



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**INIBIÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO PELO TREINAMENTO
AERÓBICO EM INDIVÍDUOS DE MODERADO A ALTO RISCO
CARDIOVASCULAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação de Mestrado

Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

Salvador-Bahia
Brasil
2012



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**INIBIÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO PELO TREINAMENTO
AERÓBICO EM INDIVÍDUOS DE MODERADO A ALTO RISCO
CARDIOVASCULAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Autor: Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana

Orientador: Prof. Dr. Luis Cláudio Correia Lemos

Salvador-Bahia
2012

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca da EBMSP

V614 Viana, Patrícia Alcântara Doval de Carvalho.
Inibição do processo inflamatório pelo treinamento aeróbico em
indivíduos de moderado a alto risco cardiovascular: ensaio clínico
randomizado. / Patrícia Alcântara Doval de Carvalho Viana. –
Salvador: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2013.

76 f.

Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde Humana) – Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública. 2013.
Orientação: Prof^o. Dr^o. Luis Cláudio Correia Lemos.

1. Doença cardiovascular. 2. Inflamação crônica sistêmica.
3. Exercício aeróbico. 4. Proteína-C reativa. I. Título.

CDU: 616.1



**INIBIÇÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO PELO TREINAMENTO
AERÓBICO EM INDIVÍDUOS DE MODERADO A ALTO RISCO
CARDIOVASCULAR: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO**

PATRÍCIA ALCÂNTARA DOVAL DE CARVALHO VIANA

Folha de Aprovação

Comissão Examinadora

Dr. Luiz Sérgio Alves Silva

Doutor em Medicina e Saúde Humana pela EBMSP

Preceptor da Residência Médica em Cardiologia do HUPES

Dra. Ana Marice Ladeia

Doutora em Medicina pela UFBA

Profa. adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Dra. Fernanda Warken Rosa Camelier

Doutora em Ciências/Reabilitação pela UNIFESP

Profa. adjunta da Universidade Católica do Salvador

A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.
(Albert Einstein)

DEDICATÓRIA

À minha família, que sempre me estimulou e compartilhou de meus sonhos, tornando possível a concretização de mais esta aspiração como prova de amor e respeito.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências (FBDC)
Núcleo de Apoio a Pesquisa do Laboratório de Patologia Clínica (LPC)
Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia (HSI)
Centro de Referência a Doenças Cardiovasculares Adriano Ponde (CRDC)

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho contou com apoio financeiro da FAPESB a qual financiou as dosagens bioquímicas e de PCR.

AGRADECIMENTOS

1. Ao Professor Luis Cláudio Lemos Correia, meu orientador, a quem agradeço a confiança e os estímulos científico e intelectual constantes.
2. Dr. Marcos Barojas, cardiologista, que realizou todos os testes ergométricos dos participantes desta pesquisa.
3. À toda equipe de saúde do posto Adriano Ponde pelo apoio incondicional especialmente às fisioterapeutas Cristiane Moitinho de Mendonça e Márcia Moreira da Silva por terem acreditado na formação de um serviço de Reabilitação Cardiovascular.
4. Aos fisioterapeutas Raoni e Silvana Cotrin que estiveram ao meu lado no atendimento e acompanhamento de todos os pacientes bem como na orientação aos alunos que participaram da Atividade Prática Ampliada em Reabilitação Cardíaca.
5. Aos 36 alunos da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública que participaram ininterruptamente da Atividade Prática Ampliada em Reabilitação Cardíaca a qual estava vinculada às atividades desse trabalho.
6. Ao Fisioterapeuta Jefferson Petto pelo auxílio na construção do projeto e pelas valiosas contribuições para a estruturação do serviço no posto Adriano Pondé.
7. Professor Dr. Gilson Soares Feitosa, com quem tenho o privilégio de trabalhar e continuar em contínuo aprendizado. Agradeço pela concessão dos materiais necessários para realizar a avaliação dos pacientes.
8. Fundação para Desenvolvimento das Ciências (FBDC), que me propiciou a aquisição de todas as habilidades e competências para a construção dessa dissertação através da experiente equipe de docentes do curso de Pós-graduação de Medicina e Saúde Humana.

