.



**Figura 5** - Esquema do treinamento da Rede Neural Artificial (o autor, 2014).

Em aplicações práticas do algoritmo Backpropagation, o aprendizado só se torna possível utilizando apresentações repetidas de um grande número de amostras previamente selecionadas e discretizadas como parâmetros de treinamento à rede.

Ao final do processo, o objetivo principal do aprendizado em RNA é a obtenção de um modelo com boa capacidade de generalização, tendo como base um conjunto de valores ou dados, específicos à resolução de um problema (PURWANTO et.al., 2012). Ou seja, é a capacidade da RNA de apresentar respostas em relação a padrões desconhecidos ou que ainda não foram apresentados na etapa de treinamento.

A habilidade para avaliar novos valores inseridos à rede pode ser interpretada como um esquema de processamento capaz de armazenar conhecimento baseado em aprendizagem (experiência) e, com isso, torna-se possível disponibilizar este conhecimento para uma nova aplicação sugerida a ela (HAYKIN, 1999).

---

## 4 METODOLOGIA

A metodologia para este estudo foi dividida em etapas interdependentes com o objetivo de melhor elaborá-la e explicá-la.

Primeiramente, foi realizada uma seleção no banco de dados do Ambulatório de Risco Cardiometabólico, obtendo-se um total de 200 pacientes com SM (100 com DCV estabelecida e 100 sem DCV), onde, a partir desse número, foi realizado o cálculo amostral mínimo de indivíduos para o desenvolvimento do estudo.

Após, foram determinados e armazenados os parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos, criando-se um novo arquivo para o desenvolvimento do estudo com as seguintes variáveis: Idade, Sexo, IMC, Circunferência Abdominal (CA), Circunferência do Quadril (CQ), Relação C/Q, Nível de Atividade Física (NAF), PAS, Pressão Arterial Diastólica (PAD), HAS, DM, Glicemia de Jejum (GJ), Glicemia Controlada (GC), Colesterol Total (CT), LDL- colesterol, HDL- colesterol, TGL e uso de estatina.

Em adicional a isso, foram realizadas as avaliações plasmáticas para a citocina inflamatória IL-6 dos pacientes em estudo, no Laboratório de Biofísica da PUCRS, como parte complementar da elaboração dessa pesquisa.

Finalmente, considerando os parâmetros acima descritos, foram selecionados os critérios de maior relevância à DCV para a criação de dois modelos em RNA, relacionados à IL-6. Essas topologias foram levadas à análise computacional para definição de um modelo que melhor auxilie no diagnóstico de propensão à DCV nesses e em novos pacientes com SM.

### 4.1 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão Científica do HSL e Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS, conforme o projeto de pesquisa número 11/05731.

Os pacientes somente foram incluídos no estudo, após a leitura e assinatura do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido).

Todos os indivíduos selecionados foram claramente informados sobre os detalhes do projeto e concordaram com a proposta das avaliações sugeridas para a elaboração do estudo.

O projeto está de acordo com as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (Declaração de Helsinque).

## 4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal controlado composto por uma amostra histórica de pacientes com SM, com e sem DCV estabelecida, do banco de dados do Ambulatório de Risco Cardiometabólico no período de 03/2008 a 12/2011.

## 4.3 CÁLCULO AMOSTRAL

Para detectar uma diferença na IL-6 nos grupos segundo ausência e presença estabelecida de DCV, com magnitude  $\geq$  a 0,7 unidades de Desvio Padrão ( $E/S \geq$  a 0,70) em um nível de significância de 5% ( $\alpha = 0,05$ ) e com o poder estatístico de 0,90% ( $\beta = 0,10$ ) foi estimado que seriam necessários 45 pacientes por grupo, totalizando 90 pacientes. Os grupos foram comparados, utilizando-se um modelo de análise de covariância incluindo, além do fator principal, DCV, os seguintes fatores: idade, sexo, IMC (peso/altura<sup>2</sup>), CA e CQ, Relação C/Q, PAS, PAD, GJ, GC, CT, LDL-colesterol, HDL-colesterol, TGL, NAF, DM, uso de estatina e HAS.

Para melhor esclarecer, desse total estimado (45 com DCV e 45 sem DCV), em 10 sujeitos da amostra não foi possível a avaliação da IL-6, devido problemas ocorridos com o plasma armazenado pertencente a esses pacientes. Assim, foi possível a realização do estudo, com a utilização de parâmetros clínicos, bioquímicos e antropométricos de 80 pacientes com SM, sendo 40 pacientes com DCV e 40 sem DCV.

### 4.3.1 Critérios de Inclusão

Foram considerados inclusos no estudo, pacientes portadores de SM (critérios de classificação descritos nos procedimentos clínicos, abaixo) atendidos no Ambulatório de Risco Cardiometabólico do HSL/PUCRS, pertencentes ao banco de dados e que assinaram o TCLE.

#### 4.3.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes que não realizaram coleta de sangue para o banco de dados;
- Pacientes com doenças crônicas agudizadas, como neoplasias, hepatopatias crônicas, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca classe IV (segundo New York Heart Association);
- Pacientes sem parâmetros confirmatórios de DCV estabelecida.

#### 4.4 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E BIOQUÍMICOS

O estudo incluiu parâmetros clínicos e bioquímicos coletados no banco de dados pertencente a cada paciente com SM que manifestaram ou não DCV.

Para isso, foram necessários definir alguns critérios que estabelecessem a SM e a DCV, respectivamente.

A Síndrome Metabólica foi definida pelo critério do NCEP/ATPIII com a presença de pelo menos três dos seguintes critérios:

- Obesidade abdominal: cintura  $\geq 102$  cm em homens e  $\geq 88$  cm em mulheres;
- Hipertrigliceridemia:  $\geq$  ou = a 150 mg/dL;
- HDL colesterol baixo:  $< 40$  mg/dL em homens e  $< 50$  mg/dL em mulheres;
- Pressão Arterial elevada: PAS (sistólica)  $\geq 130$  mm/Hg e PAD (diastólica)  $\geq 85$  mm/Hg.

A DCV estabelecida foi definida como:

- História prévia de Infarto Agudo do Miocárdio, confirmada por Eletrocardiograma, Cintilografia Miocárdica ou Cineangiocoronariografia, realizados no Hospital São Lucas - PUC;
- Revascularização do miocárdio prévia;
- Revascularização por cateter (angioplastia com ou sem colocação de Stent).

A anamnese clínica, medidas antropométricos e os procedimentos de coleta de sangue para análise dos parâmetros bioquímicos foram obtidos no primeiro dia de consulta dos pacientes que também foram avaliados para o diagnóstico clínico de SM. Esses, estavam em jejum de 12 horas, e a amostra de sangue foi obtida para as seguintes dosagens: GJ, CT, HDL-colesterol, LDL-colesterol, TGL e IL-6.

---

Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório do Hospital São Lucas da PUCRS, segundo normas estabelecidas e com controle de qualidade.

#### 4.4.1 Perfil lipídico e Glicemia de Jejum

As variáveis como GJ e perfil lipídico (CT, HDL-colesterol, LDL- colesterol e TGL) foram medidas por meio do método Química seca, da Vitros 5.1 Chemistry, Johnson-Johnson®, a partir de amostra no soro desses pacientes, que se encontra armazenado a -70°C no Instituto de Pesquisa da PUCRS.

#### 4.4.2 Mensuração da Citocina Inflamatória Interleucina-6

A citocina inflamatória Interleucina-6, foi avaliada pelo método *Elisa (Millipore - Biomanufacturing and life Science Research – USA)* para uso em 96 amostras. Os valores de referência descritos pelo método para a população normal são de 3,12 a 12, 5 pg/mL.

#### 4.4.3 Diabetes Mellitus

Diagnóstico de DM foi definido como: glicose sanguínea em jejum  $\geq 126$  mg/dL ou 2 horas de glicose sanguínea após a ingestão de 75 gramas de glicose  $\geq 200$  mg/dL; ou hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ ; ou  $\geq$  glicose aleatória de 200 mg/dL com sintomas clássicos de hiperglicemia.

#### 4.4.4 Determinação da Pressão Arterial

Essa medida foi aferida por método oscilométrico, utilizando-se um monitor de pressão arterial automático da marca BIC, tipo Aneróide.

As mensurações foram realizadas, utilizando-se o manguito adequadamente ajustado ao membro superior não dominante do paciente e na posição sentada, após repouso de 5 minutos da chegada ao Ambulatório.

Foram realizadas duas medidas sequenciais da pressão arterial, com intervalos de 3 minutos entre as mensurações. Desses valores obtidos, optou-se por utilizar-se a

---

segunda mensuração para o estudo, pois esses já sugerem uma medida mais estável.

#### 4.4.5 Nível de Atividade Física

O NAF foi obtido pela informação dada pelos pacientes quanto à prática ou não de atividade regular (exercícios físicos). Foi considerado praticante aquele que possuía uma frequência mínima de 3 vezes semanais, com duração de no mínimo 30 minutos de atividade física regular. Essas informações servem de base para o banco de dados do ambulatório e as respostas previstas são: sedentarismo ou atividade física regular.

### 4.5 AVALIAÇÕES ANTROPOMÉTRICAS

#### 4.5.1 Índice de Massa Corporal

O peso e altura foram avaliados por balança de precisão e o valor desse índice foi calculado dividindo-se o peso (em kg) pela estatura elevada ao quadrado (em m<sup>2</sup>). A balança antropométrica utilizada para esse procedimento foi da marca Filizola (precisão de 0,1 Kg), calibrada pelo INMETRO e, a estatura foi aferida com o uso de um estadiômetro (precisão de 0,5 cm).

Durante a realização dos procedimentos, os pacientes estavam em jejum, vestindo roupas leves e não fizeram uso de calçados. Em adicional a isso, foi solicitada a retirada de qualquer objeto que apresentasse massa significativa ou que pudesse interferir nos resultados reais.

#### 4.5.2 Circunferência Abdominal e do Quadril e Relação C/Q

A obtenção das medidas de circunferência abdominal e do quadril foram realizadas na posição supina, após, expiração, mensuradas com o auxílio da fita métrica, graduada em centímetros. A circunferência abdominal foi determinada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca e a circunferência do quadril foi medida na maior circunferência posterior das nádegas. Assim, a relação cintura/quadril foi obtida a partir da divisão da circunferência abdominal pela circunferência do quadril.

Os valores foram considerados, para homens e mulheres, de acordo com os critérios da NCEP-ATP III.

#### 4.7 TOPOLOGIAS DAS REDES NEURAIS ARTIFICIAIS

Conforme descrito anteriormente, as RNA caracterizam-se pelo aprendizado que ocorre por meio de exemplos que, para um determinado conjunto de parâmetros conhecidos, o algoritmo de aprendizado deve ser responsável pela adaptação desses à rede, de maneira que, em um número finito de iterações do algoritmo, haja convergência para a generalização de um determinado problema.

Como uma rede neural só aprende a partir de dados, a escolha das variáveis que melhor represente a entrada torna-se de grande importância. Destaca-se, isso, pois embora a rede neural tenha condições de modelar problemas difíceis de especificar, é preciso que existam dados e observações suficientes e representativas para o conhecimento ser extraído e para que o aprendizado da RNA aconteça com sucesso.

A topologia final, referente a quantidade de neurônios na camada de entrada e de saída da rede é genericamente definida pelo problema a ser abordado. Normalmente, utiliza-se um neurônio para cada padrão desejado. Entretanto, a quantidade de neurônios nas camadas intermediárias são características do projeto. No entanto, deve-se destacar que aumentando-se a quantidade de neurônios na camada intermediária aumenta-se, também, a capacidade de mapeamento não-linear dessa rede. Dessa forma, a definição de uma arquitetura ideal para uma rede deve apresentar neurônios suficientes para se obter as representações necessárias do que o estudo se propõe e, ao mesmo tempo, ter um treinamento suficientemente rápido, chegando-se a um acerto desejável para o mesmo. Destaca-se ainda que, não existem regras claras para se definir quantas unidades devem existir nas camadas intermediárias ou quantas camadas ou dados devem existir nas conexões das unidades (KOVACS, 2002).

Para este estudo, foram escolhidos, utilizados e modelados como parâmetros no processo de aprendizado da rede neural, àqueles fatores que melhor determinam a propensão à DCV a partir dos estudos bibliográficos, utilizando-se dados reais pertencentes ao banco de dados e prontuários dos pacientes do Ambulatório de Risco Cardiometabólico do Hospital São Lucas da PUCRS. De forma a melhor analisar esses diferentes parâmetros e, visando otimizar a eficiência e avaliar seu possível grau de relevância, foram apresentadas duas propostas para o treinamento de RNA:

- a) utilizando-se todos os parâmetros relevantes à DCV (clínicos, bioquímicos e antropométricos);
- b) utilizando-se todos os parâmetros relevantes, exceto IL-6 ;

### **a) Utilizando todos os parâmetros relevantes à DCV**

A primeira proposta para o modelamento da rede neural foi realizada considerando o maior número de informações disponíveis e relevantes durante a elaboração deste estudo. Para isso, tomou-se como base os critérios utilizados pelo NCEP-ATPIII e referências bibliográficas relacionadas, onde cabe ressaltar, que, para evitar sobreposições de informações à rede, os parâmetros HAS e GC foram desconsiderados.

Dessa forma, para compor os vetores de entrada da rede neural, foram selecionados os critérios que identificam a SM nos pacientes em estudo, àqueles fatores que são considerados de elevado risco cardiovascular, a citocina inflamatória IL-6 e, ainda, o episódio ou não de DCV nesses pacientes, o qual sinaliza a propensão ou não à DCV. Assim, foram considerados como vetores de entrada da RNA os resultados das anamneses, exames, análises plasmáticas e medidas antropométricas obtidas e selecionadas de cada paciente ao longo de toda prospecção das informações. Esses dados são apresentados no Quadro 1, com os respectivos campos destinados a seus valores:

**Quadro 1 – Parâmetros utilizados para a entrada da RNA.**

Fatores de Risco para Doença Cardiovascular	Valores correspondentes
Idade	(valor numérico)
Sexo	0= Feminino 1= Masculino
Interleucina-6	(valor numérico)
Colesterol Total	(valor numérico)
HDL-Colesterol	(valor numérico)
LDL-Colesterol	(valor numérico)
Diabetes Mellitus	0= não 1= sim
NAF	0= Sedentarismo 1= Atividade Física regular
Triglicerídeos	(valor numérico)
Uso de estatina	0= não 1= sim
Glicemia de Jejum	(valor numérico)
Índice de Massa Corporal (Peso/Altura <sup>2</sup> )	(valor numérico)
Relação Cintura/Quadril	(Valor numérico)
Pressão Arterial Sistólica	(Valor numérico)
Pressão Arterial Diastólica	(Valor numérico)
Episódio de Doença Cardiovascular	0= Não 1= Sim

Utilizando os dados apresentados no quadro acima, implementou-se um arquivo contendo dezesseis (16) vetores de dados: quinze (15) parâmetros de entrada e, ainda, um (1) critério de saída. Como percebe-se nesse quadro, as informações estão distribuídas por valores quantitativos (numéricos), bem como, valores selecionáveis (sim ou não). Cabe ressaltar que, mesmo os valores selecionáveis foram representados por um valor numérico para que dessa forma, também haja, o reconhecimento quantitativo desses pela rede neural, ou seja, zero (0) identificando não, e um (1) identificando sim.

O arquivo final foi constituído de 80 linhas, onde cada linha representa os parâmetros de cada paciente. Dessa forma, os dados puderam ser processados por meio do endereçamento em matrizes de dados durante o processo de uso da rede neural.

## **b) Utilizando todos os parâmetros relevantes, exceto a IL-6**

Para o segundo modelo de estudo, buscou-se avaliar uma topologia de rede mais sintetizada, excluindo-se o parâmetro referente à IL-6. Esse modelo foi proposto com o objetivo de avaliar o grau de interdependência da IL-6, foco desse estudo, sem reduzir a eficácia a ser obtida no modelo anterior. Este segundo modelo de RNA foi estruturado, considerando-se apenas as informações já disponibilizadas no banco de dados do Ambulatório de Risco Cardiometabólico, sem que houvessem investimentos adicionais com kits de laboratório para realização de exames plasmáticos, neste caso o Elisa.

### 4.7.1 Treinamento e Validação das Redes Neurais Artificiais

Como adotado em meio acadêmico, e para fins de confiabilidade para as classificações a serem obtidas, para esta pesquisa foram utilizados critérios avaliativos de performance da RNA. Para isso, utilizou-se um método, denominado validação cruzada, o qual consiste em dividir os dados existentes em duas etapas do aprendizado: 80% para o treinamento, e 20% para validação.

Como descrito anteriormente, o total de informações coletadas foi pertencente a 80 indivíduos. Desta forma, para a etapa de treinamento, foram utilizados os dados de 64 indivíduos e, durante a etapa de validação, foram utilizados os 16 dados dos pacientes restantes. Respeitando a proporção estatística de metade dos pacientes com episódio de DCV e a outra metade sem episódio de doença, para cada etapa.

O critério de escolha para a melhor topologia foi realizada utilizando os dados dos 20% dos pacientes (16 indivíduos). A validação de uma topologia de rede, consiste em avaliar a saída gerada pela rede com a correspondente resposta esperada (conhecida), ou seja, a taxa de acerto. Para tanto, a métrica de performance foi realizada medindo-se o erro médio absoluto das respostas obtidas para parâmetros de pacientes considerados inéditos à rede. Assim, o objetivo foi determinar a topologia com menor erro.

O processo de treinamento e validação das topologias de rede foram realizadas com auxílio da ferramenta computacional MatLab versão 6.5, da Mathworks, com pacotes Neural Networks Toolbox, específicos para RNA MLP, e implementadas com o algoritmo do tipo Backpropagation. O MatLab é um software matemático, reconhecido em meio acadêmico e que permite a criação de diferentes tipos de redes e oferece liberdade para alterações dos parâmetros para diversas simulações.

---

Todas as configurações necessárias durante o processo de treinamento da RNA foram adotadas a partir de valores padrões da ferramenta adotada (MatLab). Os pesos das conexões entre os neurônios da RNA foram inicializadas aleatoriamente pelo próprio software. Especificamente, em se tratando do critério de parada para o aprendizado, o nível de convergência foi de 0,1 de erro, com um limite máximo de 100 épocas de iteração.

Um algoritmo especialmente elaborado para o MatLab foi criado para gerar diferentes configurações de redes, permitindo assim, analisar a influência das topologias escolhidas e analisar os possíveis resultados em cada simulação. Destaca-se ainda, que todas as informações utilizadas para execução desse algoritmo foram obtidas a partir de arquivos armazenados em disco, as quais foram carregadas em software sob forma de matrizes de dados em cada teste. Dessa forma, utilizou-se 2 arquivos específicos: um para treinamento e outro para validação. Os dados foram dispostos de forma que cada linha correspondesse aos parâmetros de cada paciente, e qualquer menção a identificação pessoal foi excluída.

De forma a aumentar o banco de dados para a etapa de treinamento da rede, foi utilizada a técnica de *Bootstrap*, como auxílio ao cálculo para aumentar o intervalo de confiança dos parâmetros. Trata-se de um artifício matemático comumente utilizado, quando outras técnicas não são aplicáveis, em particular, para casos em que o número de amostras é reduzido (AKAMINE, 2005; COSTA, 2005).

Utilizando-se esta técnica, aumentou-se o número de pacientes por meio de uma reamostragem (sorteio aleatório), onde, partindo-se do princípio de que os dados iniciais representam uma população, não houve alteração estatística. Para isso, foram geradas cópias dos parâmetros originais dos pacientes aleatoriamente, para que a média e a variância continuem representando a população.

Mantendo-se sempre o mesmo número de elementos nas camadas de entrada e de saída, ou seja, 15 nós na camada de entrada (representando os 15 parâmetros apresentados no Quadro 1 anterior), e 1 nó na camada de saída (representando o padrão de classificação), testou-se uma série de variações quanto ao número de elementos internos. Dessa forma, a escolha da topologia de rede, restringiu-se em determinar a quantidade de camadas ocultas, bem como o número de neurônios em cada camada. Todos os dados gerados em cada etapa do processo foram armazenados em disco rígido para posterior análise.

Inicialmente, partiu-se com uma configuração de apenas uma camada oculta, composta de 5 neurônios, onde aumentou-se gradativamente esse número de 5 em 5, até alcançar 100 neurônios. Utilizando-se esse mesmo critério, foram também testadas variações destas configurações, aumentando-se o número de camadas ocultas.

Finalmente, esta metodologia foi realizada objetivando-se encontrar a configuração para duas topologias de rede: uma utilizando-se todos os parâmetros relevantes à DCV, e outra, excluindo-se o parâmetro IL-6. Uma consequente comparação entre a performance dessas duas redes pode avaliar o grau de interdependência da IL-6 no estudo proposto.

---

## 5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas por contagens e percentuais. O estudo da normalidade dos dados ocorreu pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Os valores de IL-6, devido as suas fortes assimetrias, receberam transformação logarítmica antes da análise. Esses dados foram expressos por média geométrica e valor mínimo e máximo.

As comparações dos dados quantitativos entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste *t-Student*. Dados categóricos foram comparados pelo teste do *qui-quadrado de Pearson* ou exato de *Fisher*, quando necessário. Para ajuste de covariáveis nos valores de IL-6 utilizou-se a análise de covariância com procedimento de erro-padrão robusto. Para as variáveis assimétricas utilizou-se o teste de *Mann Whitney*.

Para a obtenção dos resultados, o nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 21.0.

Também, foi utilizada a técnica *Bootstrap* como auxílio no cálculo de aumento do intervalo de confiança dos parâmetros utilizados no estudo para a análise computacional em RNA.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 RESULTADOS CLÍNICOS, BIOQUÍMICOS E ANTROPOMÉTRICOS

Na Tabela 1, estão demonstradas as características dos indivíduos com SM que foram incluídos na análise do estudo, sendo 40 (50%) pacientes com presença estabelecida de DCV e 40 (50%) sem DCV. Dos pacientes incluídos prevaleceu o sexo feminino em ambos os grupos (Com evento: 55,0% (n=22) vs. Sem evento: 65,0% (n=26);  $p=0,494$ ). A média de idade no grupo sem DCV ( $60,6\pm 10,6$ ) foi mais elevada que entre aqueles com DCV estabelecida ( $58,8\pm 9,1$ ), no entanto, a diferença não se mostrou significativa ( $p=0,422$ ). Os dois grupos não diferem quanto a presença de DM (Com evento: 57,5% (n=23) vs. Sem evento: 40,0% (n=16);  $p=0,180$ ) e, quanto a presença de HAS (Com evento: 55,0% (n=22) vs. Sem evento: 47,5% (n=19);  $p=0,655$ ). Para a Atividade Física regular os valores foram iguais nos dois grupos, alcançando 7,5% (n=3) dos pacientes ( $P=0,999$ ). Verificou-se que nos pacientes com DCV o uso de estatinas foi significativamente maior, 82,5% quando comparado ao grupo sem DCV (27,5%) ( $p=0,001$ ).

**Tabela 1 - Distribuição absoluta e relativa quanto ao Sexo, presença de DM, HAS, uso de estatina e Atividade Física Regular; média, desvio padrão e amplitude para a Idade.**

Características	Síndrome Metabólica				p
	Com DCV (n=40)		Sem DCV (n=40)		
	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>					
1 Masculino, n <sup>o</sup> (%)	18	45,0	14	35,0	0,494€
2 Feminino, n <sup>o</sup> (%)	22	55,0	26	65,0	
<b>Idade (anos)</b>					
Média±DP (amplitude)	58,8±9,1 (40 – 78)		60,6±10,6 (36 – 78)		0,422¥
<b>Presença</b>					
Diabetes Mellitus, n <sup>o</sup> (%)	23	57,5	16	40,0	0,180€
Hipertensão, n <sup>o</sup> (%)	22	55,0	19	47,5	0,655€
<b>Uso de estatina, n<sup>o</sup> (%)</b>	<b>33</b>	<b>82,5</b>	<b>11</b>	<b>27,5</b>	<b>&lt;0,001€</b>
Atividade Física Regular, n <sup>o</sup> (%)	3	7,5	3	7,5	>0,999€

¥: Teste t-Student para grupos independentes; €: Teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade

Na Tabela 2, são demonstrados os valores referentes as medidas antropométricas e análises bioquímicas. Pode-se notar que pacientes com DCV apresentaram valores de PAD ( $84,8 \pm 14,25$  mmHg) e LDL-colesterol ( $107,33 \pm 46,82$  mg/dL) menores quando comparados ao grupo sem DCV.