9. À coordenação e secretaria do Curso de Fisioterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, pelo contínuo apoio à implantação e manutenção da Atividade Prática Ampliada em Reabilitação Cardíaca.

10. Laboratório de Patologia Clínica (LPC) com o Núcleo de Apoio à Pesquisa (NAP), que realizou as coletas de sangue e análises bioquímicas de todos os participantes da pesquisa. O apoio oferecido por Dr. José Carlos Lima e Dra. Agnaluce Moreira foram fundamentais para a execução deste trabalho.

ÍNDICE

Lista de Quadros e Figuras	10
Lista de Tabelas	11
Lista de Abreviaturas e Siglas	12
RESUMO	13
I. INTRODUÇÃO	14
II. OBJETIVO	16
III. REVISÃO DA LITERATURA	17
1. Revisão do Conhecimento Básico Relacionado ao Estudo	17
2. Revisão do Conhecimento Fisiopatológico que Embasa a Hipótese Testada	30
3. Revisão dos Trabalhos que Testaram a Hipótese do Estudo	31
IV. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS	37
1. Desenho do Estudo	37
2. Local do Estudo	37
3. Casuística	38
4. Protocolo de Coleta de Dados	39
5. Protocolo de Análise dos Dados	43
6. Aspectos éticos	45
V. RESULTADOS	46
VI. DISCUSSÃO	57
VII. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS	60
VIII. CONCLUSÃO	61
IX. SUMMARY	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
ANEXO 1 – Ficha de Avaliação	73
ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	75

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 01. Adaptações fisiológicas ao treinamento aeróbico _____	19
Quadro 02. Relação entre exercício físico e Proteína-C Reativa _____	36
Figura 1. Comparação entre grupos da proporção de pacientes que elevaram os níveis de PCR após 3 meses _____	51
Figura 2: Dotplot evidenciando a concentração da variação percentual da PCR entre os grupos. Para essa análise foram excluídos os valores > 400 (2 outliers de cada grupo) _____	51
Figura 4. Box plot do comportamento da PCR durante a intervenção no grupo controle. Exclusão de 4 outliers > 15 mg/L _____	55
Figura 5. Box plot do comportamento da PCR durante a intervenção no grupo treino. Exclusão de 3 outliers > 15 mg/L _____	55

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Comparação das características antropométricas e clínicas entre os grupos treino e controle antes de iniciar a intervenção _____ 48
- Tabela 2.** Comparação das características laboratoriais entre os grupos treino e controle antes do início da intervenção _____ 49
- Tabela 3.** Medidas de capacidade funcional mensuradas pelo teste ergométrico antes do início da intervenção _____ 49
- Tabela 4.** Comparação entre os grupos treino e controle quanto à variação nos valores de proteína C-reativa durante o período do estudo _____ 50
- Tabela 5.** Grupo Treino: variáveis antropométricas, capacidade funcional, dados vitais e perfil bioquímico antes do início e após 3 meses de treinamento _____ 53
- Tabela 6.** Grupo Controle: variáveis antropométricas, capacidade funcional, dados vitais e perfil bioquímico antes e após 3 meses de acompanhamento _____ 54
- Tabela 7.** Correlação da variação da PCR no grupo treino com a variação do IMC, circunferência abdominal, consumo de oxigênio, colesterol e triglicérides _____ 55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Descrição
AII	Angiotensina II
CCEB	Critério de Classificação Econômica do Brasil
CRDC	Centro de Referência para Doenças Cardiovasculares
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
FC	Frequência cardíaca
FCT	Frequência cardíaca de treino
GC	Grupo controle
GT	Grupo treino
HDL	Tradução do termo para Lipoproteína de alta densidade
ICAM	Tradução do termo para molécula de adesão intercelular
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corpórea
IPAQ	Internacional Physical Activity Questionnaire
LDL	Tradução do termo para Lipoproteína de baixa densidade
LOX-1	Tradução do termo para receptor de LDL oxidado 1
MCP-1	Tradução do termo para molécula quimioatrativa de monócito 1
MCSF	Tradução do termo para fator estimulante de colonização de macrófagos
MET	Equivalente metabólico
OMS	Organização mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína-c reativa
SMC	Tradução do termo para células musculares lisas
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VCAM-1	Tradução do termo para molécula de adesão vascular
VE	Tradução do termo para ventilação minuto
VO ₂	Tradução do termo para Consumo de oxigênio

RESUMO

Inibição do Processo Inflamatório pelo Treinamento Aeróbico em Indivíduos de Moderado a Alto Risco Cardiovascular: Ensaio Clínico Randomizado

Fundamento: estudos observacionais têm sugerido uma associação inversa entre inflamação crônica sistêmica e o exercício aeróbico, contudo, estudos intervencionistas não confirmam esses achados. **Objetivo:** testar a hipótese de que o exercício aeróbico reduz a atividade inflamatória em indivíduos de moderado a alto risco cardiovascular. **Desenho do estudo:** ensaio clínico randomizado. **Material e Métodos:** indivíduos adultos, com moderado a alto risco para doenças cardiovasculares de acordo com os critérios do ATP, foram randomizados em grupo treino (predefinidos para treino aeróbico moderado); e, grupo controle (orientações de ações higiênico-dietéticas regulares). A Proteína-C reativa (PCR) foi mensurada neste estudo no início e após 12 semanas de intervenção. **Resultados:** sessenta e oito (68) indivíduos de ambos os sexos foram inseridos no estudo com idade de 59 ± 11 anos, sendo 36 (57%) do sexo feminino. No grupo controle a PCR aumentou de uma mediana de 2,2 (intervalo interquartil= 1,03 - 4,3) para 3,2 (2,4 - 5,5) após 12 semanas - $p=0,006$. De forma oposta, o grupo treino não experimentou um significativo aumento na PCR no início do estudo (mediana de 1,7; intervalo interquartil de 0,97 - 4,8) para o fim do estudo (mediana = 2,5; intervalo interquartil= 1,0 - 4,7) - $p= 0,46$. Por conseguinte, o aumento relativo da PCR no grupo controle foi de 58% versus 17% no grupo treino ($p=0,046$). **Conclusão:** O treinamento físico aeróbico por 12 semanas inibe a inflamação sistêmica em indivíduos de moderado a alto risco cardiovascular.

Palavras Chaves: doença cardiovascular; inflamação crônica sistêmica; exercício aeróbico; proteína-C reativa.

I. INTRODUÇÃO

Estudos atuais sugerem que a inflamação desempenha um importante papel no desenvolvimento da doença aterosclerótica.^{1;2} Nesse sentido, faz-se necessário identificar os diversos recursos para regulação e controle dos diversos fatores pró e anti-inflamatórios. Durante a resposta inflamatória da aterosclerose detectou-se o envolvimento de proteína-C reativa (PCR) no processo de disfunção endotelial, induzindo a produção de moléculas de adesão, favorecendo o processo de ligação de monócitos ao endotélio, com consequente aumento da formação de células espumosas.^{3;4} Estudos epidemiológicos também demonstram associação entre os níveis de PCR e risco de infarto do miocárdio.^{5;6} Para suportar essa afirmação, a PCR tem evidências como a melhor preditora de doença cardiovascular quando comparada a lipoproteína A, a homocisteína e a interleucina-6.⁶ Dada a importância da inflamação no desenvolvimento da doença cardiovascular, é importante determinar quais fatores que podem ajudar a reduzir ou impedir o aumento da PCR.