**Tabela 2 - Média, desvio padrão e mediana para as medidas antropométricas (IMC, C/Q e Circunferência Abdominal) e variáveis bioquímicas.**

Variáveis	Síndrome Metabólica						p
	Com DCV (n=40)			Sem DCV (n=40)			
	Média	Desvio padrão	Mediana	Média	Desvio padrão	Mediana	
<b>Antropométricas</b>							
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	31,50	4,74	31,23	32,66	5,07	32,07	0,292¥
C/Q	1,01	0,08	1,01	0,98	0,10	0,99	0,219¥
CA (cm)	107,64	11,32	105,44	107,85	10,96	103,75	0,952¥
<b>Bioquímicas</b>							
PAS (mmHg)	147,78	24,87	145,00	155,05	27,91	150,00	0,222¥
<b>PAD (mmHg)</b>	<b>84,88</b>	<b>14,25</b>	<b>80,00</b>	<b>92,65</b>	<b>10,83</b>	<b>90,00</b>	<b>0,007¥</b>
GLJ (mg/dL)	146,03	76,57	129,00	140,63	71,08	112,50	0,745¥
GC $\leq$ 99,0mg/dL* n <sup>0</sup> (%)		28 (70,0%)			28 (70,0%)		>0,999
CT (mg/dL)	187,78	54,56	172,50	208,05	47,85	212,50	0,081¥
<b>LDL-colesterol (mg/dL)</b>	<b>107,33</b>	<b>46,82</b>	<b>97,00</b>	<b>129,30</b>	<b>39,49</b>	<b>127,00</b>	<b>0,026¥</b>
HDL-colesterol (mg/dL)	49,65	42,86	42,00	46,98	12,75	44,50	0,706¥
TGL (mg/dL)	202,55	138,23	146,50	212,05	99,92	197,50	0,118£

\*Resultado apresentado na forma n<sup>0</sup> (%); £: Teste de Mann Whitney; ¥: Teste t-Student para grupos independentes;

Na Tabela 3, verificamos que os pacientes com SM e DCV prévia apresentam níveis mais elevados da IL-6 ( $23,52 \pm 59,78$  pg/mL), quando comparados aos níveis desta citocina em pacientes sem DCV ( $10,39 \pm 3,50$  pg/mL) ( $p=0,039$ ).

**Tabela 3 - Média, desvio padrão, mediana e amplitude para os valores de IL-6.**

IL-6	Síndrome Metabólica		p£
	Com DCV (n=40)	Sem DCV (n=40)	
<b>Níveis/valores</b>			
Média±desvio padrão	23,52±59,78	10,39±3,50	
Mediana (1º-3º quartil)	9,80 (9,20-15,97)	9,40 (8,6-10,7)	<b>0,039£</b>
Amplitude	7,80 – 382,31	7,90 – 27,90	

£: Teste de Mann Whitney

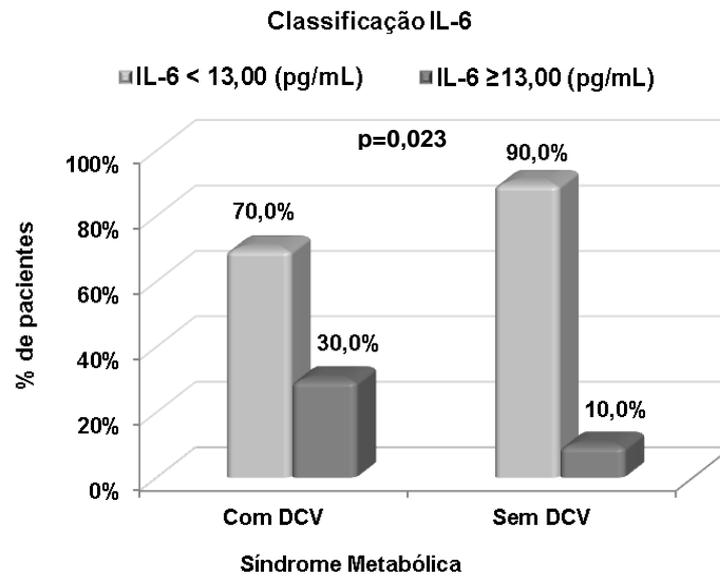
Na Tabela 4, estão representadas as diferenças encontradas entre os grupos para os níveis de IL-6 quando classificados pelo ponto de corte igual ou superior a 13 pg/mL.

**Tabela 4 - Média, desvio padrão e mediana para os valores de IL-6; IL-6 < 13pg/mL e IL-6 ≥ 13 pg/mL.**

IL-6	Síndrome Metabólica		p£
	Com DCV (n=40)	Sem DCV (n=40)	
<b>Níveis/valores</b>			
Média±desvio padrão	23,52±59,78	10,39±3,50	
Mediana (1º-3º quartil)	9,80 (9,20-15,97)	9,40 (8,6-10,7)	<b>0,039£</b>
Amplitude	7,80 – 382,31	7,90 – 27,90	
<b>Classificação</b>			<b>0,023€</b>
IL-6 < 13 (pg/mL)	28 (70,0%)	36 (90,0%)	
IL-6 ≥ 13 (pg/mL)	12 (30,0%)	4 (10,0%)	

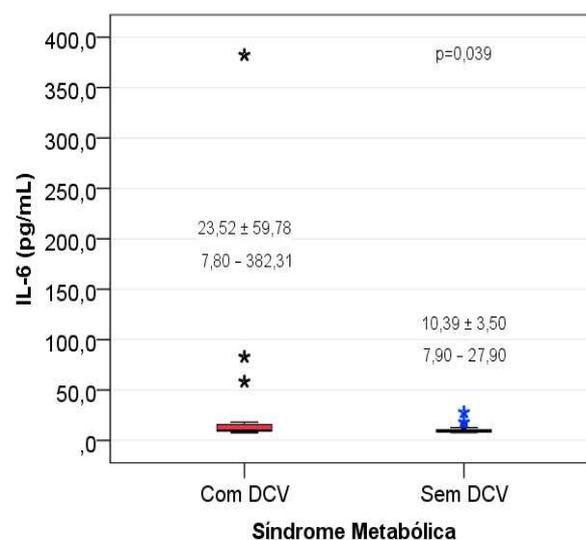
£: Teste de Mann Whitney; €: Teste Qui-quadrado de Pearson com correção de continuidade

Quando os níveis de IL-6 foram divididos pelo ponto de corte inferior a 13 pg/mL (IL-6<13 pg/mL) e iguais ou superiores a 13 pg/mL (IL-6 ≥ 13 pg/mL), foi realizada a análise de associação com os dois grupos investigados. De acordo com os resultados foi detectada associação estatística significativa (p=0,023) entre o grupo com DCV e níveis de IL ≥ 13 pg/mL. Os dados apontaram OR: 3,86 (IC 95%: 1,12 - 13,26) vezes maior no grupo com DCV para níveis de IL-6 ≥ 13 pg/mL, como mostra a Figura 6.



**Figura 6** – Gráfico de barras representando as proporções de pacientes com valores de IL-6 ≥ 13 pg/mL, odds ratio (OR: 3,86; IC95%: 13,26 para DCV), em pacientes com Síndrome Metabólica com e sem Doença Cardiovascular.

Na Figura 7, estão representados os valores de IL-6 em ambos os grupos de pacientes, com DCV e sem DCV. Uma análise mais detalhada da dispersão da IL-6 em ambos os grupos é demonstrada.



**Figura 7** - Gráfico Boxplot representando os valores de interleucina-6 destacando a média±desvio padrão e amplitude (mínimo – máximo) em pacientes com Síndrome Metabólica com e sem Doença Cardiovascular.

## 6.2 RESULTADOS DAS ANÁLISES COMPUTACIONAIS

Para a implementação das redes neurais foram considerados os parâmetros previamente selecionados e relevantes dos 80 pacientes em estudo.

Contudo, analisando os níveis de IL-6 apresentados na Figura 7 anterior, pode-se perceber casos onde as amostras extrapolaram a média representativa do grupo, não caracterizando-se como variâncias e, sim, exceções da dispersão. Considerando-se esse aspecto, os 4 casos em que a IL-6 mostrou-se fora dessa região representativa foram desconsideradas as avaliações obtidas. Assim, o número total de indivíduos utilizados para o aprendizado da rede reduziu-se para 76 pacientes.

Durante a etapa de treinamento, e para uma melhor análise dos resultados obtidos, foi considerada a performance apresentada pela RNA. A performance é um valor apresentado pela própria ferramenta MatLab durante cada época do treinamento, e informa o quanto a configuração MLP utilizada aproxima-se corretamente do modelo proposto. Quanto menor este valor, melhor a classificação.

Para os parâmetros de entrada propostos neste estudo, obteve-se a convergência da rede neural, o que demonstra coerência quanto a um modelo preditor.

Como sugerido anteriormente, visando otimizar a eficiência e avaliar o grau de importância da IL-6, foram considerados dois modelos de RNA para o aprendizado: com IL-6 e sem IL-6. Assim, os dados a serem avaliados, apresentam os resultados obtidos para as diferentes topologias de cada modelo.

A seguir são apresentados os resultados para as diferentes simulações realizadas durante a etapa de validação para cada topologia de rede utilizada. O Quadro 2, apresenta os dados para topologias utilizando apenas uma camada oculta. A primeira coluna representa o número de neurônios utilizados nessa camada, a segunda coluna representa o erro médio absoluto, utilizando-se todos os parâmetros relevantes, e a terceira coluna representa o erro médio absoluto excluindo-se o parâmetro da IL-6. Em destaque, são apresentados os valores com melhor taxa de acerto em cada modelo considerado.

**Quadro 2 - Dados para topologias utilizando apenas uma camada oculta (o autor, 2014).**

1ª camada oculta		
Nº neurônios	% de Erro para todos os parâmetros	% de Erro excluindo-se a IL-6
1	46,66	52,97
5	19,53	28,27
10	20,95	20,57
15	15,70	18,83
20	16,17	16,50
25	18,52	20,22
30	16,51	17,81
35	11,06	9,02
40	7,95	8,24
45	8,72	<b>8,19</b>
50	10,76	10,55
55	15,18	18,53
60	18,70	20,78
65	11,42	35,90
70	8,84	27,11
75	7,79	15,77
80	<b>2,41</b>	14,48
85	6,04	17,45
90	12,28	19,55
95	12,56	29,10
100	18,10	26,48
150	18,90	26,67

Considerando a mesma abordagem anterior, no Quadro 3 a seguir, são apresentados os dados para as topologias utilizando duas camadas ocultas. Este Quadro está dividido em 4 variações para a segunda camada oculta: para 5, 10, 20 e 30 neurônios. A primeira coluna representa o número de neurônios utilizados na primeira camada para cada variação. As colunas consecutivas representam o valor do erro médio absoluto ao utilizar-se todos os parâmetros relevantes, excluindo-se o parâmetro IL-6. Em destaque, também são apresentados os valores com melhor taxa de acerto em cada modelo considerado.

**Quadro 3 - Dados para as topologias, utilizando duas camadas ocultas.**

Nº de neurônios na 2ª Camada	1ª Camada Oculta							
	5 neurônios		10 neurônios		20 neurônios		30 neurônios	
	% de Erro para todos os parâmetros	% de Erro sem IL-6	% de Erro para todos os parâmetros	% de Erro sem IL-6	% de Erro para todos os parâmetros	% de Erro sem IL-6	% de Erro para todos os parâmetros	% de Erro sem IL-6
5	47,66	41,17	31,91	13,48	32,82	35,54	20,14	18,09
10	39,88	21,49	8,84	16,18	21,42	24,34	25,51	<b>14,77</b>
20	40,72	32,16	10,74	<b>11,18</b>	29,46	22,85	16,75	17,90
30	24,02	22,53	<b>4,92</b>	19,86	16,83	14,24	15,96	22,19
40	<b>5,12</b>	16,65	6,49	32,89	<b>6,20</b>	14,01	<b>9,40</b>	27,98
50	9,65	<b>12,93</b>	14,37	21,67	7,26	<b>11,95</b>	12,88	35,77
60	16,97	41,83	14,58	16,94	14,74	12,03	20,01	34,71
70	16,12	50,03	13,22	16,24	15,46	12,98	31,43	31,88
80	14,43	43,60	11,44	15,88	17,45	17,54	25,12	30,66
90	15,01	32,78	14,55	18,28	16,34	22,07	33,27	38,89
100	15,08	43,79	16,26	26,34	16,32	22,77	34,21	35,12

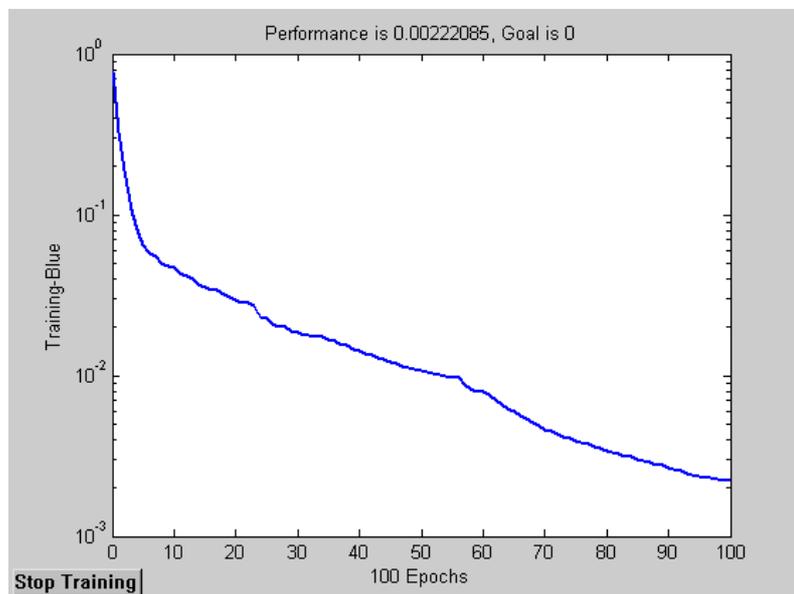
Destaca-se que, para melhor representatividade das configurações analisadas, cada valor apresentado referem-se à média de 3 treinamentos e validações consecutivas em cada topologia. O tempo total investido para realizar o aprendizado nas diferentes topologias foi de aproximadamente 78 horas.

Algumas topologias adicionais, utilizando-se camadas com configurações superiores a 40 neurônios, ou ainda, mais de 3 camadas ocultas, também foram exploradas. Contudo, devido à crescente complexidade de cálculo envolvida e o elevado esforço computacional exigido durante o processo de aprendizagem, (superiores à 3 horas), tornou-se impraticável analisar todas as combinações possíveis. Para esses casos, o erro médio absoluto, mostrou-se sempre superior à 27%, não apresentando topologias com resultados relevantes para serem consideradas em uma classificação.

Como pode-se verificar, nos dados anteriormente apresentados, a topologia de rede MLP com melhor resultado de classificação foi obtida para o primeiro modelo analisado, considerando todos os parâmetros relevantes do estudo, ou seja, com IL-6. Essa topologia apresentou um erro médio absoluto de 2,41% e uma configuração com 1

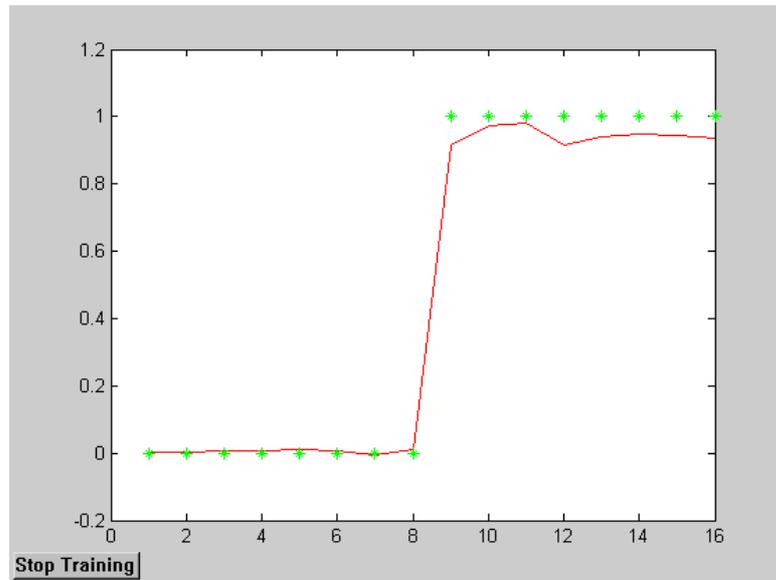
camada oculta e 80 neurônios internos. Em adicional a isso, todas topologias de rede com configurações iguais ou maiores a 2 camadas ocultas, apresentaram percentuais de erro superiores às configurações com apenas 1 camada oculta.

Na Figura 8 a seguir, é apresentado o gráfico referente à performance da rede neural, durante a etapa de treinamento no software MatLab, para os 80% dos dados. Observa-se que para essa quantidade de informação, foram realizadas 100 épocas de iteração, obtendo-se uma performance final de 0.00222. Destaca-se que, apesar desse valor ser significativamente pequeno, o resultado padronizado em software (Goal) para a convergência é estipulado como zero.



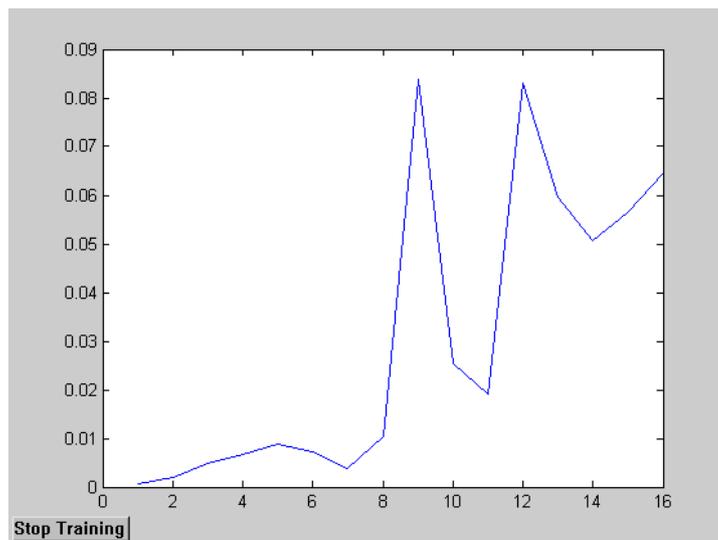
**Figura 8** - Convergência obtida para o treinamento da melhor topologia de Rede Neural Artificial, utilizando-se os 80% de dados dos pacientes (o autor, 2014).

A Figura 9, apresenta os resultados obtidos durante a etapa de validação, referentes à predição realizada com os 20% dos dados dos pacientes. Os pontos em verde representam os valores corretos quanto à propensão à DCV, enquanto que a curva em vermelho representa os valores estimados (previstos) pela rede durante o processo. Destaca-se que esses resultados referem-se a parâmetros de entrada inéditos à rede, sendo considerados totalmente desconhecidos, uma vez que não foram utilizados durante a etapa de treinamento.



**Figura 9** - Resultado referente à validação da rede: os pontos em verde representam os valores corretos e a curva em vermelho a predição da rede (o autor, 2014).

Uma análise mais criteriosa, quanto à sensibilidade de classificação, pode ser realizada, considerando-se a diferença no erro de predição. A curva de erro para a resposta de predição, valor conhecido menos o obtido, considerando o conjunto de parâmetros da validação é apresentada a seguir, na Figura 10.



**Figura 10** - Curva de erro obtida na validação da Rede Neural Artificial: valor conhecido menos o estimado (o autor, 2014).

---

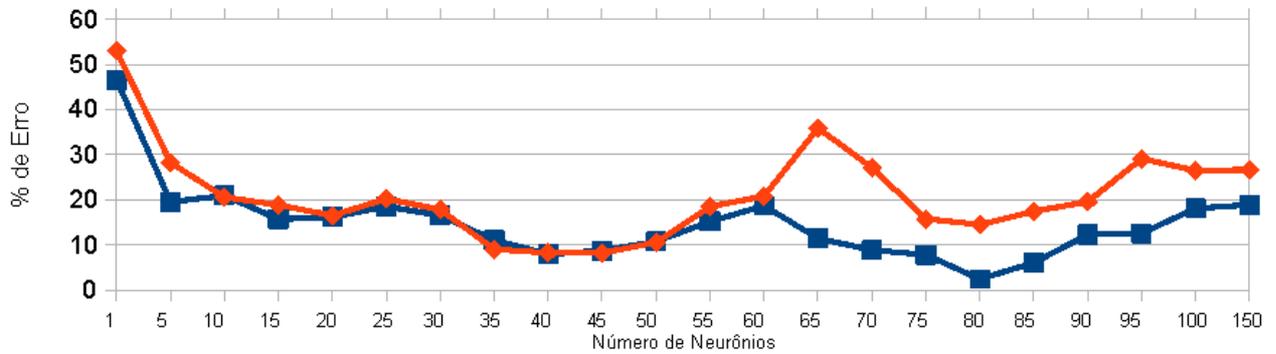
Analisando-se este gráfico, observa-se que o maior erro gerado durante a etapa de validação foi de 0,085, onde destaca-se, esta ocorrência se deu para a identificação positiva da DCV. Com isso, considerando-se a magnitude máxima de resposta para a saída da rede (variância), pode-se verificar que a sensibilidade ao diagnóstico apresenta distorções máximas de 8,5%, o que pode ser considerado aceitável, em relação às magnitudes envolvidas na classificação. Ainda, apesar desse erro referente à resposta, a classificação final pode ser facilmente identificada pela tendência binária da saída (1 para propenso ou, 0 para não propenso), como observado no gráfico da Figura 9.

### 6.2.1 Resultados relacionados à IL-6 e DCV

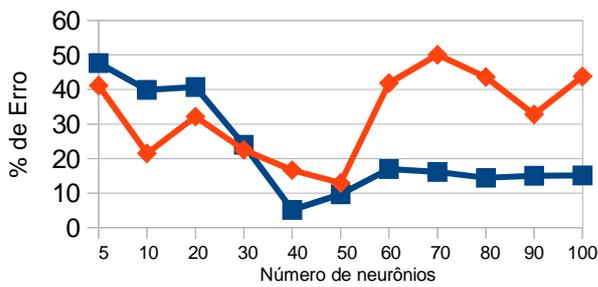
De forma a analisar a contribuição do parâmetro IL-6 neste estudo, foram comparadas as diferentes performances de aprendizado considerando os dois modelos propostos anteriormente: com IL-6 e sem a IL-6. Para isso, uma comparação entre os percentuais de erro na classificação entre esses dois modelos pode avaliar o grau de importância da IL-6 no aprendizado nas diferentes topologias.

A Figura 11, apresenta cinco (5) gráficos de performance (desempenho) para a validação das topologias de rede, obtidos dos Quadros 2 e 3 demonstrados anteriormente. O gráfico a) representa a melhor configuração, com apenas 1 camada oculta. Os gráficos b), c), d) e e) representam topologias onde a segunda camada é de 5, 10, 20 e 30 neurônios, respectivamente. As linhas em azul representam a taxa de erro, considerando-se todos os parâmetros coletados; enquanto as linhas em vermelho representam a taxa de erro, excluindo-se o parâmetro da IL-6 durante o treinamento.

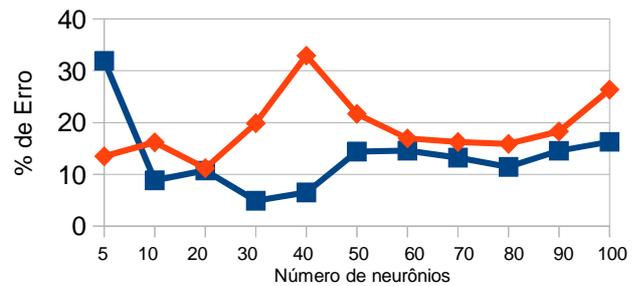
a) validação para 1 camada oculta



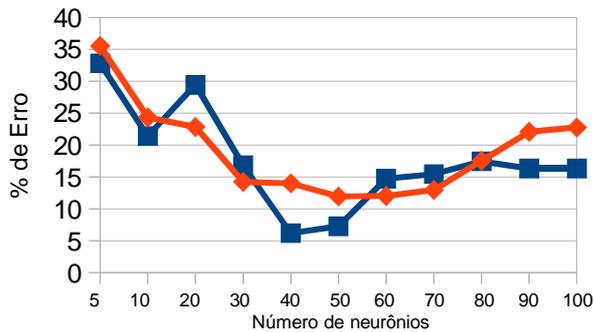
b) Validação para 5 Neurônios na 2ª camada



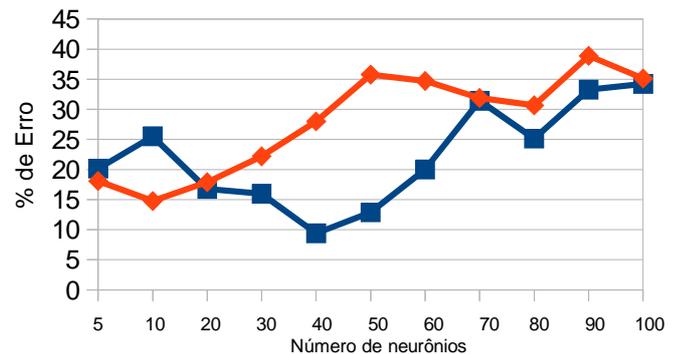
c) Validação para 10 Neurônios na 2ª camada



d) Validação para 20 Neurônios na 2ª camada



e) Validação para 30 Neurônios na 2ª camada



**Figura 11** - Os Gráficos demonstram o desempenho (performance) para a validação das topologias de rede: a) representa a melhor configuração, com apenas 1 camada oculta e b), c), d) e e) representam topologias onde a segunda camada é de 5, 10, 20 e 30 neurônios (o autor, 2014).

Como pode-se observar nos gráficos apresentados, de modo geral, as curvas em azul, que utilizam IL-6, apresentam taxas de erro menores que as curvas em vermelho, onde foi excluída a informação da IL-6. Poucos são os intervalos onde ocorre um aumento da taxa do erro pela curva que considera a IL-6. Dessa forma, evidencia-se que o parâmetro referente a IL-6 é um facilitador na predição a propensão de DCV.

## 7 DISCUSSÃO

A SM é definida como um distúrbio metabólico caracterizada por fatores que aumentam a predisposição e o risco para o desenvolvimento de DCV (ESPINOLA-KLEIN et.al., 2011).