Um possível mecanismo envolvido na regulação da resposta inflamatória pode ser o exercício aeróbico. A atividade física regular tem sido associada com reduzido risco cardiovascular.⁷ Essa propriedade tem sido primariamente atribuída pela habilidade do exercício em melhorar uma variedade de anormalidades metabólicas e fatores de risco que são associados com a progressão da aterosclerose.⁸ O condicionamento aeróbico é inversamente e independentemente associado às concentrações de PCR em homens e mulheres aparentemente jovens em estudos de corte⁹ e entre indivíduos com doença metabólica.¹⁰ Contudo, essas conclusões foram baseadas primariamente nos resultados de estudos observacionais e não em ensaios clínicos randomizados, no qual o exercício físico seja a única intervenção.¹¹ Os estudos que trazem exercício como única intervenção, por sua vez, apresentam metodologias diferentes em populações diversas dificultando a análise sobre a influência do exercício sobre a PCR.¹²⁻¹⁷ Enquanto que alguns ensaios clínicos randomizados, em sua maioria com uma população de indivíduos saudáveis, não demonstram mudança na PCR frente ao exercício¹⁴⁻¹⁷, poucos estudos similares com populações de alto risco evidenciam redução no valor da PCR.¹⁸⁻²⁰

Diante dessa controvérsia ainda se faz necessária a realização de estudos que possam comprovar qual a ação do exercício sobre o processo inflamatório. A importância desse estudo parte da necessidade em observar o treinamento aeróbico como uma intervenção de

baixo custo, não-farmacológico e amplamente reconhecido pela população, destinada à prevenção ou tratamento das doenças cardiovasculares através da redução do processo inflamatório mediado pela proteína-c reativa. A elucidação dessa relação possibilitará um direcionamento nas prescrições dessa intervenção bem como promoverá maiores avanços nos estudos voltados à inibição da progressão da doença aterosclerótica.

II. OBJETIVO

Testar a hipótese de que o exercício aeróbico reduz a progressão da atividade inflamatória em indivíduos de moderado a alto risco cardiovascular.

III. REVISÃO DA LITERATURA

1. Revisão do Conhecimento Básico Relacionado ao Estudo - Benefícios do exercício para pacientes com fatores de risco para doença aterosclerótica ou com a doença diagnosticada.

Evidências acumuladas ao longo de algumas décadas têm mostrado que o exercício físico crônico, isto é, aquele realizado de forma regular, orientada e sistematizada, pode provocar alterações expressivas no funcionamento cardiovascular que, na maior parte das vezes, resulta em benefícios para a saúde e, conseqüentemente, em qualidade de vida. Em meio a essas alterações cardiovasculares, as relacionadas aos vasos sanguíneos têm um papel de destaque, tendo sido objeto de muitos estudos nos últimos anos.²¹

A atividade física, é definida como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resulta em dispêndio de energia, seja ela de lazer, esporte, doméstica ou para transporte.²² Os exercícios, por sua vez, propõem uma atividade física organizada, planejada, estruturada, que tem por objetivo melhorar ou manter algum componente da aptidão física. O termo “fitness” ou boa forma física inclui condicionamento cardiorrespiratório, força muscular, composição corporal e flexibilidade. Tanto a atividade física quanto o treinamento com exercícios têm sido fortemente recomendadas para reduzir o risco de doença cardiovascular em programas de Reabilitação Cardiovascular.²³

Entre os benefícios fisiológicos proporcionados pelo exercício, em pacientes portadores de doença arterial, inclui-se a melhora da angina ao repouso, atenuação da gravidade da isquemia induzida pelo esforço, melhora da capacidade funcional e controle de alguns fatores de risco para doença cardiovascular.

Em se tratando de pacientes coronariopatas, a melhora da isquemia miocárdica resulta do aumento do volume sistólico, da atenuação da taquicardia durante o exercício para cargas submáximas de esforço, da melhora da resposta vasodilatadora dependente do endotélio e no aumento de perfusão na microcirculação coronariana.^{23;24} Este último benefício deve-se, provavelmente, ao recrutamento de vasos colaterais durante o exercício.^{25;26} A indicação do exercício para pacientes coronariopatas, portanto, apresenta forte grau de recomendação diante das evidências dos estudos sobre custo-efetividade.²⁷⁻²⁹

Exercícios regulares também têm sido associados a redução de risco cardiovascular. Isto tem sido primariamente atribuído a habilidade do exercício em melhorar uma variedade de fatores de risco e anormalidades metabólicas que são associadas com a aterosclerose. Por exemplo, o exercício aeróbico tem sido associado à redução da pressão sanguínea, melhora da dislipidemia, facilidade para perder peso, melhora da sensibilidade à insulina e, portanto, redução da incidência de diabetes.³⁰⁻³²

A prática de exercícios físicos tanto pode prevenir quanto ajudar a tratar muitos fatores de risco estabelecidos. O exercício em combinação com a redução de peso pode reduzir as concentrações de colesterol de baixa densidade (LDL) e limitar a redução do Colesterol de alta densidade (HDL).²² A magnitude do efeito do exercício é influenciada pelas características da programação da intervenção e das variações individuais. Em geral, o efeito do exercício nos fatores de risco ateroscleróticos é substancialmente menor do que o encontrado nas terapias farmacológicas, embora o efeito do exercício possa ser significativamente manifestado em outras mudanças de estilo de vida, como mudança na composição da dieta, na redução de peso e no hábito do tabagismo.²²

Uma metanálise de 52 estudos sobre programas de exercício, com duração de 12 semanas ou mais, incluindo 4.700 sujeitos demonstrou uma elevação da média da concentração do HDL de 4,6% e redução de triglicerídeos e LDL de 3,7% e 5,0% respectivamente.³³

Ao menos, 44 ensaios clínicos randomizados, incluindo 2674 participantes estudaram o efeito do exercício sobre a pressão sanguínea. A média da redução da pressão sistólica e diastólica foi de 3,4 e 2,4 mmHg, respectivamente.³⁴ Outra revisão de 9 ensaios examinando o efeito do treinamento em 337 pacientes com diabetes tipo II relatou uma média de redução de hemoglobina glicosilada de 0.5% a 1%.

Esses efeitos agudos sustentam as recomendações do *CDC (Centers for Disease Control)* e da *ACSM (American College of Sports Medicine)*, que encorajam a participação em atividades físicas em americanos de todas as idades como forma de prevenção e promoção da saúde através de exercícios moderados, durante 30 minutos ou mais, de preferência, todos os dias da semana.³⁵

As adaptações fisiológicas esperadas com programas de treinamento podem ser vistas no quadro I.

Quadro 01. Adaptações fisiológicas ao treinamento aeróbico.³⁶

Variável	Efeito	Fator causal
Frequência cardíaca (FC)	Redução da FC em repouso e durante exercício submáximo	Redução de hiperatividade simpática, aumento da atividade parassimpática, mudança no marcapasso cardíaco e melhora da função sistólica
Pressão arterial (PA)	Redução da PA em repouso e durante exercício submáximo	Idem ao mecanismo descrito acima
Consumo de oxigênio (VO ₂)	Aumenta a diferença arteriovenosa de oxigênio, elevando de 10 a 30% a VO _{2máx} .	Eleva a diferença arteriovenosa através do aumento da volemia, da densidade capilar do débito cardíaco, e da extração periférica de oxigênio.
Função ventricular	Menor variação de débito cardíaco durante incremento de esforço, às custas de FC baixa e volume sistólico elevado	A maior extração periférica de O ₂ permite que seja atingida a mesma intensidade de esforço com DC menor
Metabolismo	Maior eficiência na utilização de lipídeos como substrato energético, retardando a utilização de glicogênio muscular, prolongando o tempo de exercício.	Devido a grandes adaptações na densidade capilar, na estrutura protéica miofibrilar e na sua composição enzimática.