Enfatizando a importância dos cuidados preventivos, Bayturan et.al. (2010), em uma revisão sistemática com 3459 indivíduos, com e sem SM, foi comparada a relação entre as características clínicas e progressão da placa aterosclerótica entre os grupos. Esses, foram monitorados pela ultrassonografia intravascular, durante 7 ensaios clínicos. O resultado encontrado foi que mais da metade dos Indivíduos (57,8%) eram portadores de Síndrome Metabólica, idade média de (57,3 ± 9,2) anos, sendo 32,3% do sexo feminino. O grupo portador de SM, mostrou-se altamente prevalente e associado a maior progressão de aterosclerose coronária do que o grupo sem SM.

Estudo de Lakka et.al. (2002), demonstrou que a SM está associada a maior liberação de citocinas inflamatórias como a IL-6 pelo tecido adiposo, aumentando a prevalência de DCV nesses indivíduos, sendo esta combinação de alto risco, aumentado em 2,5 vezes a mortalidade desse grupo na população mundial.

A IL-6, parece desempenhar um papel importante na patogênese da DCV. Quantidades elevadas desse marcador inflamatório foram encontrados em humanos com placas ateroscleróticas e estão correlacionados com aumento da mortalidade, como na angina instável, disfunção ventricular esquerda, propensão ao diabetes e suas complicações, hipertensão, obesidade e vários tipos de câncer (FISMAN et.al, 2010).

Como demonstrado em nosso estudo, níveis séricos da citocina inflamatória IL-6 mostraram-se elevados em quase quatro vezes mais em pacientes com DCV estabelecida em relação ao grupo sem DCV, reforçando a associação existente entre o marcador inflamatório IL-6, a SM e os demais fatores de risco tradicionais à DCV, indicando que esses indivíduos podem estar mais suscetíveis a novos eventos cardiovasculares como, o IAM e o AVC (REXRODE et.al., 1998), especificamente.

Matsubara et.al. (2012), avaliou os efeitos da pitavastatina na reação inflamatória, estresse oxidativo e nos níveis plasmáticos da proteína C-reativa em pacientes com SM hipercolesterolêmicos. O estudo foi realizado em sete hospitais no Japão. A pitavastatina foi administrada em 103 pacientes com hipercolesterolemia, 69 com SM e 34 sem SM, durante 12 semanas. As amostras de sangue foram coletadas em jejum, no início do

tratamento e, após, 12 semanas. Nos pacientes com SM, foram demonstrados valores significativamente mais elevados quanto a sensibilidade à proteína C-reativa e para os valores de HDL-colesterol ( $p=0,001$ ). Quanto a eficácia do tratamento, os níveis da proteína C-reativa foram significativamente menores em pacientes com SM. E, quando os pacientes com SM foram divididos em dois subgrupos de acordo com as variações percentuais para o HDL-colesterol, foram observados aumentos significativos ( $p = 0,009$ ). Doze semanas de administração de pitavastatina, além dos efeitos anti-hiperlipidêmicos, demonstrou eficácia terapêutica anti-aterosclerótica em pacientes hipercolesterolêmicos com SM.

No estudo de Matsushima et.al. (2012), foi demonstrado o efeito benéfico do tratamento com pravastatina nas DCV em indivíduos japoneses com hipercolesterolemia moderada. Participaram do estudo 2636 indivíduos com SM e 5196 sem SM. Houve redução significativa do risco de DAC em pacientes com SM ( $p=0,029$ ) e redução de 36% de pacientes com risco de DCV ( $p=0,001$ ). Por meio dos resultados obtidos, a administração de pravastatina forneceu efeitos benéficos significativos na prevenção de DCV em pacientes com SM sem DCV prévia.

Agregado a isto, também foi demonstrado em nosso estudo que, o uso de estatina pela maior parte dos pacientes com SM e DCV estabelecida (82,5%), possibilitou maior redução do LDL-colesterol (107,33 mg/dL) quando comparado ao grupo de pacientes com SM e sem DCV (129,30 mg/dL). Esse efeito benéfico demonstra a eficácia terapêutica da estatina. Contudo, mesmo nos pacientes em que se observou maior redução do LDL-colesterol, os níveis de IL-6 sempre permaneceram significativamente mais elevados (23,52 pg/mL X 10,39 pg/mL;  $p= 0,036$ ), respectivamente, em pacientes com DCV e sem DCV. Isto nos remete a entender que, nesses pacientes com DCV o processo inflamatório encontra-se ainda muito expressivo, demonstrando maior suscetibilidade da ocorrência de novos eventos cardiovasculares nessa população.

Gomes et.al. (2009) e Kaur (2014), demonstraram em seus estudos que os marcadores inflamatórios parecem estar bem estabelecidos quando relacionados ao desenvolvimento da doença aterosclerótica e são úteis na predição do elevado risco cardiovascular. Esses mesmos mecanismos que promovem disfunção e/ou lesão endotelial, desencadeiam o processo inflamatório e a liberação de inúmeras proteínas capazes de desencadear o evento lesivo quando presentes no plasma.

A outra etapa do nosso estudo consistiu em elaborar um recurso tecnológico que utilizasse os tradicionais fatores de risco à DCV, os critérios que definem a SM e a

---

incorporação da IL-6, como um novo marcador de risco cardiovascular. Assim, pretendeu-se analisar a contribuição do parâmetro IL-6 no auxílio à identificação da propensão à DCV e comparar as diferentes performances de aprendizado considerando as duas propostas, com e sem a IL-6, nos modelos testados.

Estudo de Purwanto et.al. (2012), utilizou diferentes modelos computacionais baseados em redes bayesianas, MLP, Radial Basis Function (RBF) e regressão logística. Esses métodos foram utilizados para prever a detecção precoce de risco de ocorrência de um evento cardiovascular utilizando onze (11) fatores de risco cardiovasculares; Idade, sexo, IMC, PAD e PAS, fumo, GJ, CT, TGL, LDL e HDL-colesterol. Os dados utilizados eram de 929 indivíduos, 626 homens e 303 mulheres com episódio de ataque cardíaco. Os modelos foram combinados e testados e entre os modelos computacionais utilizados, o modelo MLP obteve o resultado mais preciso na detecção precoce de risco e ocorrência de um evento cardiovascular.

Outro estudo de Atkov et.al. (2012), desenvolveu uma RNA baseada em um modelo diagnóstico para DAC, utilizando fatores genéticos e tradicionais devido a complexidade da doença. Um banco de dados foi elaborado para o desenvolvimento da RNA, incluindo dados clínicos, laboratoriais, funcionais, genéticos e angiografia coronária. 487 indivíduos foram selecionados, 327 com DAC, causada por aterosclerose e 160 sem DAC. Alterando os tipos de RNA e o número de fatores de risco na entrada da rede, foram criados modelos que demonstraram aprendizados de 64 a 99,4% de precisão de acerto, sendo que a melhor precisão, tanto para o modelo que incluiu fatores de risco genéticos ou não, foi obtida com uma topologia de RNA MLP, com duas camadas intermediárias.

Em nosso estudo, os 15 critérios escolhidos como parâmetros de entrada para as RNA (idade, sexo, IL-6, CT, HDL-colesterol, LDL-colesterol, DM, NAF, TGL, uso de estatina, GJ, IMC, Relação C/Q, PAS, PAD, episódio de DCV) foram significativos para obter a convergência em todas as topologias testadas, mesmo nas mais simples. Ainda, considerando um refinamento disso, obteve-se taxas de erro muito baixas na identificação quanto a propensão à doença. Dessa forma, as redes mostraram-se eficientes e constituem-se de um instrumento adicional para a exploração de dados e podem ser consideradas eficazes no processamento de informações que necessitem de abordagens complexas como esta.

Nossos resultados também apontaram que uma RNA MLP treinada e validada pode ser utilizada no auxílio ao reconhecimento da inter-relação dos fatores de risco, podendo ser utilizada na estratificação de risco para DCV em pacientes com SM.

Nota-se, porém, que os métodos baseados em RNA constituem-se de instrumentos complementares na exploração de dados e apresentam uma limitação intrínseca importante do ponto de vista de sua modelagem. As RNA parecem ser incapazes de apontar explicitamente o fator de risco ou o modelo biológico que gerou as relações entre as variáveis de entrada e de saída, ou de explicar a relação de causa e efeito da doença estudada. Essas modelagens por redes neurais não levam em consideração detalhes sobre a estrutura funcional física ou biológica do sistema considerado, nem mesmo têm poder para fazer qualquer interferência dessa natureza, como exemplo, em aspectos relacionados ao cotidiano e aos hábitos de vida do indivíduo questionado. Em suma, não é possível fazer interferências sobre a estrutura funcional ou causal a partir da modelagem por RNA mas, é possível por meio da resposta obtida, a orientação com os cuidados clínicos e farmacológicos aos pacientes sobre àqueles fatores que implicam no desenvolvimento de DCV.

Além da análise dos fatores cardiovasculares tradicionais para DCV, buscou-se examinar a potencial contribuição e importância da IL-6 nos modelos em RNA propostos.

A partir dos dois modelos sugeridos e, após vários testes para encontrar a melhor performance com menor percentual de erro, foi demonstrada uma topologia de rede MLP com o melhor resultado de classificação, que foi obtida no primeiro modelo analisado, considerando todos os parâmetros relevantes à DCV para o aprendizado da rede neural.

Em uma análise geral da Figura 11, nos gráficos apresentados, os intervalos com a curva em azul apresentam erro maior em relação a curva em vermelho e, ocorrem geralmente no início do gráfico. Para estes intervalos apresenta-se menor quantidade de neurônios na primeira camada oculta. A interpretação para isto, pode ser de uma topologia de rede muito pequena, ou seja, com poucos dados apresentados à entrada, não sendo suficientes para o modelamento adequado do problema.

Destaca-se ainda que, as curvas, de modo geral, apresentaram padrões de resposta coligadas. Apesar de existir um degrau na diferença das respostas obtidas, ambas as curvas acompanham uma mesma tendência, como melhor evidenciado no Figura 11 a). Isto nos permite dizer que ambas as redes podem prever a propensão à doença, no entanto, utilizando-se a IL-6 o percentual de erro é sempre menor.

Em um primeiro momento, torna-se particularmente interessante considerarmos que mesmo com uma margem de erro um pouco maior, é possível por meio de RNA avaliarmos de forma preliminar a possível propensão à DCV sem a utilização do parâmetro IL-6, o que pode agilizar e facilitar a identificação de pacientes de risco sem

necessitar de exames laboratoriais mais complexos.

No entanto, o uso do marcador inflamatório IL-6 no auxílio à propensão a DCV demonstra ser um importante parâmetro preditivo. Como pode-se analisar os dados obtidos pela Tabela 6 onde foram obtidos os melhores resultados à topologia de rede, sem o uso da IL-6, obteve-se uma taxa de erro de 8,19%, enquanto utilizando-se a IL-6, obteve-se 2,41% nessa mesma taxa. Isso significa uma redução de 1/3 no erro, apenas ao considerarmos esse parâmetro no diagnóstico. Isso demonstra a direta relação com o estudo da SM e a significativa importância da IL-6 como parâmetro preditivo à DCV.

Destaca-se, ainda, que o primeiro modelo possui um maior número de informações sobre o paciente, o que o torna mais completo e robusto, porém, o seu uso como um primeiro auxílio ao diagnóstico de DCV exige o preenchimento de todos os parâmetros solicitados, sendo necessárias, análises laboratoriais e exames complementares para compor a avaliação proposta pelo software.

Entre os fatores limitantes, pode-se salientar a dificuldade encontrada nas análises da amostra do estudo que, por problemas técnicos, teve-se perdas semelhantes (5 pacientes) em cada grupo, no entanto, foram possíveis as demais análises e verificou-se diferença entre os grupos estudados. Não houve condições para a avaliação de outras citocinas inflamatórias, que poderiam enriquecer o trabalho e melhor caracterizar o processo inflamatório, porém, poderá ser desenvolvido no futuro.

Os algoritmos de treinamento de RNA, demonstram ser bastante robustos como um modelo matemático, mas, durante a análise de dados e processo de interferência estatística, dois aspectos podem ser salientados: um deles seria quanto a escolha dos parâmetros relevantes na implementação do questionário e, o outro, quanto ao adequado valor a esse parâmetro a ser utilizado pela rede. Esses devem ser cuidadosamente identificados, visto que a inclusão de variáveis não relevantes ao problema podem prejudicar o desempenho da rede neural, ou ainda lesar o processo de classificação, levando a um déficit de aprendizado e, conseqüentemente, a uma escolha errônea à propensão em futuros pacientes.

Nosso estudo alcançou o objetivo proposto como uma ferramenta de auxílio ao diagnóstico clínico para o reconhecimento da propensão de doenças cardiovasculares em pacientes com SM. Obteve-se resultados animadores, onde a melhor configuração da rede convergiu, obtendo com uma taxa de erro na ordem de 3%, podendo assim, ser utilizada no auxílio ao reconhecimento e identificação do risco cardiovascular.

Considerando-se, portanto, os resultados obtidos entre os dois modelos apresentados, pode-se perceber que o modelo com o parâmetro IL-6 melhor auxilia na identificação de risco e propensão à DCV e, sua melhor performance, foi obtida com uma RNA do tipo MLP com uma camada intermediária e 80 neurônios artificiais em sua constituição.

O modelo neural, aqui proposto, pode se tornar um recurso inovador e auxiliar na identificação do risco cardiovascular em pacientes com SM.

Estudos adicionais são necessários para validar esse recurso, em que se utiliza um biomarcador (IL-6) e fatores de risco à DCV em pacientes com SM.

## **8 TRABALHOS FUTUROS**

Como trabalhos futuros, sugere-se o uso dos valores internos (pesos, limiares), obtidos pela ferramenta MatLab neste estudo, para a implementação de um Software aplicativo específico. Esse software seria similar aos Sistemas Especialistas implementados aos estudos de Framingham, contudo, teriam um foco com especificidade local, atendendo casos clínicos reais de nossa comunidade. Ainda, por meio desse mesmo software, poderiam ser realizados estudos clínicos à nível nacional, onde os mesmos parâmetros de entrada poderiam ser comparados, considerando as variabilidades regionais.

## 9 CONCLUSÕES

Pacientes com SM e com DCV estabelecida, apresentaram níveis séricos da citocina inflamatória IL-6 mais elevados, que se associam ao processo inflamatório persistente e maior risco de DCV.

As RNA mostraram-se um instrumento complementar no auxílio ao diagnóstico, potencialmente úteis para situações que demonstram complexidade de identificação do risco de eventos cardiovasculares em pacientes com SM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Akamine A. Explorando alternativas para construção de modelos neurais de interação espacial [dissertação]. São Paulo(SP): Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos; 2005.
- 2- Atkov OU, Gorokhova SG, Sboev AG, Generozov EV, Maraseyeva EV, Moroshkina SY, Cherniy NN. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including genetic polymorphisms and clinical parameters. *J Cardiol.* 2012;59(2):190-4.
- 3- Azuaje F, Devaux Y, Wagner D. Computational biology for cardiovascular biomarker Discovery. *Brief Bioinform* 2009;10:367-77.
- 4- Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, Kapadia S, Nissen SE, Nicholls SJ. The metabolic Syndrome, Its Component Risk Factors, and Progression of Coronary Atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170 (5):478-484.
- 5- Costa JCG. Investigação de técnicas de simulação na modelagem de Rede Neural Artificial aplicada a transplante renal [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro, Engenharia Biomédica; 2005.
- 6- Barzilay J, Freedland E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol* 2003;52:85-94.
- 7- Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med.* 2002;252:283-94.
- 8- Canestraro J, Dias JS, Malucelli A, Shmeil MAH. Sistema de Apoio à Decisão para Infarto Agudo do Miocárdio. In: Anais do X Congresso Brasileiro de Informática em Saúde, Florianópolis (SC); 2006.
- 9- Celoria BMJ. Associação entre variantes do gene da adiponectina (ADIPOQ): -11391 G/A, -11377 C/G, + 45T/G e I164T e os níveis circulantes de adiponectina de alto peso molecular e fatores de risco cardiometabólico [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas; 2013.
- 10-Coelho CF, Burini RC. Atividade Física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Rev Nutr.* 2009;22(6):937-46.
- 11-Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2007; 99(Suppl):15B-26.
- 12-Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:223-33.
- 13-Delbin MA, Antunes E, Zanesco A. Papel do exercício físico na isquemia/reperfusão pulmonar e resposta inflamatória. *Rev Bras Cardiovasc.* 2009;24(4):552-561.
- 14-Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-28.
- 15-Eder K, Baffy N, Falus A, Folup AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm. Res.* 2009;58:727-36.

- 
- 16-Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: The Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004;110:2781-5.
- 17-Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011;16:1663-74.
- 18-Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:513948.
- 19-Festa A, D'agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation.* 2000;102:42-7.
- 20-Fisman EZ, Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Oct 11;9:62.
- 21-Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307:491-7.
- 22-Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2014; 2014:726861. doi:10.1155/2014/726861.
- 23-Gomes MAM, Neto NCM, Bispo IGA. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. *Rev SOCERJ* 2009; 22(6):398-403.
- 24-Goyenechea E, Parra MD, Martínez Hernández, JA. Role of IL-6 and its -174G>C polymorphism in weight management and in the metabolic comorbidities associated with obesity. *Na Sist Sanit Navar.* 2005;28(2):357-66.
- 25-Han SH, Quon MJ, Koh KK. Reciprocal relationships between abnormal metabolic parameters and endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:58-65.
- 26-Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352(16):1685-95.
- 27-Haykin S. *Neural Networks.* 2<sup>nd</sup>ed. New Jersey: Ed. Prentice Hall, Upper Saddle River; 1999.
- 28-Hirose H, Takayama T, Hozawa Shigenari, Hibi T, Saito I. Prediction of metabolic syndrome using artificial neural network system based on clinical data including insulin resistance index and serum adiponectin. *Comput Biol Med.* 2011 Nov;41(11):1051-6.
- 29-James PT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2004;11(1):3-8.
- 30-Karrer D, Carneira RF, Vasques AS, Benzecry MA. *Redes Neurais Artificiais: Conceitos e Aplicações.* In: IX Encontro de Engenharia de Produção da UFRJ, Rio de Janeiro (RJ); 2005.
- 31-Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014:943162. doi:10.1155/2014/943162.
- 32-Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978-85.

- 
- 33-Kovacs, Zsolt L. *Redes Neurais Artificiais - Fundamentos e Aplicações*. 4ª ed. São Paulo: Livraria da física, 2002.
- 34-Lakka HM, Laaksonem DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dec 4; 288(21):2709-16.
- 35-Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009;84(4):373-383.
- 36-Lettnin DV, Vargas F, Macarthy M. Estudo de um sistema para classificação de batimentos cardíacos utilizando redes neurais. In: VIII Workshop IBERCHIP. Guadalajara, México; 2002. p. 83-4.
- 37-Liu R, Wang X, Bu P. Omentin -1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Jul;93(1):21-5.
- 38-Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, Nakao M, Yokoi K, Oguri M, Marui N, Amano T, Ichimiya S, Ohashi T, Imai K, Sakai S, Sugiyama S, Ishii H, Murohara T. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: the PREMIUM Study. *J Cardiol*. 2012 Nov; 60(5):389-94.
- 39-Matsushima T, Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, Ichikawa S, Ishikura N, Kamiyama K, Nakamura H; MEGA Study Group. The effect of low-dose pravastatin in metabolic syndrome for primary prevention of cardiovascular disease in Japan: a post hoc analysis of the MEGA Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2012 Jun; 17(2):153-8.
- 40-Melo SL, Caloba PL, Nadal J. *Classificação de Batimentos Cardíacos Utilizando Rede Neural com Treinamento Competitivo Supervisionado*. Rio de Janeiro (RJ): Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, SBC; 1999.
- 41-Ministério da Saúde. *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL)*. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel\\_2011\\_final\\_0812.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/22/vigitel_2011_final_0812.pdf)
- 42-Moriguchi EH. Novos fatores de risco na prática clínica. *Rev Bras Hipertensão* 2002;5(2):63-6.
- 43-Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008;40:180-196.
- 44-Nijm J, Wikby A, Tompa A, Olsson AG, Jonasson L. Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;95:452-6.
- 45-Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005 Apr; 98(4):1154-62.
- 46-Porto CC. *Doenças do Coração: prevenção e tratamento*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

- 
- 47-Prestes J, Donatto FF, Dias R, Frolinni, AB, Cavaglieri CR. Papel da Interleucina-6 como sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício Físico. *Fit Perform J.* 2006;5(6):348-53.
- 48-Purwanto EC, Logeswaran R, Rahman ARA. Prediction models for early risk detection of cardiovascular event. *J Med Syst* 2012;36:521-31.
- 49-Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 50-Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.
- 51-Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 52-Russel SJ. *Inteligência Artificial: tradução da segunda edição.* Rio de Janeiro: Elsevier;2004.
- 53-Souza JRM, Oliveira RT, Blota MHSL, Coelho OR. Níveis Séricos de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-18 (IL-18) e Proteína C Reativa (PCR) na Síndrome Coronariana Aguda sem Supra desnivelamento do ST em Pacientes com Diabetes Tipo 2. *Arq Bras Cardiol* 2008; 90(2):4-96.
- 54-Teodoro BG, Natali AJ, Fernandes SAT et al. A influência da intensidade do exercício físico aeróbio no processo aterosclerótico. *Rev Bras Med Esporte* 2010; 16(5):382-387.
- 55-Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel). Final Report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- 56-Tomas E, Kelly M, Xiang X et al. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2004;63:381-5.
- 57-Valvanis IK, Mougiakakou SG, Grimaldi KA, Nikita KS. A multifactorial analysis of obesity as CDV risk factor: Use of neural network based methods in a nutrigenetics context. *BMC Bioinformatics* 2010;11:453.
- 58-Wegge JK, Roberts CK, Ngo TH, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and risk for coronary artery disease. *Metabolism* 2004; 53:377-81.
- 59-Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47.
- 60-Wozniak ES, Gee LL, et. al. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A review article. *Dig Dis Sci.* 2009 Sep;54(9):1847-56.
- 61-Wurm S, Neumeier M, et. al. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:7.
- 62-Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and c-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2003;91:133-6.

- 63**-York DA, Rossner S, Caterson I. et. al. American Heart Association. Prevention conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke. Group Worldwide Demographics of Obesity. *Circulation* 2004;110:363-70.
- 64**-Yu R, Kim CS, Kang JH. Inflammatory components of adipose tissue as target for treatment of metabolic syndrome. *Forum Nutr* 2009; 61:95-103.

# ANEXOS

## Anexo 1 - Submissão Journal of Cardiology


 Contact us  Help 

 Maintenance outage on 16 November 2014 ... [more](#)  
 'My EES Hub' available for consolidated users ... [more](#)  
 Username: [larahelegda@gmail.com](mailto:larahelegda@gmail.com)  
 Switch To: Author  Go to: [My EES Hub](#)

[home](#) | [main menu](#) | [submit paper](#) | [guide for authors](#) | [register](#) | [change details](#) | [log out](#)

Version: [EES 2014.8](#)

### Submissions Waiting for Approval by Author Lara Colognese Helegda, M.D.

1. Click **View Submissions** to see the PDF version of your submission. You must view the PDF before you can approve the submission and send it to the journal office. The submission will open in Adobe Reader (please refer to Adobe for more information).
2. **Plagiarism** is globally recognised as a serious academic offence. Please read and adhere to the guidelines for [Ethics in Publishing](#). Please accept these guidelines (by ticking the box in the last column) before you approve your PDF.
3. Click **Approve Submission** in the Action column of this table to indicate to the Editor/Editorial Office of the journal that you have checked the PDF version of your manuscript and are satisfied with the contents.

For further help with this submission step, please visit our [online support site](#).

If you have any problems, e.g. opening the PDF or file conversion errors in the PDF, please visit our [Troubleshooting page](#).

Other options:

The '**Edit Submission**' link allows you to fix or alter your submission. Please use Edit Submission to make changes to the meta-data and to remove and upload new files that make up your submission. The '**Remove Submission**' link removes your submission from the system. Please use this **ONLY** if you would like to permanently remove this submission from the system.

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Display  results per page.

 Action 	Title 	Date Submission Began 	Status Date 	Current Status 	Ethics in Publishing
<a href="#">Action Links</a>	CARDIOVASCULAR DISEASE PREDICTION USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS INCLUDING SERUM IL-6 IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME	Nov 14, 2014	Nov 14, 2014	Needs Approval	<input checked="" type="checkbox"/> I accept

---

## Original Article

### CARDIOVASCULAR DISEASE PREDICTION USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS INCLUDING IL-6 IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

LARA COLOGNESE HELEGDA, MS<sup>1</sup>, SÉRGIO HELEGDA, MS<sup>1</sup>, ELLEN HETTWER MAGEDANZ MS<sup>2</sup> LUIZ CARLOS BODANESE, PhD<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Physical Educator and Physiotherapist. Master in Electrical Engineering PhD student of the Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul;

<sup>1</sup> Electrical Engineering and Educator. Master in Electrical Engineering from PUCRS. Professor, Faculty of Technology SENAI-Porto Alegre;

<sup>2</sup> Research Nurse of Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas, Professor of Faculty of Nursing PUCRS;

<sup>3</sup> Professor of Cardiology FAMED-PUCRS, Professor of Postgraduate Medicine and Health Sciences PUCRS, PhD in Cardiology at IC-FUC/Baylor College of Medicine , Houston , TX.