A Prescrição de Exercícios para Pacientes com Risco Cardiovascular

As recomendações para construção de um programa de exercício atentam para os princípios da sobrecarga e especificidade, com a individualização da prescrição, a fim de obter de um efeito positivo no treinamento.^{37;38} Ensaios clínicos randomizados tipicamente demonstram a duração de suas intervenções de 3 a 12 meses, consistindo em sessões de exercícios de 3 a 5 vezes por semana, com duração de 30 a 60 minutos por sessão.^{7;39-43}

Modalidade

Os exercícios solicitados são basicamente de resistência aeróbica, os quais possuem capacidade de elevar o consumo de oxigênio várias vezes acima do nível de repouso. Caracterizam-se por serem dinâmicos, devendo objetivar condições de equilíbrio de oferta e demanda de oxigênio. Durante as sessões, também podem ser associadas atividades de resistência muscular localizada além de atividades de flexibilidade e alongamento, pois eles

facilitam as atividades da vida cotidiana, particularmente em relação ao trabalho onde estão envolvidas as regiões lombar e posterior da coxa, preservando e/ou aumentando o grau de amplitude desses segmentos.^{37;38}

Os exercícios de fortalecimento muscular, anteriormente contra-indicados para cardiopatas em geral, passaram recentemente a integrar as prescrições, preservando e aumentando a força muscular. A prescrição desses exercícios deve ser baseada em resultados de testes específicos, como o de uma repetição máxima ou de uma potência máxima. Considerando os dados recentes de relação inversa entre potência muscular e mortalidade, esse tipo de exercício tem se mostrado seguro e eficiente em coronariopatas, hipertensos e até em certos grupos de pacientes portadores de insuficiência cardíaca.³⁸

Intensidade

Para construção de um programa de treinamento, no entanto, se faz necessário estabelecer a intensidade de exercício ou atividade física para que o objetivo do mesmo seja alcançado.

A intensidade, portanto é a taxa de energia dispendida durante cada atividade, podendo ser definida em termos absolutos ou relativos. A intensidade absoluta reflete a taxa de energia gasta durante o exercício e é usualmente expressada em equivalente metabólico ou MET, então $1\text{MET} \approx 3,5\text{mlO}_2 \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. A intensidade relativa refere-se ao percentual de força (aeróbica) utilizada durante o exercício e é expressada como o percentual de frequência cardíaca máxima ou percentual de VO_2 máx.²²

O treinamento contínuo de natureza submáxima e de média a longa duração é um dos meios mais antigos para desenvolver resistência aeróbia.

No treinamento aeróbio é necessário que haja sobrecarga cardiovascular suficiente para promover um aumento no débito cardíaco (DC). A intensidade moderada possibilita manter o esforço por tempo mais prolongado e em estado de equilíbrio entre oferta e consumo de O_2 (*stead-state*). Este treinamento permite resultados satisfatórios tanto a médio quanto a longo prazo. Outra estratégia consiste em dividir a parte dos exercícios aeróbicos de uma única sessão em diferentes atividades, como caminhar e pedalar ou em apresentações distintas, como por exemplo, intervalado e contínuo, tornando a sessão menos monótona e minimizando a sensação de fadiga muscular local.³⁸

Teste para estimativa de intensidade de treino – cálculo da frequência de treino

Um programa de exercício deve ser individualmente prescrito a partir de uma avaliação médica. Após avaliação clínica minuciosa, envolvendo função ventricular, estratificação de risco, observação de exames complementares e otimização de esquema medicamentoso é necessário o levantamento da capacidade funcional sendo este elemento fundamental para o treinamento físico em nível de equilíbrio.

Para que o exercício físico seja benéfico deve ser estipulada a intensidade a qual poderá ser obtido um gasto energético sem comprometer a situação clínica do indivíduo. A prescrição da intensidade do exercício pode ser feita de várias formas: a tabela de Fox (FC-frequência cardíaca baseada na idade e sexo), IPE Borg (baseada na sensação de dispnéia), teste cardiopulmonar e teste ergométrico, sendo este último o mais utilizado.⁴⁴ O *American College of Sports Medicine*⁴⁵ preconiza que a atividade do exercício para hipertensos sedentários deve ser de 40% a 60% da capacidade funcional máxima. Já as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁴⁵⁻⁴⁷ recomendam que a intensidade seja de 50% a 70% do consumo máximo de oxigênio ou frequência cardíaca de reserva para indivíduos sedentários, e 60% a 80% da frequência cardíaca de reserva para indivíduos condicionados.