Corresponding Author:

Mail Address: Lara Colognese Helegda

Street: Professor Freitas Cabral, 370/905, Jardim Botânico

Zip code: 90690-130

Porto Alegre/RS – Brazil

E-mail: laracolognese@yahoo.com.br/ larahelegda@gmail.com

Phone: +55 51 80165912

**Abstract**

**Background:** Metabolic syndrome (MetS) is characterized by a complex disorder represented by cardiovascular risk factors. IL-6 is an adipokine produced in visceral adipose tissue and has been proposed as an inflammatory marker of MetS, can be related to the development of cardiovascular disease (CVD). The Artificial Neural Networks (ANN) comprise a processing framework consisting of interconnected units, known as artificial neurons, which aim at solving complex and nonlinear problems.

**Purpose:** Develop and facilitate a pilot study to aid the propensity of CVD, using a topology of RNA.

**Methods:** clinical, biochemical and anthropometric parameters were collected from 80 patients with MetS, 40 patients with CVD and 40 without CVD. Parameters obtained for these two proposals for the training of ANN were presented. The ANN was used MLP and the setup process, this network training and validation was performed using the software tool MATLAB version 6.5, the Mathworks, with specific ANN and implemented the algorithm Backpropagation Neural Networks Toolbox packages.

**Results:** Two models were considered for RNA learning: with IL-6 and without IL-6. The topology of MLP network with best result of classification was considering all study parameters. This topology showed a mean absolute error of 2.41% and a configuration with one hidden layer and 80 internal neurons.

**Conclusion:** This study reached the proposed draft as support clinical diagnosis to recognize the propensity of CVD in patients with MetS tool purpose. The results were encouraging, where the best configuration of the network has converged, with an error rate of around 3%, so it can be used to aid the recognition of this pattern of pathology.

**Keywords:** Metabolic Syndrome; Interleukin-6; Cardiovascular Disease; Artificial Neural Networks

## 1. Introduction

Metabolic syndrome (MetS) is defined as a metabolic disorder characterized by factors that increase the predisposition and the risk for developing cardiovascular disease (CVD) [1].

Risk factors such as elevated glucose levels, obesity, hypertension, elevated triglycerides and low HDL-cholesterol, are high risk to health [2-3]. The grouping of three or more of these parameters define the metabolic syndrome and risk for the development of atherosclerosis is increased. Consequently, the chance to develop cardiovascular events as acute myocardial infarction (AMI) and cerebrovascular accident (CVA) becomes two to three times higher in this group of patients, meaning that the MetS is at high risk for the population [1-4].

These parameters also lead to endothelial imbalance, increasing the release of inflammatory biomarkers, including IL-6 [5]. These biomarkers are responsible for inflammation and injury of the endothelium, platelet aggregation and consequently the formation of atherosclerosis plate [1-6].

With this, the CVD related MetS has increased overall mortality by 1.5 times and cardiovascular mortality by 2.5 times in the world population [7].

Significant changes have occurred in recent years seeking to understand these risk factors and the pathogenesis of a number of chronic degenerative diseases with subclinical inflammation [8-9]. However, considering the complexity involving these diseases, it becomes difficult to determine quantitatively the importance of a single risk factor and its possible alterations, since many of these factors establish an interrelation [10].

One of the most recent science that has stood out as an aid for resolving situations like this is the Artificial Intelligence (AI). It aims not only to understand but also to build intelligent entities that can assist in developing computer programs, seeking solutions to complex situations like this [11].

The Artificial Neural Networks (ANN) can be physically and computationally implemented in a processing structure, known as a network, consisting of units interconnected by artificial neurons, which exhibit a specific behavior in and out. It is a connectionist model with great power in solving complex and nonlinear problems [12].

In a general approach, the intention is to conduct an ANN processing information premised in a neural organization similar to a human brain. The structure capable of learning and making decisions based learning, where the neural networks should perform

the same [11-13].

The understanding of a network can be performed by its most basic processing unit, known as neuron [14]. Each neuron can be understood to be a function that operates independently receiving a set of signals ( $X_n$ ), which are attenuated, by multiplying different weights ( $W_n$ ) for each connection [15].

Also, one can divide a network as the composition of three basic layers: Input (Input), which has no neurons, as only receive signals ( $x_n$ ) to be processed; Intermediate or Occult (hidden), where it becomes possible to solve problems due to existing interconnections; Output (output), which is the output of the ANN itself, where the results ( $y_n$ ) he requested processing [16] are presented. It is noteworthy that, when a network is composed of multiple layers, this is said of the MLP (MultiLayer Perceptron) [17].

However, considering the complexity of the MetS [18-2], along with other traditional risk factors for cardiovascular disease involved in this study, a computational framework designed to address how these factors correlate was suggested.

Therefore, the objective of this research was to develop and facilitate a pilot study to aid the propensity of CVD using a topology of Artificial Neural Networks.

## **2. Materials and Methods**

### **2.1 Subject**

The study included clinical, biochemical and anthropometric parameters were collected from 80 of these patients with MetS, 40 patients with established CVD episode and the other 40 without CVD, belonging to Cardiometabolic Risk Clinic in the Hospital São Lucas (HSL / PUCRS).

### **2.2 Rating for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease**

MetS was defined by the presence of three or more of these criteria: abdominal obesity  $\geq 102$  cm for men and  $\geq 88$  cm in women; hipertigliceridemia (TGL)  $\geq 150$  mg/dL; HDL cholesterol  $<40$ mg/dl in men and  $<50$ mg/dL in women; Systolic blood pressure (SBP)  $\geq 130$  mmHg and diastolic blood pressure (DBP)  $\geq 85$  mmHg; The established CVD was defined as a history of acute myocardial infarction (AMI) confirmed by electrocardiogram (ECG), myocardial scintigraphy or coronary angiography, previous myocardial revascularization; catheter revascularization (angioplasty with or without stent).

## 2.3 Measurements

The data collection and the blood collection for carrying out the laboratory tests were obtained on the first day of consultation with patients, when evaluated for the diagnosis of metabolic syndrome.

Patients with MetS, 40 with CVD and 40 without CVD belonging to the database (March 2008 to December 2011) Risk Cardiometabolic Clinic were selected to conduct this study which was approved by the Ethics and Research of the Catholic University Rio Grande do Sul (PUCRS) under protocol 11/05731. Patients with acute chronic diseases, cancer, chronic liver disease, chronic renal failure and heart failure class IV were excluded (according to New York Heart Association). Based on the NCEP-ATPIII (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), [19-20] biochemical parameters were selected as Systolic and Diastolic Blood Pressure, Hypertension, type 2 diabetes, fasting plasma glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL- cholesterol and Triglycerides and anthropometric parameters such as the Body Mass Index (BMI), abdominal circumference, waist/hip ratio (C/Q) and also variables that describe characteristics of the studied population: Age, Sex and simvastatin use by patients. To collect blood from laboratory tests, 12 hours of fasting patients were needed. Thus, to obtain the values corresponding to each selected variable in the study, the following steps were taken: for the measurement of variables such as fasting glucose and lipid profile (total cholesterol (TC), HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides), the Chemical Dry method VITROS® 5, 1 FS Chemistry, Johnson & Johnson, from a sample of serum of these patients, which is stored at -70 ° C at the Research Institute of PUCRS. Diagnosis of DM 2 [21] was defined as fasting blood glucose  $\geq 126$  mg/dL or 2h blood glucose after ingestion of 75 g glucose  $\geq 200$  mg/dL or; glycosylated hemoglobin (HbA1c) or  $\geq 6.5\%$ ; Random glucose  $\geq 200$  mg/dL with the classic symptoms of hyperglycemia. Systolic and diastolic blood pressures were measured in a sitting position and held two sequential measurements at intervals of three minutes between measurements. An automatic monitor of blood pressure of BIC brand, type Aneroid was used and the values obtained, it was decided to use the second measurement because they suggest a more stable measure. Serum levels of IL-6 were measured by ELISA at the Laboratory of Biophysics PUCRS.

BMI was calculated according to the formula:  $\text{weight(kg)/height}^2$  (meters). weight (kg) and height (cm) were measured using a precision scale Filizola without wearing shoes and wearing light clothing. Waist circumference was performed in the supine position after expiration, measured midway between the lowest rib and the iliac crest. Still, the C/Q was

---

obtained by dividing the waist circumference and the measure of the Hip. The reference values for men and women were considered according to the criteria of NCEP-ATP III.

## 2.4 Artificial Neural Networks

ANN, Multilayer Perceptron were used for this study. The process of setting up, training, and validation of this network was carried out using the software tool MATLAB version 6.5, the Mathworks, with specific neural networks and the algorithm implemented with Back Propagation Neural Networks Toolbox packages. An algorithm has been specially created in MATLAB to test different network configurations, thus analyzing the influence of parameters on the possible outcomes of simulation. Values with different training parameters were constrained to a file and loaded the software as data vectors: one for input and one for output.

## 2.5 Factors input and output

Were modeled and used as parameters in the learning process of neural network, the actual data pertaining to patients with MetS. In order to better analyze these different parameters and to optimize the efficiency and evaluate their possible relevance degree, two proposals for the training of neural networks were presented:

- a) using all collected parameters (criteria of MetS, the risk of CVD, IL-6 factors and cardiovascular events);
- b) using all parameters except, IL-6.

### a) Using all the collected parameters

For the first proposal were selected criteria that identify the metabolic syndrome in patients under study, the factors that are considered at risk for cardiovascular disease, the inflammatory cytokine IL-6, and also whether or not the episode of CVD in these patients, which indicates whether or not the propensity to Cardiovascular Disease.

### b) Using all parameters, except IL-6

For the second model we evaluate a network topology more synthesized, excluding the parameter related to IL-6. This model aims to evaluate the degree of interdependence of this parameter, a focus of this study, without reducing the effectiveness of the previous model.

These input vectors that comprise the first layer of the neural network for the development of the study are presented in Table 1.

**Table 1 - Data used in the input layer to the constitution and learning ANN.**

<b>Risk Factors for Cardiovascular Disease</b>	<b>Corresponding values</b>
age	(numerical value)
sex	0 = Female 1 = Male
Interleukin-6	(numerical value)
Total Cholesterol	(numerical value)
HDL Cholesterol	(numerical value)
LDL Cholesterol	(numerical value)
Diabetes Mellitus type 2	0= no 1= yes
PAL (Physical Activity Level)	0= Sedentary 1= Regular Physical Activity
Triglyceride	(numerical value)
Use of simvastatin	0= no 1= yes
Fasting glycemia	(numerical value)
Body Mass Index (Weight/height <sup>2</sup> )	(numerical value)
Waist/hip ratio	(numerical value)
Systolic Blood Pressure	(numerical value)
Diastolic Blood Pressure	(numerical value)
Episode of Cardiovascular Disease	0= No 1= yes

Using the data in the above table 1, implemented a file containing sixteen (16) data vectors: fifteen (15) input parameters, and also one (1) exit criteria. As shown in Table 1, information is distributed by quantitative values (numeric), as well as selectable values (yes or no). The selectable values were represented by a numerical value having the quantitative recognition of the neural network, zero (0) does not identify, and one (1) identifying yes.

The final file consisted of 80 lines, each line represents the parameters related to each patient. Thus, the data were uploaded by the Matlab and could be manipulated through data arrays in the use of neural network process.

### 3. Results

Two models of Artificial Neural Networks for learning were considered: with and

without IL-6, and are presented the results obtained for the different topologies and because the analysis of IL-6 show four cases with very discrepant values, we chose to use 76 samples for learning ANN targeting improved performance over the network.

The Table 2 presents data for topologies using only one hidden layer. The first column represents the number of neurons used in this layer, the second column represents the mean absolute error, using all parameters collected, and the third column represents the mean absolute error, excluding the parameter of IL-6. Featured values with better accuracy rate for each considered model are presented.

**Table 2** - Data for topologies using only one hidden layer.

1st hidden layer		
N° neurons	Error % for all parameters	Error % excluding IL-6
1	46,66	52,97
5	19,53	28,27
10	20,95	20,57
15	15,70	18,83
20	16,17	16,50
25	18,52	20,22
30	16,51	17,81
35	11,06	9,02
40	7,95	8,24
45	8,72	<b>8,19</b>
50	10,76	10,55
55	15,18	18,53
60	18,70	20,78
65	11,42	35,90
70	8,84	27,11
75	7,79	15,77
80	<b>2,41</b>	14,48
85	6,04	17,45
90	12,28	19,55
95	12,56	29,10
100	18,10	26,48
150	18,90	26,67

With the same previous approach in Table 3, the data for the two hidden layers using topologies are presented. This table is divided into four variations of the second hidden layer: 5 to 10, 20 and 30 neurons. The first column represents the number of neurons in the first layer used for each variation. The successive columns represent the value of the mean absolute error in using up all the parameters collected, excluding the parameter of IL-6. Featured values with better accuracy rate for each considered model are also presented.

**Table 3 - Data for the topologies, using two hidden layers.**

Number of neurons in 2nd layer	1st Layer Hides							
	5 neurons		10 neurons		20 neurons		30 neurons	
	Error % for all parameters	% Error without IL-6	Error % for all parameters	% Error without IL-6	Error % for all parameters	% Error without IL-6	Error % for all parameters	% Error without IL-6
5	47,66	41,17	31,91	13,48	32,82	35,54	20,14	18,09
10	39,88	21,49	8,84	16,18	21,42	24,34	25,51	<b>14,77</b>
20	40,72	32,16	10,74	<b>11,18</b>	29,46	22,85	16,75	17,90
30	24,02	22,53	<b>4,92</b>	19,86	16,83	14,24	15,96	22,19
40	<b>5,12</b>	16,65	6,49	32,89	<b>6,20</b>	14,01	<b>9,40</b>	27,98
50	9,65	<b>12,93</b>	14,37	21,67	7,26	<b>11,95</b>	12,88	35,77
60	16,97	41,83	14,58	16,94	14,74	12,03	20,01	34,71
70	16,12	50,03	13,22	16,24	15,46	12,98	31,43	31,88
80	14,43	43,60	11,44	15,88	17,45	17,54	25,12	30,66
90	15,01	32,78	14,55	18,28	16,34	22,07	33,27	38,89
100	15,08	43,79	16,26	26,34	16,32	22,77	34,21	35,12

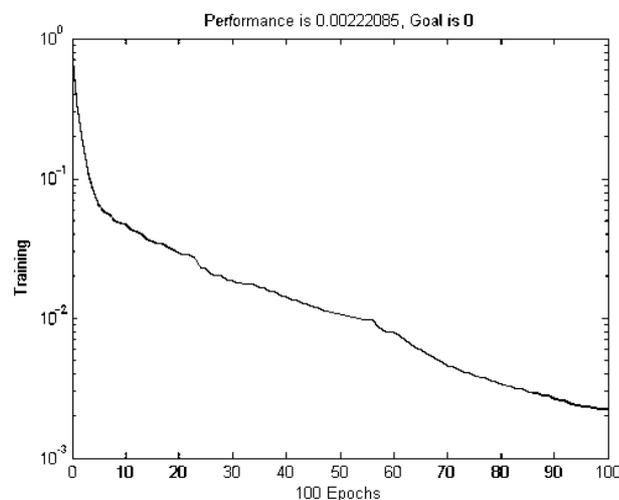
It is noteworthy that, to better represent the configurations analyzed, each value displayed refers to the average of three consecutive training and validations in each topology. The time spent to carry out the learning in different topologies was approximately 78 hours.

Some additional topologies using layers of neurons settings above 40, or even more hidden layers 3 were also explored. However, due to the increasing complexity of computation involved, and the high computational effort required during the learning process, (higher than three hours), it became impractical to analyze all possible

combinations. For these cases, the mean absolute error was found to be always higher than 27%, showing no significant results topologies to be considered for a rating.

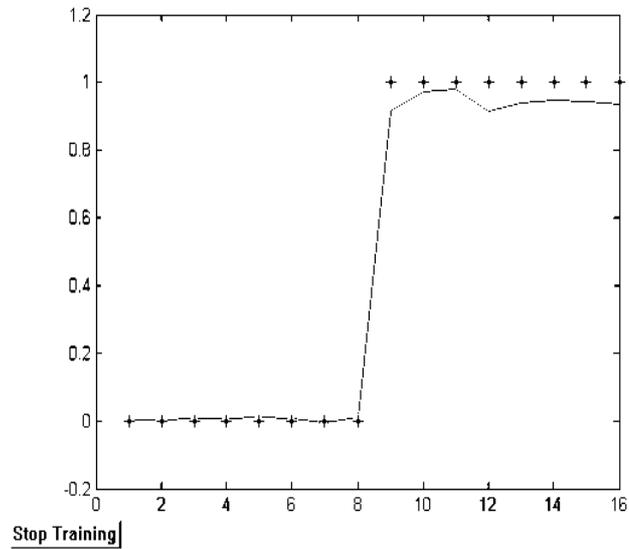
As can be seen, the data presented above, the topology of MLP network with best classification result was obtained for the first model analyzed, considering all the parameters of the study. This topology showed a mean absolute error of 2.41% and a configuration with one hidden layer and 80 internal neurons. In addition to that, all network topologies with equal or larger configurations to 2 hidden layers, showed higher percentages of the error settings with only one hidden layer.

In Fig. 1, a graph of the performance of the neural network during the training phase in MatLab, for 80% of the data is displayed. It is observed that for this amount of information, 100 times of iteration were performed to obtain final performance 0.00222. It is noteworthy that, although this value is significantly small, the results in standardized software (Goal) for convergence is set to zero.



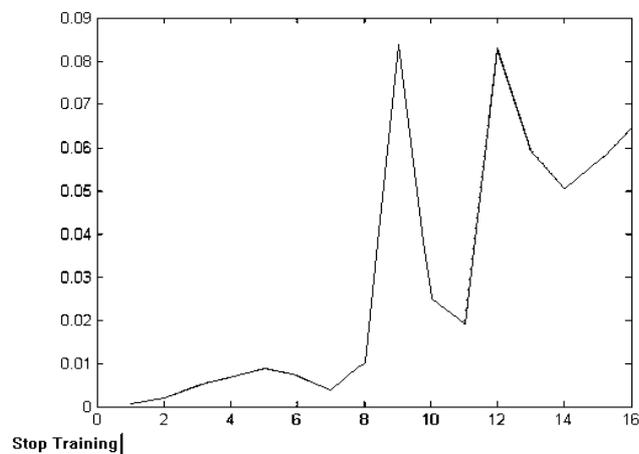
**Fig. 1.** Convergence obtained for training the best topology Artificial Neural Network, using 80% of patient data (the author).

The Fig. 2 presents the results obtained during the validation step, referring to the prediction made with 20% of patient data. The dots represent the correct values as the propensity for cardiovascular disease, while the curve represents the estimated values (provided) over the network during the process. It is noteworthy that these results refer to unpublished input parameters to the network and are considered totally unknown, since they were not used during the training phase.



**Fig. 2.** Results on the validation set: the dots represent the correct values and the curve the prediction of the network (the author).

A more careful analysis, regarding the sensitivity of the classification can be performed, considering the difference in prediction error. Fig. 3 shows the error curve for response prediction (known value obtained minus) given the set of parameters of validation.



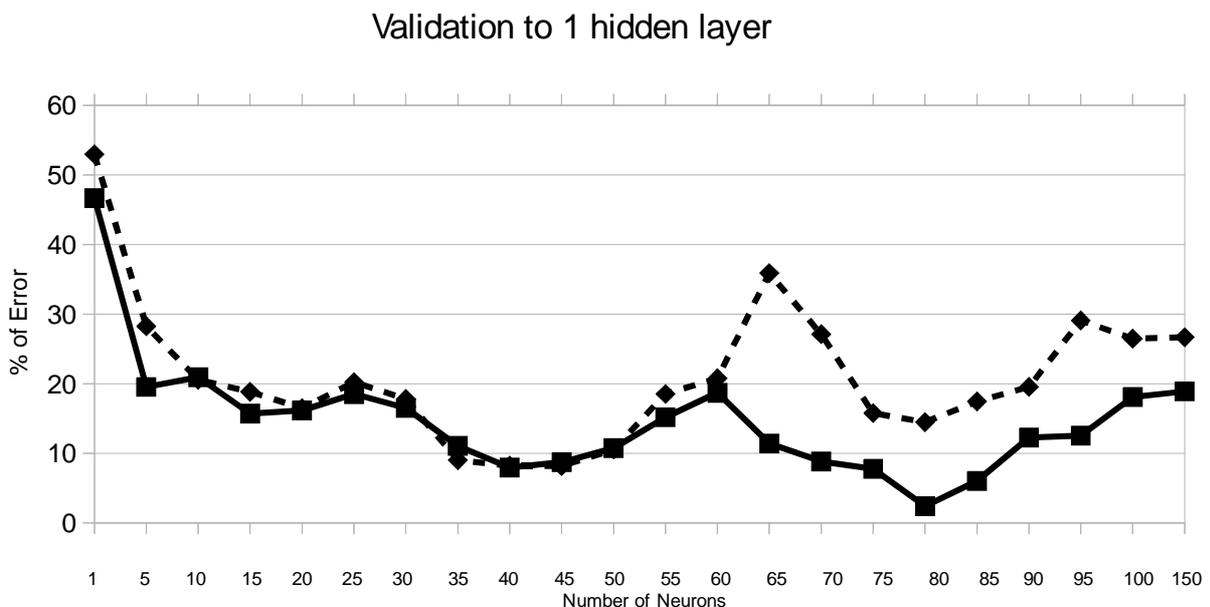
**Fig. 3.** Curve of error obtained in the validation of Artificial Neural Network: known value less estimated (the author).

It is observed that the greatest error generated during the validation step was 0.085, which stands out to occur for positive identification of cardiovascular disease. Therefore, considering the maximum magnitude response to the output of the network, it can be seen that the sensitivity of the diagnosis has maximum distortion of 8.5%, which can be considered acceptable in relation to the magnitudes involved in the classification. Despite this error on the response, the final classification can be easily identified by the tendency of binary output (1 to prone or 0 to not prone), as shown in the Fig. 2.

### 3.1 Results related to IL-6 and CVD

In order to analyze the contribution of IL-6 study parameters, we compared the different learning performances considering the two previously proposed models: with IL-6 and without IL-6. For that, a comparison between the percentages of misclassification between these two models can assess the degree of relevance of IL-6 in learning in different topologies.

The Fig. 4 presents the performance graphs for the network validation with the best topologies, with only one hidden layer, obtained from Tables 2 previously demonstrated. The continuous lines represent the error rate, considering all the listed parameters; while dashed lines represent the error rate, excluding the parameter of IL-6 during training.



**Fig. 4.** Performance graphs for the network validation with one hidden layer (the author).

As can be seen in the figures 4, generally, the continuous curves, using IL-6, have

---

lower rates compared with curves in dashed curves, where levels of IL-6 were excluded. There are few gaps where a higher rate of error for the curve that considers the IL-6 occurs. It is evident that IL-6 is a parameter facilitator in identifying the propensity to Cardiovascular Disease.

We note also that the intervals with the continuous curve have higher error than the dashed curve and usually occur in the beginning of the graph. For these intervals presents fewer neurons in the first hidden layer. The interpretation for this may be a very small network topology, with few data presented to the input are not sufficient for adequate modeling of the problem.

Note also that the curves generally showed patterns of related response. Although there is a difference in degree of response, both curves follow the same trend. This is particularly interesting when considering that it is possible to preliminarily assess with a certain margin of error, the possible potential propensity to CVD in patients without the need for more complex tests, as for IL-6, for example.

#### **4. Discussion**

For this study, ANN have shown to be a valuable tool to aid the diagnosis and identification of propensity to Cardiovascular Disease in Individuals with MetS.

The criteria chosen as input parameters for the ANN were significant for convergence in all tested topologies, even the simplest. Further, considering that a refinement, obtained very low rates of misidentification as the propensity for disease. Thus, the networks were effective and constitute a powerful tool for data exploration and can be considered effective in processing information requiring complex approaches.

The results of this study also indicate that a trained and validated ANN MLP can be used to aid the recognition of the interrelationship of risk factors that can be used in the prevention, diagnosis and support proneness of Cardiovascular Disease in a new set of individuals with MetS.

Note, that based on ANN methods constitute powerful tools in data mining, however, present an important intrinsic limitation in terms of its modeling. The ANN seem unable to explicitly point out the biological model that generated the relationships between input variables and output, or explain the cause and effect of the disease studied. These modeling by neural networks do not take into account information about the physical structure or functional biological system considered, don't even have power to make any such interference, as an example, in matters relating to daily life and habits of life of

individuals questioned. In short, it is not possible to make any interference on the functional structure or causal structure from modeling ANN, but are possible through the intervention of the response obtained with clinical care guidelines for patients on those variables related to their daily lives that can be modified with changes in attitudes and healthy habits preventing CVD.

Certainly, preventive actions, such as the clarification of the interrelation of risk factors through the use of a computational tool, can influence individuals mainly reducing modifiable risk factors, and even non-modifiable, hindering the appearance of complications and increasing the life expectancy of these patients.

However, beyond the aid propensity for cardiovascular disease, we sought to examine the influence of IL-6 parameter in patients with Mets.

From the two suggested models of neural networks, and after several tests to find the best performance with the lowest percentage of error was demonstrated MLP topology network with the best classification result, which was obtained in the first model analyzed, considering all parameters selected for the study.

The first model has a larger number of patient information, which makes it more complete and robust, but its use as a first aid to the diagnosis of CVD can't occur in the first assessment of the patient due to non-fulfillment of some parameters required by this model, and necessary, laboratory tests and exams to write the proposal for software evaluation.

For the second model proposed, no IL-6, one can observe the first alignment tending model. While there is error, this model can not only facilitate but expedite the use of software, in terms of obtaining information because it does not require complex laboratory tests, making the most objective history.

Considering, therefore, the results between these two models presented, it can be noticed that the use of IL-6 is a great predictor and facilitator in identifying the propensity to Cardiovascular Disease, which corroborates other results mentioned above and previously discussed on this inflammatory marker.

However, as with any cross-sectional study, it was perceived limitations during the development of this work. An important detail that can be observed, was the major by subjectivity of the "human factor", with regard to the criteria that can be used for qualitative and quantitative parameters. It was noticed that the algorithms of ANN training are proving to be very robust as a mathematical model, but for data analysis and statistical interference process, two aspects can be highlighted: One would be as the choice of the

relevant parameters in implementation of the questionnaire and the other, as to the appropriate value for this parameter to be used by the network. These must be carefully identified, since the inclusion of non-relevant variables of the problem can adversely affect the performance of the neural network, or even damage the classification process, leading to a learning deficit, and hence an erroneous choice for future samples. In other words, a detailed plan is needed, both in data collection, as the topology of the network, so you can have quality in the implementation of a reasonable predictive model.

It is necessary further studies to identify the best combination of biomarker IL-6 and CVD in patients with MetS because the exposures and outcomes evaluated were performed at a single time, which may make it impossible to establish more specific relations on the context studied.

Finally, we emphasize that a neural network, for more accurate it is, will never be able to determine all cases with extreme accuracy. Thus, this will be one more tool available to support specialists.

#### 4.1. Conclusion

ANN are a tool to assist in diagnosis, attractive and efficient, ideal for situations which demonstrate the complexity of information. From the two proposals submitted for the topologies ANN, with and without IL-6, the performance of learning with the lowest percentage of error was using the IL-6 parameter, being a facilitator in identifying the propensity for Cardiovascular Disease.

#### **Conflit of interest**

The authors have indicated that they have no conflicts of interest regarding the content of this article.

#### **Acknowledgments**

The authors thanks the Risk Cadiometabolic Clinic of the São Lucas Hospital from Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) Brazil.

#### **References**

[1] Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci.* 2011; 16:1663-74.

- 
- [2] Bayturan O, E. Tuzcu M, Lavoie A, Hu T, Wolski K, Schoenhagen P, Kapadia S, Nissen SE, Nicholls SJ. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170:478-84.
- [3] Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:99-104.
- [4] Tomas E, Kelly M, Xiang X, Tsao TS, Keller C, Keller P, Luo Z, Lodish H, Saha AK, Unger R, Ruderman NB. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2004;63:381-5.
- [5] Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumié A. From Blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53:1285-92.
- [6] Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW, Allison TG, Milani RV. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2009; 84:373-83.
- [7] Lakka H-M, Laaksonem DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002; 288:2709-16.
- [8] Porto CC. *Doenças do Coração: prevenção e tratamento.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- [9] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
- [10] Atkov OY, Gorokhova SG, Sboev AG, Generozov EV, Maraseyeva EV, Moroshkina SY, Cherniy NN. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including genetic polymorphisms and clinical parameters. *J Cardiol.* 2012; 59:190-4.
- [11] Russel SJ. *Inteligência Artificial: tradução da segunda edição.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
- [12] Karrer D, Carneira RF, Vasques AS, Benzecry MA. *Redes Neurais Artificiais: conceitos e aplicações.* In: IX Encontro de Engenharia de Produção da UFRJ, Rio de Janeiro (RJ); 2005.

- 
- [13] Hirose H, Takayama T, Hozawa Shigenari, Hibi T, Saito I. Prediction of metabolic syndrome using artificial neural network system based on clinical data including insulin resistance index and serum adiponectin. *Comput Biol Med.* 2011; 41:1051-6.
- [14] Purwanto EC, Logeswaran R, Rahman ARA. Prediction models for early risk detection of cardiovascular event. *J Med Syst* 2012; 36:521-31.
- [15] Haykin S. *Neural Networks*. 2<sup>nd</sup>ed. New Jersey: Prentice Hall, Upper Saddle River; 1999.
- [16] Lettnin DV, Vargas F, Macarthy M. Estudo de um sistema para classificação de batimentos cardíacos utilizando redes neurais. In: VIII Workshop IBERCHIP. Guadalajara, México; 2002. p. 83-4.
- [17] Valvanis IK, Mougiakakou SG, Grimaldi KA, Nikita KS. A multifactorial analysis of obesity as CDV risk factor: Use of neural network based methods in a nutrigenetics context. *BMC Bioinformatics* 2010; 11:453.
- [18] Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1978-85.
- [19] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel). Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
- [20] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112:2735-52.
- [21] Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013; 36 Suppl 1:S67-74.

## Anexo 2 - Submissão Arquivos Brasileiros de Cardiologia



The screenshot displays the 'Sistema de Envio de Artigos' (Article Submission System) for the 'Arquivos Brasileiros de Cardiologia'. The browser address bar shows the URL: `publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/artigos.asp`. The page header features the logo of the Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) and the system title. A navigation menu on the left includes options like 'Envio de Artigos', 'Artigos Enviados', 'Artigos Pendentes', 'Caixa de Mensagens', 'Fale conosco', 'Alteração cadastral', and 'Sair do Sistema'. The main content area, titled 'Artigos Enviados', contains a table with one entry:

Avaliação dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com síndrome metabólica e sua associação com doença cardiovascular	Novo
Enviado em 14/11/2014 - Nº do Artigo: 6657 [ <a href="#">Acompanhamento do artigo</a> ]	

---

**Título:** Avaliação dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com síndrome metabólica e sua associação com doença cardiovascular

**Autores:** Lara Colognese Helegda, Ellen Hettwer Magedanz, Janara Furtado, Jarbas Rodrigues de Oliveira, Mario Wiehe, Luiz Carlos Bodanese

**Título em inglês:** Evaluation of serum interleukin-6 in patients with metabolic syndrome and its association with cardiovascular disease.

**Título resumido:** Interleucina-6 e Doença Cardiovascular

## RESUMO

**Fundamento:** A Síndrome Metabólica (SM) é um distúrbio metabólico, associado a produção e acúmulo de tecido adiposo, relacionado a resistência à insulina e liberação de citocinas inflamatórias. A IL-6 é uma citocina inflamatória produzida no tecido adiposo visceral e com alta atividade biológica, afetando adversamente o metabolismo lipídico e glicêmico, criando um ambiente propício para o desenvolvimento de Doença Cardiovascular (DCV).

**Objetivo:** Verificar a associação da Doença Cardiovascular com o aumento dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com SM.

**Métodos:** A Interleucina-6 foi avaliada em 80 pacientes com SM, 40 pacientes sem DCV e 40 pacientes com DCV estabelecida, em um estudo transversal controlado composto por uma amostra histórica do banco de dados do Ambulatório de Risco Cardiometabólico da PUCRS.

**Resultados:** Os níveis séricos de IL-6 foram maiores em pacientes com DCV estabelecida ( $P=0.036$ ). A idade média é maior no grupo de pacientes sem DCV ( $60 \pm 10$  anos). Foram, ainda, estatisticamente significativos os valores de PAD ( $P=0,008$ ), LDL-Colesterol ( $P=0,026$ ) no grupo sem DCV. Para o grupo com DCV, o uso de Sinvastatina é realizado pela maior parte dos pacientes, demonstrando significância estatística, respectivamente, ( $P=0,001$ ).

**Conclusão:** Pacientes com SM e com DCV estabelecida apresentaram níveis séricos de IL-6 mais elevados, confirmando sua associação com o desenvolvimento de DCV. Esses pacientes, mesmo fazendo uso de estatinas, ainda demonstram níveis de IL-6 aumentados, conferindo maior risco e probabilidade de ocorrência de novos eventos cardiovasculares.

---

**Palavras-chave:** IL-6, Doença Cardiovascular, Síndrome Metabólica.

## **ABSTRACT**

**Background:** Metabolic syndrome (MetS) is a metabolic disorder associated with the production and accumulation of adipose tissue related to insulin resistance and release of inflammatory cytokines. IL-6 is an inflammatory cytokine produced in visceral adipose tissue and with high biological activity, adversely affecting lipid and glucose metabolism, creating a favorable environment for the development of cardiovascular disease (CVD).

**Objective:** Examine the association between cardiovascular disease with increased serum levels of IL-6 in patients with MetS.

**Methods:** Interleukin-6 was evaluated in 80 patients with MetS, 40 patients without CVD and 40 patients with established CVD, in a controlled cross-sectional study consisting of a historical sample of the database Outpatient Cardiometabolic Risk PUCRS.

**Results:** Serum IL-6 levels were higher in patients with established CVD ( $P = 0.036$ ). The average age is higher in the group of patients without CVD ( $60 \pm 10$  years). Were also statistically significant values of DBP ( $P=0.008$ ), LDL cholesterol ( $P=0.026$ ) in the group without CVD. For patients with CVD use of simvastatin is performed by most patients, showing statistical significance, respectively ( $P=0.001$ ).

**Conclusion:** Patients with MetS and with established CVD, showed serum levels of IL-6 higher, confirming its association with the development of CVD. These patients, even making use of statins also show levels of IL-6 increased, improving risk and probability of occurrence of new cardiovascular events.

**Keywords:** IL-6, cardiovascular disease, metabolic syndrome.

## Introdução:

A Síndrome Metabólica é caracterizada por um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina<sup>1</sup>. Estudos mostram que o acúmulo de tecido adiposo e visceral são os maiores preditores de eventos cardiovasculares e que a medida da circunferência abdominal é a melhor mensuração na identificação da doença nesses indivíduos<sup>2</sup>.

Como órgão endócrino, o tecido adiposo secreta uma grande variedade de hormônios e adipocinas, como, a liberação da citocina inflamatória IL-6<sup>3</sup>. Essas adipocinas, também chamadas citocinas, são substâncias com alta atividade biológica e com grande potencial para afetar adversamente o metabolismo glicêmico e lipídico<sup>4</sup>, desempenhando um importante papel na patogênese da resistência à insulina, Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, disfunção endotelial e da aterosclerose<sup>5,6,7</sup> favorecendo, assim, o desenvolvimento de DCV<sup>3</sup>.

Dessa forma, entende-se que a disfunção no endotélio é o primeiro passo para a aterosclerose. Isso ocorre em resposta aos elevados níveis LDL- Colesterol oxidados circulantes na corrente sanguínea ou, por uma lesão ou infecção das células endoteliais e do músculo liso, que sintetizam proteínas pró-inflamatórias, incluindo, quimiocinas, moléculas de adesão celular, citocinas, fatores de crescimento, como também, substâncias pró-trombóticas<sup>8,9,10</sup>. Essas células inflamatórias contribuem para a formação da placa aterosclerótica que consiste em um conjunto de lipídios protegidos por uma cobertura fibrosa<sup>9</sup>.

A Interleucina-6 é descrita como uma citocina inflamatória multifuncional que regula a resposta imune e aguda do organismo, a hematopoiese e a inflamação<sup>2</sup>. Tem sido proposta como um marcador inflamatório associada à SM e que implica em muitas alterações relacionadas com o excessivo ganho de peso, podendo representar um fator hormonal indutor à resistência a nível muscular, mediada pela adiposidade<sup>3,11</sup>.

Dessa forma, a IL-6 é uma importante moduladora do metabolismo lipídico, estando diretamente associada à SM, devido o aumento da oxidação de gorduras e reesterificação de ácidos graxos, sugerindo-se assim, sua associação com o desenvolvimento de DCV<sup>12,13</sup>.

Portanto, o objetivo do presente estudo foi verificar a associação da Doença Cardiovascular com o aumento dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com SM.

**Métodos:**

Níveis séricos de IL-6 foram mensurados em 80 pacientes com SM, 40 pacientes sem DCV e 40 pacientes com DCV, que foram acompanhados no Ambulatório de Risco Cardiometabólico do Hospital São Lucas (HSL/PUCRS) de Março de 2008 a Dezembro de 2011. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul sob o protocolo nº 11/05731. Pacientes com Doenças crônicas agudas, câncer, doenças crônicas do fígado, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca classe IV (de acordo com New York Heart Association) foram excluídos. Baseado nos critérios do NCEP-ATPIII (The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)<sup>14,15</sup>, SM foi definida pela presença de 3 ou mais desses critérios: obesidade abdominal  $\geq 102$  cm em homens e  $\geq 88$  cm em mulheres; hipertigliceridemia (TGL)  $\geq 150$  mg/dL; HDL  $< 40$  mg/dL em homens e  $< 50$  mg/dL em mulheres; pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 130$  mmHg e pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 85$  mmHg; A DCV estabelecida foi definida como: história prévia de infarto agudo do miocárdio (IAM) confirmado por eletrocardiograma (ECG), cintilografia miocárdica ou cineangiocoronariografia, revascularização do miocárdio prévia; revascularização por cateter (angioplastia com ou sem colocação de stent). Foram selecionados parâmetros clínicos como, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica, Hipertensão Arterial, DM tipo 2, Glicemia de jejum, CT, LDL- Colesterol, HDL- Colesterol e Triglicerídeos e, como parâmetros antropométricos, o Índice de Massa Corporal, a Circunferência Abdominal, Relação Cintura/Quadril e, ainda, outras variáveis que descrevem características da população estudada: Idade, Sexo, Glicose Controlada e o uso de sinvastatina pelos pacientes. Para a coleta de sangue dos exames laboratoriais, foram necessárias 12 horas de jejum dos pacientes. Assim, para se obter os valores correspondentes a cada variável selecionada no estudo, foram realizadas as seguintes etapas: para a medida das variáveis como, glicemia de jejum e perfil lipídico (CT, HDL-colesterol, LDL-colesterol e Triglicerídeos), foi utilizado o método Química Seca da VITROS® 5, 1 FS chemistry, Johnson & Johnson, a partir de amostra no soro desses pacientes, que se encontra armazenado a  $-70^{\circ}\text{C}$  no Instituto de Pesquisa da PUCRS. Diagnóstico de DM tipo 2<sup>16</sup> foi definido como: glicose sanguínea em jejum  $\geq 126$  mg / dL ou; 2h de glicose sanguínea após a ingestão de 75 g de glicose  $\geq 200$  mg / dL ou; hemoglobina glicosilada (HbA1c)  $\geq 6,5\%$  ou;  $\geq$  glicose aleatória de 200 mg / dL com sintomas clássicos de hiperglicemia. As pressões arteriais sistólica e diastólica foram aferidas na posição sentada e realizadas duas medidas sequenciais com intervalos de 3 minutos entre as mensurações. Foi

utilizado um monitor de pressão arterial automático da marca BIC, tipo Aneróide e, dos valores obtidos, optou-se em utilizar a segunda mensuração, pois sugerem uma medida mais estável. Níveis séricos de IL-6 foram avaliados por ELISA no Laboratório de Biofísica da PUCRS.

IMC foi calculado de acordo com a fórmula: peso (kg) / altura<sup>2</sup> (m). peso (kg) e altura (cm) e foram mensurados utilizando uma balança de precisão da marca Filizola, sem uso de calçados e vestindo roupas leves. A circunferência abdominal foi realizada na posição supina, após expiração, determinada no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca. Ainda, a relação Cintura/Quadril (C/Q) foi obtida a partir dos valores da circunferência abdominal dividido pelo circunferência do Quadril. Os valores de referência para homens e mulheres foram considerados de acordo com os critérios da NCEP-ATP III.

### **Análise Estatística:**

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio-padrão. Variáveis categóricas foram expressas por contagens e percentuais. O estudo da normalidade dos dados ocorreu pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Os valores de interleucina-6, devido as suas fortes assimetrias, receberam transformação logarítmica antes da análise. Esses dados foram expressos por média geométrica e valor mínimo e máximo.

As comparações dos dados quantitativos entre dois grupos independentes foram realizadas pelo teste *t-Student*. Dados categóricos foram comparados pelo teste do qui-quadrado ou exato de Fisher, quando necessário. Para ajustes de covariáveis nos valores de IL-6 utilizou-se a análise de covariância com procedimento de erro-padrão robusto.

Para a obtenção dos resultados, o nível de significância adotado foi de 5%. Os dados foram processados e analisados com o programa SPSS versão 21.0.

### **Resultados:**

Foram avaliados 80 pacientes com SM, destes, 40 com DCV estabelecida e 40 sem episódio de DCV. As características basais desses pacientes estão descritas na Tabela 1.

Quando a IL-6 foi associada ao desenvolvimento de DCV, os resultados apontaram diferença estatística significativa ( $p=0,039$ ), mostrando que o grupo com DCV ( $23,52 \pm 59,78$ ; mediana: 9,80) está concentrando níveis mais elevados desta citocina inflamatória, quando comparado ao grupo sem DCV ( $10,39 \pm 3,50$ ; mediana: 9,40), como demonstrados na Tabela 2.

Em uma análise geral, nota-se que, pacientes com SM e sem DCV apresentam valores de Pressão Arterial Diastólica (PAD) e LDL- colesterol mais elevados em comparação com o grupo com DCV. Com isso, fica evidente, que no grupo com DCV estabelecida, 82,5% dos pacientes fazem uso de sinvastatina e, estão controlados pelo uso dessa medicação. Já, no grupo sem DCV apenas 27,5% dos pacientes fazem uso desta medicação anti inflamatória, o que corresponde a apenas  $\frac{1}{4}$  desses indivíduos e, o que explica, possivelmente, os valores elevados da PAD e LDL- colesterol nesse grupo de pacientes. Por fim, os dois grupos apresentam características semelhantes e não diferem de forma significativa nas demais variáveis analisadas.

Na Figura 1, estão representados os valores de IL-6 avaliados e analisados em ambos os grupos de pacientes. A diferença entre as médias encontradas para esta avaliação, apesar de significativas ( $P=0,036$ ) não foram muito discrepantes, assim, mesmo com pouca diferença, percebe-se que no grupo com DCV os níveis séricos de IL-6 encontram-se mais elevados, porém, mais dispersos, ou seja, a amplitude de variação nesse grupo mostra-se muito mais elevada quando comparada com o grupo sem DCV.

A Figura 2, representa as diferenças encontradas na análise da IL-6 entre os grupos sem e com DCV. Quando os níveis de IL-6 foram divididos pelo ponto de corte inferior a 13 ( $IL-6 < 13$ ) e iguais ou superiores a 13 ( $IL-6 \geq 13$ ), foram realizadas as análises de associação com os dois grupos investigados. De acordo com os resultados, foi detectada associação estatística significativa ( $P=0,023$ ) entre o grupo com DCV e níveis séricos de  $IL-6 \geq 13$ . Os dados apontaram um risco 3,86 (IC 95%: 1,12 - 13,26) vezes maior no grupo com DCV para níveis de  $IL-6 \geq 13$ .

### **Discussão:**

A SM é definida como um distúrbio metabólico caracterizada por fatores que aumentam a predisposição e o risco para o desenvolvimento de DCV<sup>2</sup>. O sobrepeso e a obesidade<sup>17,18</sup>, juntamente com três ou mais critérios como, DM tipo 2<sup>5</sup>, hipertensão, elevados níveis de triglicérides e baixos níveis de HDL – colesterol, classificam o indivíduo com SM e, esses critérios, quando associados, são considerados de alto risco, pois aumentam a inflamação e a chance de ocorrência de novos eventos cardiovasculares nesses indivíduos<sup>2</sup>.

Esta relação entre o fator de risco obesidade abdominal e DCV vem sendo estabelecida em alguns estudos epidemiológicos. Em um estudo de coorte com 44.702 mulheres nos EUA, livres de DAC, idade entre 40-65 anos, foi observada a evolução

deste grupo de mulheres durante o período entre 1986-1994 e foram reportados 251 Infartos do Miocárdio e 69 mortes relacionadas à DAC e, a circunferência abdominal aumentada esteve associada de maneira independente com o risco de DAC no grupo estudado<sup>19</sup>.

Outro estudo francês, com uma amostra de 7.079 homens, verificou que a obesidade abdominal que foi medida pelo diâmetro sagital abdominal, foi associada significativamente com o risco aumentado de morte súbita, mesmo após terem sido feitos ajustes para idade, índice de massa corporal, gordura subcutânea do tronco, diâmetro torácico sagital, tabagismo, pressão arterial sistólica, diabetes e níveis de colesterol<sup>20</sup>.

Da mesma forma, uma revisão sistemática com 3459 indivíduos, com e sem Síndrome Metabólica, comparou a relação entre as características clínicas e progressão da placa aterosclerótica entre os grupos. Esses, foram monitorados pela ultrassonografia intravascular, durante 7 ensaios clínicos. O resultado encontrado foi que mais da metade dos indivíduos (57,8%) eram portadores de Síndrome Metabólica, idade média de  $57,3 \pm 9,2$  anos, sendo 32,3% do sexo feminino. O grupo portador de Síndrome Metabólica, mostrou-se altamente prevalente e associado a maior progressão da aterosclerose coronária do que o grupo sem SM<sup>12</sup>.

No entanto, esses fatores de risco, podem ainda conduzir ao desequilíbrio endotelial<sup>21,22</sup> liberando citocinas inflamatórias na corrente sanguínea, como o biomarcador IL-6<sup>8</sup>. Os marcadores inflamatórios são responsáveis pela lesão endotelial e agregação plaquetária e, como consequência, podem levar a formação de placa aterosclerótica<sup>2</sup>.

Entretanto, o presente estudo buscou verificar a associação de DCV com o aumento dos níveis séricos de IL-6 em pacientes com SM e para isso, foram então, avaliados e comparados os níveis séricos de IL-6 nesses grupos de pacientes.

Nesse estudo os níveis de IL-6 mostraram-se mais elevados nos pacientes com SM e DCV estabelecida, reforçando a associação existente entre a SM e os demais fatores de risco tradicionais à DCV, o que indica, possivelmente, que esses indivíduos possam estar mais suscetíveis a novos eventos cardiovasculares como, o IAM e o AVC, como já descrito anteriormente na literatura<sup>19</sup>.

No entanto, esse aumento nos níveis séricos de IL-6 em pacientes com SM e com DCV estabelecida foi quatro vezes maior em relação ao grupo sem DCV o que pode ser explicado devido a associação da SM com maior liberação de citocinas inflamatórias como a IL-6 pelo tecido adiposo, aumentando a prevalência de DCV nesses indivíduos,

---

sendo esta combinação de alto risco, aumentado em 2,5 vezes a mortalidade na população mundial<sup>23</sup>.

Níveis elevados de IL-6 estão relacionados a um maior risco de eventos cardiovasculares na evolução de pacientes pós Síndrome Coronariana Aguda, no entanto, o valor prognóstico dos níveis séricos de IL-6 não estão definidos em pacientes com DAC crônica estável<sup>24</sup>.

A IL-6, desempenha um papel importante na patogênese da DAC e níveis elevados desse biomarcador inflamatório foram encontrados em humanos com placas ateroscleróticas. Ainda, elevados níveis de IL-6 estão correlacionados com aumento da mortalidade, como na angina instável, disfunção ventricular esquerda, propensão ao diabetes e suas complicações, hipertensão, obesidade e vários tipos de câncer<sup>25</sup>.

Buscando uma nova associação a ser abordada, pode-se ainda comentar, sobre o uso de sinvastatina nos grupos sem e com DCV. Pode-se perceber que, mesmo com o uso desta medicação em quase toda a amostra com DCV estabelecida (82,5%), o LDL-Colesterol e a PAD mostraram-se mais baixos no grupo sem DCV. Isto nos remete a entender que, nesses pacientes com DCV, o processo inflamatório encontra-se ainda muito expressivo, o que sugere, o alto risco da ocorrência de novos eventos cardiovasculares. Ou seja, mesmo com uso de medicação anti inflamatória, podemos observar, que o grupo de pacientes com DCV possui alto risco cardiometabólico e a inflamação parece ser constante nesses indivíduos.

Neste contexto, o estudo dos biomarcadores inflamatórios, como a IL-6, são de grande valia para a população, pois visam identificar precocemente o risco cardiovascular nos indivíduos. Torna-se, ainda, oportuno, o uso do conhecimento sobre os biomarcadores, visando um diagnóstico mais preciso e eficaz, exercendo um controle terapêutico maior no que diz respeito à prevenção da ocorrência de novos eventos cardiovasculares, objetivando a redução desses episódios e a melhoria da saúde geral desses indivíduos.

Trabalhos adicionais, que reportem as mesmas características desse estudo, não foram encontrados. Esse, possui limitações como todo estudo transversal. Assim, são necessárias pesquisas adicionais que possam identificar melhor a associação do biomarcador IL-6 e DCV em pacientes com SM pois, as exposições e os desfechos avaliados foram realizados em um único momento, o que pode impossibilitar estabelecer relações mais específicas sobre o contexto estudado.

## Conclusão:

O estudo demonstrou que, pacientes com SM e com DCV estabelecida, apresentaram níveis séricos da citocina inflamatória IL-6 mais elevados, o que confirma sua associação com o desenvolvimento de DCV. Esses pacientes, mesmo fazendo uso de estatinas, com potencial de ação anti inflamatória, ainda persistem com níveis de IL-6 elevados, conferindo maior risco e probabilidade de ocorrência de novos eventos cardiovasculares.

**Tabela 1 – Características basais dos grupos de pacientes com Síndrome Metabólica segundo ausência ou presença de Doença Cardiovascular**

Características	Sem DCV (n=40)	ComDCV (n=40)	p
Idade, anos	60±10	58±9	0,48§
Sexo masculino, n° (%)	14 (35)	18 (45)	0,49¥
IMC, Kg/m <sup>2</sup>	32,6±5,0	31,4±4,7	0,29§
Circunferência abdominal, cm	107±11	107±11	0,95§
Relação C/Q	0,98±0,09	1,00±0,07	0,22§
PAS, mmHg	155±27	147±24	0,22§
PAD, mmHg	92±11	84±14	0,008§
HAS, n°(%)	19 (47,5)	22(55,0)	0,66¥
Diabetes Mellitus 2, n° (%)	16 (40,0)	23 (57,5)	0,18¥
Glicemia de jejum, mg/dL	140±71	146±76	0,74§
Glicose Cont. ≤ 99mg/dL, n° (%)	28 (70,0)	28 (70,0)	>0,99¥
Colesterol Total, mg/dL	208±47	187±54	0,081§
LDL, mg/dL	129±39	107±46	0,026§
HDL, mg/dL	46±12	42±8	0,095§
Triglicerídeos, mg/dL	212±99	202±138	0,72§
Uso de Sinvastatina, n°(%)	11(27,5)	33 (82,5)	<0,001¥

Os dados são apresentados como média±desvio-padrão ou contagens (percentuais)

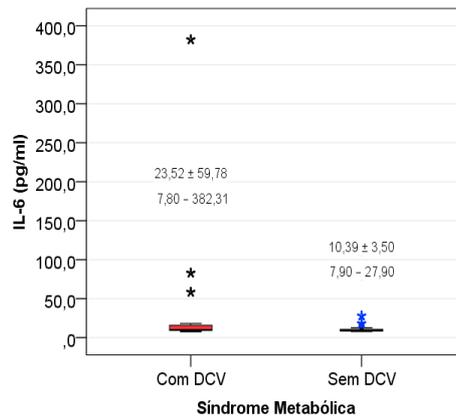
§Teste t-Student para grupos independentes;

¥Teste Qui-quadrado de Pearson

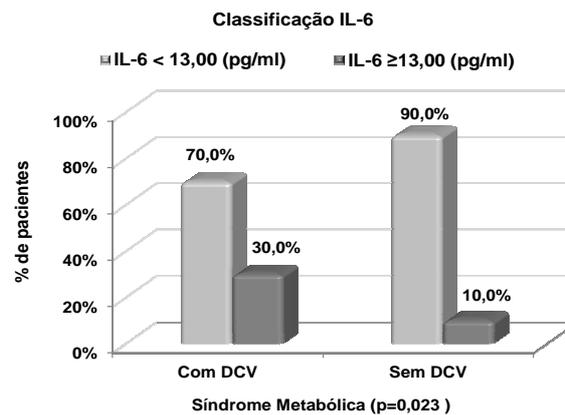
**Tabela 2 - Média, desvio padrão, mediana e amplitude para os valores de IL-6 em pacientes com SM com e sem DCV**

IL-6	Síndrome Metabólica		p£
	Com DCV (n=40)	Sem DCV (n=40)	
<b>Níveis/valores</b>			
Média±desvio padrão	23,52±59,78	10,39±3,50	
Mediana (1°-3° quartil)	9,80 (9,20-15,97)	9,40 (8,6-10,7)	<b>0,039£</b>
Amplitude	7,80 – 382,31	7,90 – 27,90	

£: Teste de Mann Whitney



**Figura 1** - Gráfico Boxplot representando os valores de interleucina-6 destacando a média±desvio padrão e amplitude (mínimo – máximo) em pacientes com síndrome metabólica segundo ausência ou presença de doença cardiovascular (DCV)



**Figura 2** – Gráfico de barras representando as proporções de pacientes com valores de interleucina-6 (IL-6)  $\geq 13$  pg/mL, odds ratio (OR: 3,86; IC95%: 13,26 para DCV, em pacientes com síndrome metabólica segundo ausência ou presença de DCV

## Referências

1. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. Nutrition. 1997;13(1):65; discussion 4, 6.
2. Espinola-Klein C, Gori T, Blankenberg S, Munzel T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. Front Biosci. 2011;16:1663-74.

3. Goyenechea E, Parra MD, Martínez Hernández, JA. Role of IL-6 and its -174G>C polymorphism in weight management and in the metabolic comorbidities associated with obesity. *Na Sist Sanit Navar*. 2005;28(2):357-66.
4. Curat CA, Miranville A, Sengenès C et. al. From Blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53:1285-1292.
5. Wozniak ES, Gee LL, et. al. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1847-56.
6. Wurm S, Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Buechler C. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:7.
7. Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):21-5.
8. Münzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 2008;40:180-196.
9. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
10. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
11. Elks CM, Francis J. Central adiposity, systemic inflammation, and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(2):99-104.
12. Bayturan O.; E. Murat, T.; Andrea L. et. al. The metabolic Syndrome, Its Component Risk Factors, and Progression of Coronary Atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170 (5):478-484.
13. Prestes J, Donatto FF, Dias R, Frolinni, AB, Cavaglieri CR. Papel da Interleucina-6 como sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício Físico. *Fit Perform J*. 2006;5(6):348-53.
14. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Ea, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
15. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
16. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 1:S67-74.

- 
17. York DA, Rossner S, Caterson I. et. al. American Heart Association. Prevention conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke. Group Worldwide Demographics of Obesity. *Circulation* 2004;110:363-70.
  18. Celoria BMJ. Associação entre variantes do gene da adiponectina (ADIPOQ): -11391 G/A, -11377 C/G, + 45T/G e I164T e os níveis circulantes de adiponectina de alto peso molecular e fatores de risco cardiometabólico [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas; 2013.
  19. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH. et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280:1843-8.
  20. Empana JP, Ducimetiere P, Charles MA, Jouven X. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: The Paris Prospective Study I. *Circulation* 2004;110:2781-5.
  21. Barzilay J, Freedland E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol* 2003;52:85-94.
  22. Koh KK, Han SH, Quon MJ. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1978-85.
  23. Lakka HM, Laaksonem DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21):2709-16.
  24. Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:513948.
  25. Fisman EZ, Tenenbaum A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Oct 11;9:62.

## Anexo 3 – Artigos aceitos para publicação FIEP Bulletin janeiro 2015

Carta de Aceite - XII Congresso Científico Latino...

<http://www.congressofiep.com/cartadeaceite.php...>



**XII Congresso Científico Latino-Americano da FIEP**  
**XII Congresso Brasileiro Científico da FIEP**  
**"Prof. Dr. Manoel José Gomes Tubino"**

www.congressofiep.com - 22/11/2014 12:46:45 - e-carta 55020

Foz do Iguaçu, 22 de Novembro de 2014.

**APROVAÇÃO DE TRABALHO NAS SESSÕES CIENTÍFICAS:**

Do 30º Congresso Internacional de Educação Física - FIEP 2015,  
 XII Congresso Científico Latino Americano da FIEP e XII Congresso Brasileiro Científico da FIEP

Assunto: CARTA DE ACEITE

Prezado(a) Professor(a) LARA COLOGNESE HELEGDA,

A Comissão do **30º Congresso Internacional de Educação Física - FIEP** e do **XII Congresso Científico Latino-Americano da FIEP / XII Congresso Brasileiro Científico da FIEP** tem o prazer de comunicar a Vossa Senhoria que seu trabalho **FOI APROVADO** pela Comissão Científica para ser apresentado na **SESSÃO CIENTÍFICA DE ARTIGOS**, durante o Congresso que será realizado em Foz do Iguaçu, estado do Paraná/Brasil, no período de 10 à 14 de janeiro de 2015. Com a abertura oficial no dia 10/01/15, no período da noite.

O trabalho será publicado na Revista Internacional da FIEP - The FIEP BULLETIN, publicada desde 1931, com ISSN 0256-6419, volume 85 - Edição Especial - Artigos, Ano 2015, que será entregue na confirmação da inscrição no dia 10 de janeiro, em Foz do Iguaçu. As apresentações serão entre os dias: 11, 12 e 13 de janeiro de 2015. Os dias e horários poderão ser confirmados à partir do dia 12 de dezembro pelo nosso site.

Outro sim, salientamos que todos os autores, co-autores e orientador inscritos receberão o exemplar da revista contendo o trabalho publicado no ato da retirada do seu material de participação, e seus respectivos certificados serão entregues logo após a apresentação.

Esperamos poder contar com sua participação e divulgação para que outros colegas também possam participar do maior evento científico da FIEP.

A comissão científica reserva-se o direito de não publicar o artigo mediante o não cumprimento de qualquer uma das informações contidas nesta carta de aceite e nas normas de publicação de trabalhos científicos (disponíveis no site oficial do congresso).

Dúvidas e informações pelo telefone (45) 3523-0039, pelo e-mail: [atendimento@congressofiep.com](mailto:atendimento@congressofiep.com), ou através do site: [www.congressofiep.com/cientifico](http://www.congressofiep.com/cientifico)

Na certeza de estarmos trabalhando para uma Educação Física mais significativa no Brasil e na América Latina, sendo o que se apresenta para o momento, subscrevo o presente documento.

SAUDAÇÕES FIEPIANAS,

  
**Prof. Drº José Fernandes Filho-Ph.D**  
 Editor

  
**Almir Adolfo Gruhn**  
 Presidente Mundial da FIEP  
 Coordenador Geral do Congresso

A/C: LARA COLOGNESE HELEGDA

- Artigo **SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES: RELAÇÃO ENTRE EXERCÍCIOS FÍSICOS E INTERLEUCINA-6.**  
— LARA COLOGNESE HELEGDA, JANARA FURTADO, LUIZ CARLOS BODANESE
- Artigo **EDUCAÇÃO PARA A PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES: O VALOR DAS MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA.**  
— LARA COLOGNESE HELEGDA, LUIZ CARLOS BODANESE

---

## METABOLIC SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASE: THE RELATIONSHIP BETWEEN PHYSICAL EXERCISE AND INTERLEUKIN-6.

HELEGDA, Lara Colognese<sup>1</sup>

FURTADO, Janara<sup>2</sup>

BODANESE, Luiz Carlos<sup>3</sup>

Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul – PUCRS  
Porto Alegre/RS/Brasil  
[larahelegda@gmail.com](mailto:larahelegda@gmail.com)

<sup>1</sup> Physical Educator and Physiotherapist. Specialist in Physical Activity Sciences Aspects of Sports Medicine by UNOPAR-PR and Exercise Applied to Cardiac Rehabilitation and Special Groups by UGF-RJ. Master in Electrical Engineering with emphasis in Biomedical Engineering PUCRS. PhD Student of Postgraduate Medicine and Health Sciences PUCRS.

<sup>2</sup> Graduate Program in Endocrinology and Metabology, PUCRS. Endocrinology Department, Hospital São Lucas – HSL/ PUCRS.

<sup>3</sup> Cardiologist. Professor of Cardiology and Professor of Postgraduate Medical School of PUCRS. Fellow do American College of Cardiology.

### ABSTRACT

**Introduction:** Environmental factors and modifiable lifestyle, including diet and exercise, have been shown to be crucial in the prevention of metabolic syndrome and Cardiovascular Diseases. Metabolic syndrome consists of metabolic disorders, coagulation disorders and is characterized by a proinflammatory state, an increase of circulating levels of cytokines, such as interleukin-6. **Methodology:** Literature review by subject. Publications in English, Portuguese, Italian and Spanish scientific articles researched in MEDLINE (PUBMED), BIREME (LILACS) and SCIELO 2008-2014 and books published from 2005 to 2010 were used. **Objective:** Review about Metabolic Syndrome and Cardiovascular diseases and the relationship of these diseases with exercise and serum levels of Interleukin-6. **Conclusion:** The muscle tissue is a source of production of interleukin-6 during prolonged exercise and muscle glycogen concentration can be a determining, regulating this cytokine response to physical exercise, benefiting individuals who practice regularly, preventing the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases.

**Keywords:** Metabolic Syndrome; Cardiovascular Diseases; Exercise; Interleukin-6.

## **INTRODUCTION**

Although genetic inheritance be of great importance in determining factor and susceptibility to cardiovascular diseases, environmental factors and modifiable lifestyle, including diet and exercise, have been shown to be crucial in preventing these diseases (GALZARAND et.al., 2012). It is estimated that 75% of new cases of chronic degenerative diseases could be explained by inadequate diet and physical inactivity. Still, low cardiorespiratory fitness, muscular strength and low physical inactivity may increase three to four times the prevalence of Metabolic Syndrome (COELHO et.al., 2009).

Metabolic syndrome consists of alterations in the metabolism of carbohydrates, lipids, abdominal obesity, hypertension, and clotting disorders and is characterized by a proinflammatory state, an increase of circulating levels of cytokines such as, C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) (GOTTLIEB et.al., 2008).

Therefore, the general objective of this study was to review about Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases and the relationship of these diseases with exercise and Serum Levels of Interleukin-6.

## **METHODOLOGY**

A literature review subject to the description of the study was conducted. Publications in English, Portuguese, Italian and Spanish scientific articles researched in MEDLINE (PUBMED), BIREME (LILACS) and SCIELO 2008-2014 data and books published from 2005 to 2010 studied at the Central Library and Library of Medicine, were used Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). The subject descriptors used were: Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, Interleukin-6 and Exercises.

## **METABOLIC SYNDROME AND ATHEROSCLEROTIC**

Several studies have focused on the association between metabolic syndrome and atherosclerosis. The Atherosclerosis is a chronic inflammatory and degenerative process that affects the blood vessels and is characterized by the accumulation of lipids, inflammatory cells and fibrous elements in the subendothelial space in the intimal layer of the artery (TEODORO et.al., 2010).

Cardiovascular Diseases have clinical manifestations usually in the form of acute myocardial infarction, stroke, angina or sudden death (TEODORO et.al., 2010; LIU et.al., 2011).

A systematic review of progression of atherosclerosis, intravascular ultrasonography combined with 3459 patients, those with Metabolic Syndrome or not, and all with arterial disease, it was found that in individuals with Metabolic Syndrome, the prevalence of disease progression was longer (57.8%). However, in a multivariate analysis, the same study found that the progression of atherosclerotic plaque seemed to be more influenced by individual risk factors in patients with coronary heart disease who have jointly diabetes mellitus and abdominal obesity. So, the question remains equivocal that metabolic syndrome may possess a specific disease entity or, if it simply represents an association of risk factors that describe its definition (BAYTURAN et.al., 2010).

However, poor diet and physical inactivity are among the major factors that can trigger the metabolic syndrome and, consequently, cardiovascular disease. But when modified, can bring great benefits and ensure quality of life to those who are educated and appropriate for a healthy life (GOTTLIEB et.al., 2008).

## **CARDIOVASCULAR DISEASE AND INTERLEUKIN-6**

Interleukin-6 is a multifunctional cytokine that regulates humoral and cellular response and plays a central role in inflammation and tissue injury. Its effects are mediated through interaction with its receptor complex, IL-6RB, also known as gp130. Also plays a role in the pathogenesis of Coronary Artery Disease and large amounts of IL-6 are found in human atherosclerotic plaques (FISMANN et.al., 2010).

The levels of IL-6 are associated with an increased risk of cardiovascular events in the evolution of patients after acute coronary syndrome, however, the prognostic value of serum titers of IL-6 are not defined in patients with stable chronic coronary artery disease (FAIN et.al., 2010).

Positive levels of interleukin-6 are correlated with increased mortality, such as unstable angina, left ventricular dysfunction, propensity to diabetes and its complications, hypertension, obesity and various cancers (FISMANN et.al., 2010).

However, Interleukin-6 also possesses anti-inflammatory activity, making two aspects are favorable in the body: protection against bacterial infections, inactivating pro-inflammatory mediators, septic shock attenuating and inducing the production of cortisol and in a second aspect influencing insulin sensitivity during regular physical exercise (LAVIE et.al., 2009; DELBIN et.al., 2009).

## **EXERCISE AND INTERLEUKIN -6**

IL-6 was shown to have a controlling stake in metabolic pathways during regular exercise. When combined, balanced diet and regular exercise, were optimal therapies for obesity. In addition, IL-6 is a biologically active substance which is not only secreted by cells of the immune system during inflammatory conditions, but is also released by adipose tissue and muscle contraction in the absence of inflammation (EDER et.al., 2009).

In skeletal muscle, the expression of IL-6 increases after exercise and is expressed by muscle fibers during contraction, is released in large amounts of muscle to the circulation during this practice. This cytokine may play an important role in glucose homeostasis during prolonged exercise, optimizing the metabolic response during muscle activity (DELBIN et.al., 2009).

Also, a metabolic perspective, IL-6 has lipolytic effects in combination with physical exercise, and the infusion of IL-6 in rats increased the concentrations of fatty acids and triglycerides in a dose-dependent manner. Thus, mice deficient in IL-6 developed obesity in advance, and when treated with IL-6 for 18 days showed significant reduction in body weight (SOUZA et.al., 2008).

Moreover, Interleukin-6 from skeletal muscle may be considered as a "exercise factor" this "miocina" (cytokine produced in skeletal muscle) can contribute to most of the plasma increases observed during exercise and exercises metabolic effects in other tissues, such as liver, adipose tissue and brain (GOMES et.al., 2009; SOUZA et.al., 2008; FISMANN et.al., 2010).

Fismann and Tenenbaum (2010) emphasize that during exercise the IL-6 is synthesized and released by muscles, and insulin action is enhanced immediately at the onset of muscle recovery. Skeletal muscle can then be considered as an endocrine organ, contractile muscles produce IL-6 and the release into the blood exerting their effects on other organs in a similar way with a hormone.

The increase in circulating levels of IL-6 after exercise is a consistent finding, proportional to exercise duration, exercise intensity, muscle mass involved in mechanical work and muscular endurance capacity. Thus, the possibility is that many of the beneficial health effects may be related to regular physical exercise, in a mediated ultimately by interleukin-6 (FISMANN et.al., 2010).

## **CARDIOVASCULAR DISEASE AND EXERCISE**

Regular exercise is associated with a decrease in the incidence of cardiovascular events (TEODORO et.al., 2010) and has been touted as a major non-pharmacological measures, being beneficial, protective, contributing to the maintenance of health and prevention (PORTO, 2005).

Physical exercise can be defined as any physical activity that is planned, structured, performed with a systematic repetition of oriented movements, with the aim to condition, improve physical fitness and health of those who practice (TERRA et.al., 2010).

In the contemporary world the exercise have a greater contribution in the prevention of degenerative diseases and cardiovascular diseases directly influencing the successful treatment of individuals, re-educating them, providing personal satisfaction, social integration, rehabilitation of the habits of everyday life, and, above all, educational teaching strategies for achieving a healthy lifestyle and quality of life (DELBIN et.al., 2009; COELHO et.al., 2009).

The benefits of exercise have also been shown in the prevention and treatment of risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, obesity and osteoporosis (DELBIN et.al., 2009).

Thus, we emphasize that exercise training improves exercise capacity, endothelial function and causes the development of collateral blood vessels occurs in patients with Coronary Artery Disease, Chronic Heart Failure improving and peripheral arterial disease, as well as the exercise regular exercise is associated with loss of body weight, blood pressure and improves insulin sensitivity (TEODORO et.al., 2010).

Also, regular aerobic exercises have been used and recommended in the prevention and treatment of atherosclerosis and dyslipidemia. The Brazilian Society of Cardiology recommends regular aerobic exercise on a weekly frequency of three to six times, lasting 30-60 minutes per session, with moderate intensity, 50-60% of maximum heart rate (TEODORO et.al., 2010; DELBIN et.al., 2009).

Already, Delbin (2009) emphasizes that for the improvement of cardiorespiratory fitness, the ideal physical exercise is one that the individual performs moderately, at an intensity between 50% to 75% of maximal oxygen consumption, with weekly frequency of 3 to 5 sessions and also lasting 30 to 60 minutes of continuous activity. Also emphasizes the individuality of physical training proposed concerning the intensity, frequency and duration of activities, considering the need to evaluate the physical and clinical conditions of each individual so that the effects of exercise are actually beneficial to health.

## **FINAL**

The combination of metabolic syndrome and its five components (hypertriglyceridemia, hyperglycemia, hypertension, low levels of cholesterol- HDL and abdominal obesity/adiposity) should not only be useful in the identification of cardiovascular disease, but also to represent symptoms of other underlying diseases or conditions. Furthermore, the diagnosis of metabolic syndrome can improve the treatment of individuals with subclinical cardiovascular disease diagnosis and helping them and motivating them to change lifestyle (OZGUR et.al., 2010).

Inflammatory markers are well established when related to the development of atherosclerotic disease and are useful in predicting high cardiovascular risk. These same mechanisms that promote dysfunction and/or endothelial injury, initiate the inflammatory process and the release of numerous proteins able to accuse the harmful event when researched and quantified in the blood, increasing the chance of treatment, primarily pharmacological, preventing more serious anomalies and, how secondary search, changes in lifestyle, including balanced diet and exercise routine in life (GOMES et.al.,

2009; KAUR, 2014).

Interleukin-6 is a cytokine with operations in both the innate immune response as in adaptive (SOUZA et.al., 2008) and constitutes an important inflammatory marker, is involved in many immunological activities, playing an important role in the rupture process atherosclerotic plaque, with its increased serum levels in these events (GOMES et.al., 2009).

However, elevations of interleukin-6 in response to exercise may exert an anti-inflammatory role, and during his practice, an energy crisis that stimulates hepatic glycogenolysis and glucose release, helping to keep blood sugar may occur (GOLBIDI and LAHER, 2014). Also, Interleukin-6 stimulates angiogenesis mediated vascular growth and vascular endothelial growth factor (LAVIE et.al., 2009).

Still, the expression of Interleukin-6, increases after exercise through muscle fibers during muscle contraction, being released in large amounts, the muscle into the bloodstream. It should be noted that these plasma concentrations of interleukin-6 increase with the duration and intensity of exercise, may have influenced the amount of recruited muscle mass and individual aerobic capacity (FISMANN et.al., 2010).

## CONCLUSION

Therefore, the muscle tissue is a source of production of interleukin-6 during prolonged exercise, the aerobic exercise and muscle glycogen concentration can be a determining, regulating this cytokine response to physical exercise, benefiting individuals who practice them regularly, preventing the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases (EDER et.al., 2009; TERRA et.al., 2010).

## REFERENCES

- COELHO, C. F.; BURINI, R. C. Atividade Física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. *Revista de Nutrição*, v. 22, n. 6, p. 937-946, 2009.
- DELBIN, M. A.; ANTUNES, E.; ZANESCO, A. Papel do exercício físico na isquemia/reperfusão pulmonar e resposta inflamatória. *Rev Bras Cardiovasc.*, v. 24, n. 4, p. 552-561, 2009.
- EDER, K.; BAFFY, N.; FALUS, A.; FULOP, A. K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, v. 58, p. 727-736, 2009.
- FAIN, N. J. Release of Inflammatory Mediators by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily by the Nonfat Cells: A Review. *Mediators Inflamm.*, v. 2010, p. 513948, 2010.
- FISMANN, E. Z.; TENENBAUM, A. The ubiquitous interleukin-6: a time for reappraisal. *Cardiovascular Diabetology.*, v. 9, p. 62, 2010.
- GOLBIDI, S.; LAHER, I. Exercise induced adipokine changes and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v. 80, n. 6, p.825-833, jun., 2014.
- GOLZARAND, M.; TOOLABI, K.; EBRAHIMI-MAMEGHANI, M. Association between modifiable lifestyle factors and inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *EMHJ*, v. 18, n. 7, p. 735-741, 2012.
- GOMES, M. A. M.; NETO, N. C. M.; BISPO, I. G. A. Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura. *Rev SOCERJ*, v. 22, n. 6, p. 398-403, 2009.
- GOTTLIEB, M. G. V.; DA CRUZ, I. B. M.; BODANESE, L. C. Origem da Síndrome Metabólica: aspectos genético-evolutivos e nutricionais. *Scientia Medica, Porto Alegre*, v. 18, n. 1, p. 31-38, 2008.

- 
- GUEDES, N. G.; LOPES, M. V. O. Exercício físico em portadores de hipertensão arterial: uma análise conceitual. *Rev Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre, v. 31, n. 2, p. 367-374, jun. 2010.
- KAUR, J. A Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice. Cardiol Res Pract.*, v. 2014, n. 943162; 2014.
- LAVIE, C. J.; THOMAS, R. J.; SQUIRES, R. W. et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc.*, v. 84, n. 4, p. 373-383, 2009.
- LIU, R.; WANG, X.; BU, P. Omentin -1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.*, v. 93, n. 1, p. 21-25, Jul. 2011.
- BAYTURAN O.; E. MURAT, T.; ANDREA, L. et. al. The metabolic Syndrome, Its Component Risk Factors, and Progression of Coronary Atherosclerosis. *Arch Intern Med.*, v. 170, n. 5, p. 478-484, 2010.
- PORTO, C. C. *Doenças do Coração: prevenção e tratamento*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- SOUZA, J. R. M.; OLIVEIRA, R. T.; BLOTTA, M. H. S. L.; COELHO, O. R. Níveis Séricos de Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-18 (IL-18) e Proteína C Reativa (PCR) na Síndrome Coronariana Aguda sem Supra desnivelamento do ST em Pacientes com Diabetes Tipo 2. *Arq Bras Cardiol.*, v. 90, n. 2, p. 94-96, 2008.
- TEODORO, B. G.; NATALI, A. J.; FERNANDES, S. A. T. et al. A influência da intensidade do exercício físico aeróbio no processo aterosclerótico. *Rev Bras Med Esporte*, v. 16, n. 5, p. 382-387, 2010.
- TERRA, N.; OPPERMANN, R.; TERRA, P. *Doenças geriátricas & exercícios físicos*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2010.

---

## EDUCATION FOR PHYSICAL EXERCISE IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE: THE VALUE OF CHANGES IN LIFESTYLE.

HELEGDA, Lara Colognese <sup>1</sup>  
BODANESE, Luiz Carlos <sup>2</sup>

Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul – PUCRS  
Porto Alegre/RS/Brasil  
[larahelegda@gmail.com](mailto:larahelegda@gmail.com)

<sup>1</sup> Physical Educator and Physiotherapist. Specialist in Physical Activity Sciences - Aspects of Sports Medicine by UNOPAR-PR and Exercise Applied to Cardiac Rehabilitation and Special Groups by UGF-RJ. Master in Electrical Engineering with emphasis in Biomedical Engineering PUCRS. PhD Student of Postgraduate Medicine and Health Sciences PUCRS.

<sup>2</sup> Cardiologist. Professor of Cardiology and Professor of Postgraduate Medical School of PUCRS. Fellow do American College of Cardiology.

### ABSTRACT

**Aims:** The decrease in daily physical activities and physical exercises performed by the population in general, can be clearly observed, contributing to the increase in chronic degenerative diseases and, consequently, to the increase in cardiovascular disease. The physical exercise is associated with a decreased incidence of cardiovascular events, together with a well balanced diet. Therefore, education, understanding and motivation of individuals to adherence to exercise programs and changes in lifestyle are important and can help in preventing these diseases. **Methodology:** Literature review by subject in MEDLINE (PUBMED), BIREME (LILACS) and SCIELO database, published from 2008 to 2014 and books published from 2005 to 2010. **Objective:** Highlight the importance of educating individuals to lifestyle change with physical exercise in the prevention of cardiovascular diseases. **Conclusions:** The improvement of eating habits and physical exercise have been considered effective at preventing cardiovascular disease and can aid in the treatment of these individuals, making them able to do their work with autonomy, self-awareness and self-discipline, thus gaining quality of life, health and general welfare. Adherence to lifestyle changes will only be won when understood and introjected by the individual and, also, a joint action with health care professionals through education and awareness, aiming at reducing mortality and improving the quality of life and life expectancy.

**Keywords:** Education; Prevention; Exercise; Cardiovascular Diseases.

## INTRODUCTION

The reduction in daily activities evidenced today denote aspects of the contemporary world and modernization. Further decreasing the daily and regular exercise performed by the population in general physical activity can be observed. Regardless of age, social class or ethnicity, some behavioral aspects have emerged in order to harm the health of individuals, contributing to the increase of risk factors for chronic degenerative diseases and, consequently, to the increase of Cardiovascular Diseases (PORTO, 2005; LEE, 2010).

According to the Institute of Geography and Statistics, one third of all deaths of world population (16.7 million people) are caused by heart diseases (TEODORO et.al., 2010).

However, among the risk factors that predispose to the onset of this disease, there is a sedentary lifestyle or physical inactivity that occurs in all age groups. By the American Heart Association (AHA), the sedentary lifestyle is a major modifiable risk factor for heart disease and is seen as a global health problem (TERRA, 2010; LAVIE et.al., 2009; PENA et.al., 2011).

The reasons that lead to inactivity, one of the possible factors is the lack of knowledge of how to exercise, the purpose of each exercise and the distorted perceptions of the benefits of the same.

Physical exercise is associated with a decrease in the incidence of cardiovascular events may act in primary, secondary or tertiary prevention of health. It is characterized by all physical activities that are planned, structured in order to condition, improve physical fitness and health of those who practice (TEODORO et.al., 2010; GUEDES et.al., 2010).

In a general approach, the health care of individuals with risk factors for cardiovascular diseases have become efficient with regard to preventive education, change in lifestyle and improved quality of life.

Therefore, the general objective of this study was to demonstrate the importance of education of individuals to changes in lifestyle with the practice of exercises prevention of sedentary and others risk factors that may culminate in cardiovascular exercises.

## METHODOLOGY

In this study, we used literature review by subject. Library were used as references, publications in English, Portuguese, Spanish and Italian scientific articles in the MEDLINE (PubMed), BIREME (LILACS) and SCIELO 2008-2014 and books published from 1982 to 2010 found in the Central Library and medicine at the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). The subject descriptors used for the research were: education, exercise and aerobic exercises, prevention and control of cardiovascular diseases.

## EDUCATION FOR CHANGES IN LIFESTYLE

The attainment and preservation of quality of life understood in a generic sense are linked intimately to lifestyle, including eating patterns, practice of daily activity, physical exercise, not adherence to harmful habits and the way individuals perceive work, family and so-called "strain of modern life" (PORTO, 2005). Thus, the willingness of individuals to understand the changes in lifestyle are crucial and important to obtain a positive impact with regards to improvement in quality of life (RAMOA et.al., 2014).

Thus, education for prevention implies the need to cope with behavioral and

motivational obstacles, however, the objective is to promote health, seeking with each individual consciousness and freedom, making them able to do their work with self-awareness and self-discipline. To do so, the motivation is essential to the smooth running of the learning element, regardless of the purpose to be achieved (COUTO, 1995; CAÑETE, 1996; CARRETERO, 1997; RAMOA et.al., 2014). Thus, determining goals involves setting priorities, deciding what is valid and what is not valid for changes in lifestyle (SAVIANI, 1985).

Yet, knowledge alone is not enough when not bound to learn to do. Education in its sense of wholeness believes that learning includes the integral development of the human being: intelligence, sensitivity, ethical and aesthetic sense, personal responsibility, spirituality, autonomous and critical thinking, imagination, creativity, initiative (PERRENOUD, 2001; SOUZA, 2004).

Therefore, learning implies the pursuit of information, which, in continual progress, must become knowledge (ASSMANN, 2000), it is necessary that the search for knowledge is understood in a continuous exchange, this is "learning learning" (ENRICONE, 2001).

Allied to these precepts, health professionals have an important function to perform guidance, clarification and performances, providing necessary follow-up to individuals who need them for achieving better changes in lifestyle and, consequently, better quality of life.

Assmann and Sung (2000) emphasize that "... the hope of a more humane world, a deeper sense of life depends on education, responsible care to know, the forms of learning and knowledge."

## **PREVENTIVE EDUCATION WITH THE PRACTICE OF PHYSICAL EXERCISE**

It is known that a sedentary lifestyle and an unbalanced diet are factors responsible for excessive accumulation of abdominal fat and that your back is the basis of a cascade of biological and inflammatory events that dramatically increase the risk of atherosclerosis (FONTANA, 2007).

With each new study comparing the incidence, prevalence, severity, efficacy of therapy and mortality in most chronic degenerative diseases that predispose individuals to cardiovascular disease and its complications, influence of physical activity are demonstrated, the importance of regular exercise to restrict this development (LEE et.al., 2010).

Exercise is an activity performed with a systematic repetition of oriented movements, with consequent increase in oxygen consumption due to muscular work (DELBIN et.al., 2009).

The regular practice of physical exercise is one of the main aspects included in the change of lifestyle advocated for the prevention of chronic degenerative diseases and cardiovascular diseases. Thus, a coherent proposal for primary prevention, which aims to promote health and quality of life, must necessarily rely on a type of physical activity that is planned, structured and repetitive, which has as its ultimate goal the improvement or maintenance of physical fitness (PORTO, 2005).

Exercise causes a number of physiological responses in order to maintain cell balance, increase of metabolic demands and power consumption. Thus, regular exercise improves endothelial function, exercise capacity, and furthermore, is associated with improvements in body weight, blood pressure, insulin sensitivity (TEODORO et.al., 2010), among other benefits while being regular practice.

Programs predominance of aerobic exercise can attenuate or regulate the state of stress, and conditioning to provide positive changes in relation to chronic dysfunction, reducing the likelihood of anomalies that may limit the individual's functional capacity or

take an individual to a death (LAVIE et.al., 2009).

Aerobic exercises are defined as exercises of low or medium intensity, can be carried by a prolonged period of time, due to the balance between consumption and oxygen delivery (Steady-state) that the body requires for the activities (COOPER, 1982 ).

It should be noted, that moderate exercise, low intensity and long duration, has the property of using the energy obtained primarily by the use of oxygen, characterized as aerobic, thus benefiting the cardiorespiratory system (LEE et .al., 2010).

Aerobic exercise has been used and recommended for both prevention and treatment of risk factors for cardiovascular disease. The Brazilian Society of Cardiology (SBC) recommends regular aerobic exercise on a weekly frequency from three to six times daily, lasting 30-60 minutes per session, with moderate light intensity, 50-60% of maximum heart rate (TEODORO et.al., 2010).

It should be noted that even the exercise low physical volume, defined as 15 minutes per day or 90 minutes per week, was effective and independently associated with a 20% reduction in risk of cardiovascular mortality (WEN et.al., 2011).

Cycling, dancing, swimming, walking, etc. can be chosen according to the profile of the individual, however, it is important that the chosen physical activity provides motivation, pleasure and well-being to be performed and, consequently, the health benefits (RAMOA et.al., 2014).

Sessions of exercise should also consider elements of physical fitness, such as flexibility, balance, rhythm, agility, coordination, and muscle relaxation resistances located, anaerobic and aerobic, which aim to learn, correct, condition and improve the physical qualities and body movements.

Furthermore, the education propitiated to the best performing physical exercises along with the adoption of healthy eating habits, as well as, stress management and strategies to combat drug use in general, including the lawful, such as tobacco and alcohol, make up what is recognized as a healthy lifestyle (DJOUSSÉ et.al., 2013).

It should also be understood that the intensity by which is held by aerobic exercise becomes a key factor in their potential benefits. Aerobic exercise works both the prevention as in the treatment of atherosclerosis and in relation to the intensity of the physical effort of running there is a certain consensus, however, some evidence seems to define high intensity exercises (75-80% heart rate max for 40 minutes, four times a week) leads to increase risk of primary coronary, increase oxidative stress, decrease vasodilator function of the body, increased inflammation and platelet aggregation, and contraindicated in individuals previously afflicted with atherosclerosis (UMPIERRE et.al., 2011; WEN et.al., 2011; LEE, 2010).

Still, to control the intensity of effort, it is suggested that this is accomplished with the use of subjective perception scales also considering checking the heart rate of the individual, at the beginning, middle and end of the activity, aimed at controlling and prevention of sudden cardiac arrest (HAYS et.al., 2010; LAVIE et.al., 2009).

Therefore, to improve eating habits and include daily routine is the regular practice of physical exercise, preferably both therapeutic targets of choice in changing lifestyle, because together cover much of the cardiovascular risk factors considered modifiable, since they are related to the individual education and is associated with a decrease incidence of cardiovascular events.

## **FINAL**

Education can be defined as a need that generates meanings and provides the most appropriate development of societies, cultures and personalities (MOSQUERA,

1983).

Today we live in a social and economic context that determines significant differences between people. These differences related to biological and cultural aspects, determine ways of being and living. With this, human diversity is reflected, among other aspects, also in education, from the viewpoint of those who teach and those who learn (CARRETERO, 1997). In this quest of learning, question, disagree, discuss, propose, create, finally, become a transformative and critical individual's care with you and your health.

The health education, covers the possibility that individuals may develop higher levels of self-image and self-esteem. Health can be defined as a balanced way of life, the absence of disease or tolerable state of vital continuity, thus highlighting the importance of physical homeostasis and psychological balance (MOSQUERA, 1983).

However, we need to be taught and that learning is directed to health education. In this context, learning has two senses in which one of them is the goal: to get the person to learn from the synonym to be taught and the other, subjective: learn to learn for themselves, distinguish, master knowledge, whether for a job intellectual or physical, is the lived experience (NOT, 1993).

In this sense, health has two significant aspects. The physical aspect given to the maintenance of homeostatic balance, corresponding to good nutrition, health care and favorable conditions to develop the activities of daily life without fatigue. The other, a healthy psychical personality, what is meant by the ability of the individual has to develop the know, to seek to modify their behavior lifestyle and your own routine of life, leading him to understand that he can modify himself, conquering your self-knowledge and, above all, the preservation of health.

The promotion of health through supervised exercise can help in the treatment of several risk factors for cardiovascular disease, ensuring that individuals practicing regular physical activity can live integrated into society, physically and mentally active, developing autonomy and independence with everyday tasks, considerably improving their quality of life (TERRA, 2010).

In this perspective, the actions of health professionals is of paramount importance with regard to "develop together". These professionals should act as educators and purveyors of scientific and practical knowledge, and developments that can be adopted by individuals in their daily lives in order to assist them in reorganizing their behaviors, habits and behavioral tendencies acquired. So, are closely united with a capacity of knowledge and reality, management, which becomes sufficiently skilled, or concerned about the community and social environment in which they operate.

So education to regular exercise should be understood by the general population, helping them given current conditions experienced by sedentary lifestyle and warning them about the big changes a healthy lifestyle can bring into their lives, preventing factors risk for development of atherosclerosis and cardiovascular diseases.

"Intellectual development includes large and small changes processed in humans, involving the whole existential dynamics of human life in which he finds meaning and elaborates their life plans" (SAVIANI, 1985).

## CONCLUSION

The health education is part of education as a whole and aims to lead individuals to a better and more effective knowledge and health practices, earning a healthy living from growing humanization and self-education for life. Therefore, education for adherence to lifestyle changes, obtaining and preserving the quality of life when supervised by health

professionals, educators and acting as propagators of knowledge, through physical exercise and care with healthy habits, have proven effective and are used and recommended both to the prevention to the treatment of chronic degenerative diseases, but also of reducing cardiovascular as disease mortality in the general population and improving the quality and life expectancy of these individuals (STEWART et al., 2013; COELHO, 2009; LEE, 2010).

## REFERENCES

- ASSMANN, H.; SUNG, M. O. J. *Competência e Sensibilidade Solidária: educar para a esperança*. 2. ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2000.
- CANETE, I. *Humanização: desafio da empresa moderna; a ginástica laboral como um caminho*. Porto Alegre: Artes e Ofícios, 1996.
- CARRETERO, M. *Construtivismo e educação*. Porto Alegre: Artmed, 1997.
- COUTO, H. A. *Ergonomia Aplicada ao Trabalho: o manual técnico da máquina humana*. Vol. 2. Belo Horizonte: Ergo, 1995.
- DELBIN, M. A.; ANTUNES, E.; ZANESCO, A. Papel do exercício físico na isquemia/reperfusão pulmonar e resposta inflamatória. *Rev Bras Cardiovasc.*, v. 24, n. 4, p. 552-561, 2009.
- DJOUSSÉ, L.; DRIVER, J. A.; GAZIANO, J. M. et.al. Association between modifiable lifestyle factors and residual lifetime risk of diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, v. 23, n. 1, p. 17-22, Jan. 2013.
- ENRICONE, D. *Ser Professor*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2001.
- FONTANA, L. *Nutrizione, esercizio físico ed invecchiamento ottimale*. *G Gerontol.*, v. 55, p. 11-14, 2007.
- HAYS, L. M.; PRESSLER, S. J.; DAMUSCH, T. M. et al. Exercise adoption among older, low-income women at risk for cardiovascular disease. *Public Health Nursing.*, v. 27, n. 1, p. 79-88, 2010.
- LAVIE, C. J.; THOMAS, R. J.; SQUIRES, R. W. et al. Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. *Mayo Clin Proc.*, v. 84, n. 4, p. 373-383, 2009.
- LEE, I-Min. Physical activity and cardiac protection. *Current Sports Medicine Reports*, Philadelphia, v. 9, n. 4, p. 214-219, 2010.
- MOSQUERA, J. J. M.; STOBAUS, C. D. *Educação para a saúde: desafio para sociedade em mudança*. 2. ed. Porto Alegre: D. C. Luzzatto, 1983.
- NOT, L. *Ensinando a aprender: elementos de psicodidática geral*. São Paulo: Summus, 1993.
- PENA, J. C. O.; MACEDO, L. B. Existe associação entre doenças venosas e nível de atividade física em jovens? *Fisioter Mov.*, v. 24, n. 1, p. 147-154, 2011.
- PERRENOUD, P. *Ensinar: agir na urgência, decidir na incerteza*. 2ª ed. Porto Alegre: ARTMED, 2001.
- PORTO, C. C. *Doenças do Coração: prevenção e tratamento*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- RAMOA, A.; BOHN, L.; LEAL, H. et.al. Physical Activity Motivation: impact of educational program in primary care. *GHEART*, v. 9, n. 1, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gheart.2014.03.2298>
- SAVIANI, D. *Do senso comum à consciência filosófica*. São Paulo: Cortez, 1985.
- SOUZA, R. T. *Sobre a Construção do Sentido: o pensar e o agir entre a vida e a filosofia*. São Paulo: Perspectiva, 2004.

STEWART, R.; HELD, C.; BROWN, R. Physical activity in patients with stable coronary heart disease: an international perspective. *European Heart Journal*, v. 34, n. 42, p. 3286-3293, 2013.

TEODORO, B. G.; NATALI, A. J.; FERNANDES, S. A. T. et al. A influência da intensidade do exercício físico aeróbio no processo aterosclerótico. *Rev Bras Med Esporte*, São Paulo, v. 16, n. 5, p. 382-387, 2010.

TERRA, N.; OPPERMANN, R.; TERRA, P. *Doenças geriátricas & exercícios físicos*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2010.

WEN, C. P.; WAI, J. P.; TSAI, M. K. et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*, v. 378, p.1244-1253, 2011.

## Anexo 4 - Artigo Publicado FIEP Bulletin – Janeiro 2014

FIEP BULLETIN

Volume 84 - Special Edition - ARTICLE II - 2014

### 44 - EVALUATION OF SERUM INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND ITS RELATION TO PHYSICAL ACTIVITY.

LARA COLOGNESE HELEGDA

LUIS CARLOS BODANESE

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

Porto Alegre/RS/Brasil

lcbodanese@pucrs.br

#### INTRODUCTION

In recent decades, Cardiovascular Diseases became the leading cause of death worldwide (PORTO, 2005). In Brazil, it is the first cause of death, constituting a serious public health problem (Ross, 1999). Cardiovascular Disease-related metabolic syndrome (MS) has increased overall mortality and cardiovascular mortality 1.5 times about 2.5 times the world's population (Lakka et al., 2002).

Metabolic syndrome is characterized by a complex disorder represented by a set of cardiovascular risk factors, related to central fat and insulin resistance (Liu et al., 2011). It was first described by Reaven in 1988, is characterized by a combination of insulin resistance with hyperinsulinemia, dyslipidemia (atherogenic plasma lipid profile), increased blood pressure, abdominal obesity (visceral) and glucose intolerance (Reaven et al., 1988).

Inflammation seems to be a key factor in the development of diabetes and atherosclerosis (Barzilay et al., 2003). The connection between adipose tissue and systemic levels of adipokines is not clearly understood, although there is some evidence hormonal interaction between adipose tissue and other tissues, such as skeletal muscle (Tomas et al., 2004).

All these manifestations of SM lead to an increased risk of coronary artery disease (CAD), which appears prematurely in these patients. The connection between insulin resistance and an increased risk for developing CAD seems to be complex and multifactorial (Wozniak et al., 2009).

This disorder occurs more frequently among overweight or obese, being more prevalent in women (James et al., 2004), but showing stronger growth in men, as evidenced in the analysis of two subsequent periods, developed by the United States Health and Evaluation National Nutrition Survey (NHANES) (York et al., 2004).

Moreover, patients with coronary artery disease, both in its acute forms as chronic, have high levels of inflammatory adipokine interleukin-6 (IL-6) compared with patients from the general population, presumably healthy. It is known that increased levels of IL-6 in patients with CAD is significantly more pronounced among patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) than in patients with stable CAD (Nijm et al., 2005; Yamashita et al., 2003).

Interleukin -6 is a multifunctional cytokine that regulates body's immune response, hematopoiesis, acute phase response and inflammation. Furthermore, it can be said that IL-6 has been shown to inhibit insulin action in muscle, liver and adipocytes *in vitro* and *in vivo*, and contribute to hepatic insulin resistance in obese subjects (Espinola - Klein et al., 2011). It is a biologically active substance that is not only secreted by immune cells during inflammatory conditions, but is also released in adipose tissue and muscle contraction in the absence of inflammation (Prestes et al., 2006).

In skeletal muscle, the expression of IL-6 increases after physical exercise and is expressed by the muscle fibers during contraction being released in large quantities into the circulation of the muscle during the practice. This cytokine may play an important role in glucose homeostasis during prolonged exercise, optimizing the metabolic response during muscle activity (Prestes et al., 2006). Also, IL-6 was shown to have a controlling stake in metabolic pathways during exercise (Prestes et al., 2006). When combined diet and exercise are great therapies for obesity (Eder et al., 2009).

The IL-6 has been proposed as a marker of metabolic syndrome, since it implies many changes related to excessive weight gain and may represent a hormonal factor inducer of resistance at muscle mediated by adiposity. In the obesity produces an accumulation of adipose tissue associated with insulin resistance and cardiovascular diseases (Goyenechea et al., 2005).

Therefore, the treatment of Metabolic Syndrome consists essentially in detecting and reversing the processes that trigger excess deposition central possible to be modified. Among the main goals are to reduce weight and waist circumference, the normalization of dyslipidemia and control of blood pressure (BP) and glucose. Associated with pharmacological strategies for the treatment of Metabolic Syndrome, the practice of regular physical activity and changes in eating habits play a central role in these actions (Petersen et al., 2005).

#### METHODOLOGY

Controlled cross-sectional study, based on a historical sample obtained by drawing lots among the records of the database of patients with metabolic syndrome, in the absence and presence of established cardiovascular disease, classified according to the NCEP/ATP III, in the Outpatient of Cardiometabolic Risk hospital PUC-RS, from 03/2008-12/2011. From a sample of 200 individuals were randomly selected 80 patients with metabolic syndrome, 40 with no disease and 40 with Cardiovascular Disease Cardiovascular established to develop the study. Metabolic syndrome was defined by the criteria of the NCEP/ATP III the presence of three or more criteria such as:

1. Abdominal obesity: waist > or = 102 cm in men and > 88 cm in women;
2. Hypertriglyceridemia: > or = 150 mg/dl;
3. Low HDL cholesterol: < 40 mg/dl in men and < 50 mg/dl in women;
4. High blood pressure: SBP (systolic) > or = 130 mmHg and DBP (diastolic) > or = 85 mmHg.

Cardiovascular disease has been established defined as:

1. A history of acute myocardial infarction confirmed by electrocardiogram, Myocardial scintigraphy, or angiography, performed at this hospital.
2. Myocardial revascularization prior.
3. Coronary artery catheter (angioplasty with or without stent placement).
4. The waist circumference was performed in the standing position, after expiration, with the tape measure, between the costal margin and the iliac crest.

The values considered for men and women, according to the criteria of NCEP-ATP III. Weight and height were assessed by precision balance and the value of Body Mass Index (BMI) was calculated by dividing weight (kg)/height 2(m). The

determination of blood pressure was performed in the sitting position on arrival at the clinic and after standing for 5 minutes. Will be made and the average value obtained shall be considered for registration.

The variable, regular physical activity was obtained by patient information through a structured questionnaire that serves as the basis for the database of the clinic. The answers provided were: sedentary lifestyle and regular physical activity.

A blood sample was collected after fasting for 12 hours for the following dosages: Glucose, Total Cholesterol, HDL - cholesterol, LDL - cholesterol and triglycerides. Interleukin - 6 was measured by Elisa and other variables such as fasting glucose and lipid levels were measured using the dry chemistry method, the Vitros 5.1 Chemistry, Johnson - Johnson®, a sample from the serum of these patients, which is stored C at the Institute of Research. -70 blood was collected under consent of the patients with the term of free and informed consent, according to the research project number 06/03546, endorsed by the Committee of Ethics and Research. Data collection and blood to the exams were collected on the first day of consultation when patients are assessed for metabolic syndrome, laboratory tests and tests performed to assess cardiovascular disease part of routine outpatient.

## RESULTS AND DISCUSSION

For the analysis of this study, quantitative data were presented as mean and standard deviation and categorical variables were expressed as frequency and percentage. The amounts of interleukin-6, due to its strong asymmetry received logarithmic transformation prior to analysis. The data were expressed as geometric mean and value minimum and maximum.

Below, Table 1 shows the baseline characteristics of patients with metabolic syndrome classified as sedentary and regular physical activity. There were no significant correlations between IL-6 and the variables described below, and all coefficients were observed  $r \leq 0.30$ .

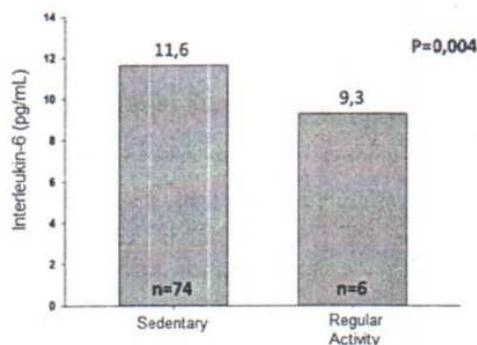
**Table 1** - Baseline characteristics of the groups of sedentary and physically active regular

Characteristics	Sedentary n=74	Active regular n=6	P
Age, years	60±10	58±9	0,71
Male, n <sup>o</sup> (%)	44 (60)	4 (67)	70,99
BMI, Kg/m <sup>2</sup>	32,4±4,9	28,2±3,9	0,044
Waist, cm	107±11	102±13	0,42
C/Q	1,00±0,09	1,00±0,07	0,81
SBP, mmHg	152±27	138±22	0,19
DBP, mmHg	89±13	83±12	0,23
Fasting glucose, mg/dL	144±75	135±52	0,70
Total Cholesterol, mg/dL	199±53	187±38	0,51
LDL Cholesterol, mg/dL	119±45	114±36	0,76
HDL Cholesterol, mg/dL	45±11	41±7	0,22
Triglycerides, mg/dL	211±123	166±55	0,12

Data are presented as mean ± standard deviation or counts (percentage)

Comparisons of quantitative data between groups were performed by ANOVA and Student t test procedure with robust standard errors (Welch). Categorical data were compared by chi-square or Fisher's exact test, when necessary.

In Figure 1, it can be seen that the group with regular physical activity, even with a reduced number of patients showed statistical significance as compared with the group of sedentary as serum levels of the inflammatory cytokine interleukin-6 in patients with Metabolic Syndrome.



**Figure 1** - Bar graph representing the geometric means for interleukin-6 in patients with metabolic syndrome according to two groups, regular physical activity and sedentary.

Covariates to adjust the values of IL-6 were used in the analysis of covariance procedure with robust standard errors. The significance level was 5%. Data were processed and analyzed using SPSS version 21.0.

Below, Table 2, shows a summary comparison of unadjusted and adjusted between sedentary patients with regular physical activity for interleukin-6, and the data presented as geometric means.

**Table 2** -Unadjusted comparison between patients with sedentary versus regular physical activity for interleukin-6 (IL-6)

denouement	Sedentary	regular physical activity*	unadjusted analysis		analysis adjusted for age		analysis with additional adjustment *	
			mean ratio (IC95%)	P	mean ratio (IC95%)	P	mean ratio (IC95%)	P
IL-6,pg/mL	N=74	N=6	1,25	0,004	1,27	0,008	1,26	0,037
	11,63	9,28	(1,07 to 1,46)		(1,06 to 1,52)		(1,01 to 1,57)	

\* The data are presented as the geometric mean. IC, confidence interval; P, statistical significance; \* additional adjustment for age, sex and presence of cardiovascular disease

**CONCLUSION**

Therefore, IL-6 is involved in the pathogenesis of metabolic syndrome and the association of clinical outcomes in high cardiovascular morbidity and mortality, such as cerebrovascular accident (CVA) and acute myocardial infarction (AMI).

For the two groups of sedentary and physically active regularly, statistical significance was obtained, however, it is known that the sample used for this analysis has little statistical power.

However, we note that among the various risk indicators that are associated with the etiology of cardiovascular diseases, there is the sedentary lifestyle, characterized by the absence or lack of physical activity in these individuals with metabolic syndrome and changes in habits and lifestyle, especially related to balanced diet and exercise.

**REFERENCES**

- BARZILAY J, FREEDLAND E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol* 2003;52:85-94.
- EDER K, BAFFY N, FALUS A, et al. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflammation Research*, 2009; 58:727-36.
- ESPINOLA-KLEIN C, GORI T, BLANKENBERG S, MUNZEL T. Inflammatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front Biosci*. 2011 jan 1;16:1663-74.
- GOYENECHEA E, PARRA MD, MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, JA. Implicación de La IL-6 su polimorfismo - 174G C em el control Del peso corporal y em las complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad. *Na. Sist. Sanit. Navar*. 2005; 28 (2). 357-66.
- JAMES PT, RIGBYN, LEACH. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardivasc Prev Rehabil* 2004;11:3-8.
- LAKKA HM, LAAKSONEM DE, LAKKA TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dec 4; 288 (21): 2709-16.
- LIU R, WANG X, BU P. Omentin -1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011 jul; 93(1):21-5.
- NIJM J, WIKBY A, TOMPAA, et al. Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;95:452-6.
- PETERSENAM, PEDERSEN BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005 Apr; 98(4):1154-62.
- PORTO, Celmo C. *Doenças do Coração: prevenção e tratamento*. 2ª Ed. RJ: Guanabara Koogan, 2005.
- PRESTES J, DONATTO FF, DIAS R, et al. Papel da Interleucina-6 como sinalizador em diferentes tecidos durante o exercício físico. *Fitness & Performance Journal*, 2006; 5(6):348-53.
- REAVEN GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- RCSSR. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999; 340:115-126.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel). Final Report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
- TOMAS E, KELLY M, XIANG X et al. Metabolic and hormonal interactions between muscle and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2004 63:381-5.
- WOZNIAK ES, GEE LL, et al. Adipose Tissue: The New Endocrine Organ? A Review Article. *Springer Science* 2009; 54:1847-1856.
- YAMASHITA H, SHIMADA K, SEKI E, et al. Concentrations of interleukins, interferon, and c-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2003;91:133-6.
- YORK DA, ROSSNER S, CATERSON I et al. American Heart Association. Prevention conference VII: obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group worldwide demographics of obesity. *Circulation* 2004;110: 363-70.

Rua Professor Freitas Cabral, 370/905 B.  
Jardim Botânico - Cep= 90690-130 Porto Alegre/RS.

**EVALUATION OF SERUM INTERLEUKIN-6 IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND ITS RELATION TO PHYSICAL ACTIVITY.**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Patients with Coronary Artery Disease, both in its acute forms as chronic, have high levels of inflammatory adipokine interleukin-6 (IL-6) compared with the general population, presumably healthy. Interleukin-6 is a multifunctional cytokine that regulates body's immune response, hematopoiesis, acute phase response and inflammation. In skeletal muscle, the expression of IL-6 increases after physical exercise and is expressed by the muscle fibers during contraction being released in large quantities into the circulation of the muscle during the practice. **Methods:** Cross-sectional study controlled based on a historical sample obtained by drawing lots among the records of the database of patients with metabolic syndrome, according to the absence or presence of established cardiovascular disease, classified according to the NCEP/ATP III, the Outpatient Risk Cardiometabolic Hospital PUCRS, from 03/2008-12/2011. **Conclusion:** IL-6 is involved in the pathogenesis of

metabolic syndrome and the association of clinical cardiovascular outcomes. For the two groups of sedentary and physically active regularly, statistical significance was obtained, however, it is known that the sample used for this analysis has little statistical power.

**KEYWORDS:** Interleukin-6, Metabolic Syndrome, Physical Activity.

**EVALUATION DE SÉRUM L'INTERLEUKINE-6 EN PATIENTS PRÉSENTANT SYNDROME METABOLIQUE ASSOCIÉ AUX MALADIES CARDIOVASCULAIRES ET SA RELATION AVEC L'ACTIVITE PHYSIQUE.**

**RÉSUMÉ**

Introduction: Les patients atteints de maladie coronarienne, tant dans ses formes aiguës que chroniques, des niveaux élevés de adipokine inflammatoire interleukine-6 (IL-6) par rapport la population générale, probablement en bonne santé. L'interleukine-6 est une cytokine multifonctionnelle qui régule la réponse immunitaire, de l'hématopoïèse, la phase aiguë réponse et l'inflammation de l'organisme. Dans le muscle squelettique, l'expression de l'IL-6 augmente après l'exercice physique et est exprimé par les fibres du muscle pendant la contraction d'être libéré en grande quantité dans la circulation du muscle au cours de la pratique. Méthodes: Etude transversale contrôlée sur un échantillon historique obtenu par tirage au sort parmi les dossiers de la base de données des patients atteints de syndrome métabolique, selon l'absence ou la présence d'une maladie cardiovasculaire établie, classé selon le NCEP/ATP III, le risque ambulatoire cardiometabolique Hôpital PUCRS, à partir de 03/2008 à 12/2011. Conclusion: IL-6 est impliquée dans la pathogenèse du syndrome métabolique et l'association des résultats cliniques cardio-vasculaires. Pour les deux groupes de sédentarité et de l'activité physique régulièrement, la signification statistique a été obtenue, toutefois, il est connu que l'échantillon utilisé pour cette analyse a peu de puissance statistique.

**MOTS-CLÉS:** interleukine-6, syndrome métabolique, l'activité physique.

**EVALUACIÓN DE SUERO INTERLEUCINA-6 EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO ASOCIADO CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SU RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD FÍSICA.**

**RESUMEN**

Introducción: Los pacientes con enfermedad coronaria, tanto en sus formas agudas como crónicas, tienen altos niveles de adipocinas inflamatoria interleucina-6 (IL-6) en comparación con la población general, presumiblemente sanas. La interleucina-6 es una citocina multifuncional que regula la respuesta inmune del cuerpo, la hematopoyesis, la respuesta de fase aguda y la inflamación. En el músculo esquelético, la expresión de IL-6 aumenta después de ejercicio físico y se expresa por las fibras musculares durante la contracción de ser liberado en grandes cantidades en la circulación del músculo durante la práctica. Métodos: Estudio transversal controlada sobre la base de una muestra histórica obtenida por sorteo entre los registros de la base de datos de los pacientes con síndrome metabólico, según la ausencia o presencia de enfermedad cardiovascular establecida, clasificados según el NCEP/ATP III, el riesgo para pacientes ambulatorios hospital de cardiometabolico PUCRS, de 03/2008 a 12/ 2011. Conclusión: La IL-6 está implicada en la patogénesis del síndrome metabólico y la asociación de los resultados clínicos cardiovasculares. Para los dos grupos de sedentaria y actividad física regular, se obtuvo significancia estadística, sin embargo, se sabe que la muestra utilizada para este análisis tiene poco poder estadístico.

**PALABRAS CLAVE:** La interleucina-6, el síndrome metabólico, la actividad física.

**AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE INTERLEUCINA-6 EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA ASSOCIADA À DOENÇA CARDIOVASCULAR E SUA RELAÇÃO COM ATIVIDADE FÍSICA.**

**RESUMO**

Introdução: Pacientes com Doença Arterial Coronariana, tanto em suas formas agudas quanto crônicas, apresentam níveis elevados da adipocina inflamatória Interleucina-6 (IL-6) quando comparados à população geral, presumidamente saudável. A Interleucina-6 é uma citocina multifuncional que regula a resposta imune do organismo, a hematopoiese, a resposta da fase aguda, e a inflamação. No músculo esquelético, a expressão de IL-6 aumenta após o exercício físico e é expressa por fibras musculares durante a contração, sendo liberada em grandes quantidades do músculo para a circulação durante essa prática. Metodologia: Estudo transversal controlado, baseado em uma amostra histórica obtida por sorteio entre os registros do banco de dados de pacientes com Síndrome Metabólica, segundo ausência e presença estabelecida de Doença Cardiovascular, classificados conforme os critérios NCEP/ATP III, atendidos no Ambulatório de Risco Cardiometabólico do Hospital da PUCRS, no período de 03/2008 a 12/2011. Conclusão: A IL-6 está envolvida na patogênese da Síndrome Metabólica e na associação de desfechos clínicos cardiovasculares. Em relação aos dois grupos estudados de indivíduos sedentários e praticantes de atividade física regular, obteve-se significância estatística, porém, sabe-se que a amostra utilizada para essa análise possui pouco poder estatístico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Interleucina-6, Síndrome Metabólica, Atividade Física.

## Anexo 5 – Carta de aprovação do CEP



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP- 133/12

Porto Alegre, 25 de janeiro de 2012.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 11/05731 intitulado **"Avaliação dos níveis séricos de Interleucina-6 em pacientes com Síndrome Metabólica, com e sem Doença cardiovascular e sua relação com atividade física"**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Rodolfo Herberto Schneider  
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.  
Prof. Luiz Carlos Bodanese  
HSL  
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central  
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 91610-000  
Sala 314 – Fone/Fax: (51) 3320-3345  
E-mail: [cep@pucrs.br](mailto:cep@pucrs.br)  
[www.pucrs.br/prppg/cep](http://www.pucrs.br/prppg/cep)

## Anexo 6 - Protocolo do Ambulatório

### AMBULATÓRIO DE RISCO CARDIOMETABÓLICO PROTOCOLO - AVALIAÇÃO INICIAL

Nº \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_\_

DN: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_ SEXO: ( ) M ( ) F COR: ( ) B ( ) NB PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

FONE: \_\_\_\_\_ CONTATO (fone/nome) \_\_\_\_\_

**HDA/ MOTIVO DA CONSULTA:**\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**MEDICAÇÕES EM USO: (NOME E DOSE)**

( ) DIURÉTICO: \_\_\_\_\_

( ) BETABLOQUEADOR: \_\_\_\_\_

( ) IECA: \_\_\_\_\_

( ) ACC: \_\_\_\_\_

( ) ARA: \_\_\_\_\_

( ) ALFA-AGONISTAS: \_\_\_\_\_

( ) VASODILATADORES: \_\_\_\_\_

( ) METIFORMINA: \_\_\_\_\_

( ) GLITAZONAS: \_\_\_\_\_

( ) ACARBOSE: \_\_\_\_\_

( ) ORLISTAT: \_\_\_\_\_

( ) ACOMPLIA (RIMONABANT): \_\_\_\_\_

( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

**REVISÃO SISTEMAS:**

( ) ASTENIA ( ) ALTERAÇÕES DO PESO ( ) CEFALÉIA ( ) EDEMA

( ) ESCOTOMAS ( ) VERTIGENS ( ) EPISTAXE

( ) TOSSE ( ) PALPITAÇÕES ( ) DOR ANGINOSA

( ) DOR ATÍPICA ( ) PIROSE ( ) APNÉIA DO SONO

( ) NÁUSEAS/VÔMITOS ( ) DISFAGIA ( ) POLIFAGIA

( ) POLIDIPSIA ( ) MENOPAUSA ( ) URINA ESCURA

( ) POLIÚRIA ( ) OLIGÚRIA ( ) CORRIMENTO

( ) NOCTÚRIA ( ) PERDA LIBIDO ( ) DISPNEIA

( ) POLACIÚRIA ( ) SUDORESE EXCESSIVA ( ) PERDA VISUAL

( ) IMPOTÊNCIA ( ) ALT MENSTRUAIS ( ) ALTERAÇÕES TGI

( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA / FATORES DE RISCO:**

( ) HAS: Tempo diagnóstico: \_\_\_\_\_ Tratamento: ( ) regular ( ) irregular

( ) TABAGISMO ATUAL: N° cigarros/dia: \_\_\_\_\_ Tempo/anos: \_\_\_\_\_

( ) TABAGISMO PRÉVIO: Tempo de uso: \_\_\_\_\_ Tempo abandono: \_\_\_\_\_

( ) DAC: \_\_\_\_\_

( ) ICC: \_\_\_\_\_

( ) AVC: \_\_\_\_\_

( ) Dç Vasc Perif: \_\_\_\_\_

( ) IRC: \_\_\_\_\_

( ) DISLIPIDEMIA: \_\_\_\_\_

( ) HIPERURICEMIA/GOTA: \_\_\_\_\_

( ) DPOC: \_\_\_\_\_

( ) HEPATOPATIA: \_\_\_\_\_

( ) DOENÇA DA TIREÓIDE (Qual): \_\_\_\_\_

( ) DOENÇA DA OFTALMOLÓGICA (Qual): \_\_\_\_\_

( ) INTOLERÂNCIA À GLICOSE: \_\_\_\_\_

( ) NEOPLASIA (Qual): \_\_\_\_\_

( ) OUTRAS: \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA SOCIAL:**

- ( ) ESCOLARIDADE (anos de estudo): \_\_\_\_\_  
 ( ) PROFISSÃO: \_\_\_\_\_  
 ( ) CONSUMO ÁLCOOL: (g/dia) \_\_\_\_\_  
 ( ) USO DROGAS: Tipo: \_\_\_\_\_  
 ( ) SEDENTARISMO ( ) ATIVIDADE HABITUAL ( ) ATIVIDADES REGULARES

**HISTÓRIA FAMILIAR:**

- ( ) HAS: \_\_\_\_\_  
 ( ) DAC: \_\_\_\_\_  
 ( ) AVC: \_\_\_\_\_  
 ( ) DM - I ( ) DM - II: \_\_\_\_\_  
 ( ) DISLIPIDEMIA: \_\_\_\_\_  
 ( ) DOENÇA RENAL: \_\_\_\_\_  
 ( ) NEOPLASIA: \_\_\_\_\_  
 ( ) OUTRAS: \_\_\_\_\_

**EXAME FÍSICO: GERAL:**

- PESO: \_\_\_\_\_ ALT: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_  
 CIRC. BRAQUIAL: \_\_\_\_\_ QUADRIL: \_\_\_\_\_ CINTURA: \_\_\_\_\_  
 PA<sup>1</sup>: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg PA<sup>2</sup>: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg  
 SOPRO CAROTÍDEO: ( ) AUSENTE ( ) DIREITA ( ) ESQUERDA  
 TIREÓIDE: ( ) NORMAL ( ) BÓCIO ( ) NÓDULO  
 BULHAS: ( ) BNF ( ) B1HIPO ( ) B2HIPO ( ) B1HIPER ( ) B2HIPER ( ) B3 ( ) B4  
 RITMO: ( ) REGULAR ( ) IRREGULAR  
 SOPRO: ( ) SIST ( ) DIAST LOCAL: \_\_\_\_\_ INTENSIDADE: \_\_\_\_/6+  
 AP: \_\_\_\_\_  
 ABD: \_\_\_\_\_  
 SOPRO: ( ) AORTA ( ) RENAL D ( ) RENAL E ( ) FEMORAIS  
 PULSOS PERIFÉRICOS: \_\_\_\_\_  
 EDEMA MEMBROS: ( ) SIM ( ) NÃO ( ) INTENSIDADE: \_\_\_\_/4+  
 FUNDOSCOPIA (CLASSIFICAÇÃO DE KV - GRAUS)  
 (1) ESTREITAMENTO ARTERIOLAR (2) CRUZAMENTO A-V PATOLÓGICO  
 (3) HEMORRAGIA E/OU EXSUDATO RETINA (4) PAPIEDEMA  
 DÉFICIT MOTOR: ( ) SIM ( ) NÃO LOCAL: \_\_\_\_\_  
 OUTROS ACHADOS RELEVANTES: \_\_\_\_\_

**IMPRESSÃO GERAL: CRITÉRIOS: Nº**

- ( ) HAS ( ) ICHO ( ) HDL ( ) TRIGLICERÍDEOS ( ) CIRC ABD  
 ( ) DM

**ORIENTAÇÕES:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**CONDUTA MEDICAMENTOSA:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

- EXAMES:** ( ) LABORATÓRIO ( ) ECG ( ) RX TÓRAX ( ) ECOCARDIO  
 ( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

**PLANO:**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Anexo 7 - Avaliação Laboratorial**

DATA						
Ht						
Hb						
Na						
K						
Ca						
Mg						
Ur						
Cr						
GJ						
CT						
LDL						
HDL						
TGL						
Ac Ur						
TSH						
PCR-us						
CPK						
TGO						
TGP						
Leptina						
Interleucina-6						
TNF $\alpha$						
Adiponectina						
Fibrinogênio						
Creatininúria/24h						
Micro-album/24h						
TTGO						
Insulinemia						
Homocistinúria						
HOMA-R						
HOMA - $\beta$						
Fator de coagu-lação						
Anti-HCV						
HBsAg						
EQU						

## Anexo 8 - Exames Adicionais

( / / ): ECG

FV: \_\_\_\_\_ ( )BRE ( )BRD ( )HBAE ( )HBPE  
 ( )SAD ( )SVD ( )SAE ( )SVE

RITMO: ( )SINUSAL ( )FA ( )FLA ( )OUTRO:

BAV: ( )1°G ( )2°G-TI ( )2°G-TIP ( )3°G

ZONA INATIVA: ( )SIM ( )NÃO LOCAL:

ALT RV: ( )INESP ( )ISQUEMICAS LOCAL

COMENTÁRIOS:

( / / ): RX TÓRAX

( )CARDIOMEGALIA ( )DERRAME PLEURAL

( )CONGESTÃO PULMONAR ( )CALCIFICAÇÃO AO

( )OUTROS ACHADOS:

( / / ): ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

AE: \_\_\_\_\_ VES: \_\_\_\_\_ VED: \_\_\_\_\_ S: \_\_\_\_\_ PP: \_\_\_\_\_ AO: \_\_\_\_\_ FE: \_\_\_\_\_ % FEnc: \_\_\_\_\_

CINESIA:

DISF SISTÓLICA: ( )SIM

( )NÃO

TIPO:

DISF DIASTÓLICA: ( )SIM ( )NÃO TIPO: \_\_\_\_\_

INSUF MITRAL: ( )LEVE ( )MOD ( )SEVERA ( )NÃO

EST MITRAL: ( )LEVE ( )MOD ( )SEVERA ( )NÃO

INSUF AO: ( )LEVE ( )MOD ( )SEVERA ( )NÃO

EST AO: ( )LEVE ( )MOD ( )SEVERA ( )NÃO

TRICÚSPIDE: \_\_\_\_\_ PULMONAR: \_\_\_\_\_

OUTROS ACHADOS: \_\_\_\_\_

( / / ): TESTE ERGOMÉTRICO

( / / ): CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA (SPECT)

( / / ): CATETERISMO CARDÍACO

( / / ): MAPA

( / / ): ECODOPPLER DAS ARTÉRIAS RENAIIS \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

( / / ): ECODOPPLER DAS CARÓTIDAS/VERTEBRAIS \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

( / / ): ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

---

( / / ): ANGIOTOMOGRAFIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

( / / ): RESSONÂNCIA CARDÍACA \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

( / / ): CINTILOGRAFIA RENAL COM CAPTOPRIL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

( / / ): ECOGRAFIA ABDOMINAL TOTAL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

( / / ): TC DE ABDOMEM (Avaliação de gordura visceral) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

( / / ): OUTROS \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## EVOLUÇÃO – SEGUIMENTO N°

DATA: \_\_\_\_\_ NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ REG: \_\_\_\_\_

# \_\_\_\_\_ # \_\_\_\_\_ # \_\_\_\_\_  
# \_\_\_\_\_ # \_\_\_\_\_ # \_\_\_\_\_

### MEDICAÇÕES EM USO: (NOME E DOSE)

- ( ) DIURÉTICO: \_\_\_\_\_  
 ( ) BETABLOQUEADOR: \_\_\_\_\_  
 ( ) IECA: \_\_\_\_\_  
 ( ) ACC: \_\_\_\_\_  
 ( ) ARA: \_\_\_\_\_  
 ( ) ALFA-AGONISTAS: \_\_\_\_\_  
 ( ) VASODILATADORES: \_\_\_\_\_  
 ( ) METFORMINA: \_\_\_\_\_  
 ( ) GLITAZONAS: \_\_\_\_\_  
 ( ) ACARBOSE: \_\_\_\_\_  
 ( ) ORLISTAT: \_\_\_\_\_  
 ( ) ACOMPLIA (RIMONABANT): \_\_\_\_\_  
 ( ) INSULINAS: \_\_\_\_\_  
     ( ) Ação lenta ( ) Ação intermediária ( ) Ação rápida  
 ( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

### HDA: \_\_\_\_\_

### EVENTOS CLÍNICOS DESDE A ÚLTIMA CONSULTA:

- ( ) IAM ( ) ANGINA ( ) AVE ( ) CRISE HAS ( ) ICC-EAP ( ) CONSULTA EMERGÊNCIA ( ) DM  
 ( ) INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_  
 ( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

TABAGISMO: ( ) ATIVO ( ) PAROU HÁ \_\_\_\_\_

ATIVIDADE FÍSICA: ( ) SEDENTÁRISMO ( ) HABITUAL ( ) REGULAR

ADESÃO DIETA: ( ) TOTAL ( ) PARCIAL ( ) NÃO SEGUE

EXAME FÍSICO: GERAL: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ QUADRIL: \_\_\_\_\_ CINTURA: \_\_\_\_\_

CIRC. BRAQUIAL: \_\_\_\_\_ PA<sup>1</sup>: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mmHg PA<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_ mmHg

SOPRO CAROTÍDEO: ( ) AUSENTE ( ) DIREITA ( ) ESQUERDA

TIREÓIDE: ( ) NORMAL ( ) BÓCIO ( ) NÓDULO

BULHAS: ( ) BNF ( ) B1HIPO ( ) B2HIPO ( ) B1HIPER ( ) B2HIPER ( ) B3 ( ) B4

RITMO: ( ) REG ( ) IRREG SOPRO: ( ) SIST ( ) DIAST LOCAL: \_\_\_\_\_ INTENSIDADE: \_\_\_\_\_/6+

AR: \_\_\_\_\_

AB: \_\_\_\_\_  
 SOPRO: ( ) AORTA ( ) RENAL D ( ) RENAL E ( ) FEMORAL D ( ) FEMORAL E

PULSOS PERIFÉRICOS: \_\_\_\_\_

EDEMA MEMBROS: ( ) SIM ( ) NÃO ( ) INTENSIDADE: \_\_\_\_\_/4+

DÉFICIT MOTOR: ( ) SIM ( ) NÃO LOCAL: \_\_\_\_\_

OUTROS ACHADOS RELEVANTES: \_\_\_\_\_

IMPRESSÃO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ORIENTAÇÕES/PLANO: \_\_\_\_\_

CONDUTA MEDICAMENTOSA: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

EXAMES: ( ) LABORATÓRIO ( ) ECG ( ) RX TÓRAX ( ) ECOCARDIO

( ) OUTROS: \_\_\_\_\_