Desde 1957, Martti Karvonen preconizou uma fórmula para estimativa da frequência de treino, que vem sendo utilizada até os dias atuais. Sua correlação com os percentuais do consumo máximo de oxigênio (VO_2) tem sido significativa, sendo indicada pela *ACSM*. Para determinação da FC de treinamento devem ser conhecidos os limites superior e inferior da FC que caracterizam a dose mais apropriada de exercício (intensidade relativa do exercício), maximizando os benefícios e minimizando os riscos e efeitos indesejáveis. É obtida idealmente a partir da frequência cardíaca máxima obtida no teste de esforço.³⁶

Através da Equação da Frequência Cardíaca de Reserva (Fórmula de Karvonen), obtém-se a frequência cardíaca de treino (FCT) utilizando-se a frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) obtida nos testes de esforço ou de forma estimada, através da seguinte fórmula: $FCT = FCR + x\% (FC_{máx} - FCR)$. Onde a FCR = frequência cardíaca de repouso; e x% = percentual da FC desejada para o treinamento. Considera-se uma atividade de intensidade moderada quando a x% está entre 50 a 80%.

O teste de esforço surge para reabilitação cardíaca como um instrumento diagnóstico importante devido à sua grande disponibilidade, fácil reprodução, alta reprodutibilidade e à amplitude de informações que são obtidas. Seu objetivo consiste em submeter o paciente a

estresse físico programado e personalizado, com a finalidade de avaliar a resposta clínica, hemodinâmica, eletrocardiográfica e metabólica ao esforço. Nesse contexto, ele propicia o levantamento da capacidade funcional para a programação dos exercícios físicos, e identifica os indivíduos sobre risco durante uma atividade.⁴⁶

Quando o objetivo, porém, é identificar o(s) motivo(s) para a interrupção do esforço ou quantificar esta limitação, o teste cardiopulmonar se apresenta como o método de avaliação mais indicado por associar a ergometria convencional a quantificação da ventilação pulmonar e às frações expiradas de oxigênio e gás carbônico.⁴⁶ O consumo máximo de O_2 é a mais importante variável de avaliação da condição aeróbia pelo teste cardiopulmonar. Sua identificação ocorre quando em um teste com aumento progressivo de carga, não é observado elevação de VO_2 . Quando esse critério não é obtido, o termo VO_{2pico} é utilizado para identificar o maior VO_2 atingido. Para utilização clínica tem-se utilizado o seu valor relativo, permitindo-se a correlação com sexo, idade e peso (expresso em % do previsto) ou apenas com o peso (expresso em $ml.Kg^{-1}.mim$).⁴⁶

Análise do risco para realização de um programa de exercícios

Antes de se planejar um programa de exercícios, no entanto, é necessário verificar se o exercício pode representar algum risco para o indivíduo. A partir da anamnese, exame físico e do teste de esforço, os pacientes devem ser estratificados como sendo de risco baixo, médio ou moderado para iniciarem um programa de reabilitação cardíaca ou seja se existem riscos de reações adversas para a implementação dos exercícios. Segundo a Diretriz para Reabilitação Cardíaca de 2005, esse risco pode ser estratificado da seguinte forma:³⁶

Risco baixo: indivíduos com capacidade funcional equivalente a 7 METs, com ausência de isquemia miocárdica em repouso ou em teste de esforço com intensidade inferior a 6 METs, que apresentem fração de ejeção superior a 50%; com ausência de ectopia ventricular significativa no 3º dia pós-infarto agudo do miocárdio, com resposta adequada da pressão arterial ao esforço ou com capacidade de automonitorizar a intensidade com que se exercita.

Risco moderado: indivíduos com presença de isquemia miocárdica; depressão do segmento ST em 2mm; anormalidades reversíveis, durante o exercício, na cintilografia miocárdica com o tálio; fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre 35 a 40%; tendo

apresentado ausência de ectopias ventriculares complexas e ausência de queda na pressão arterial durante o exercício.

Risco alto: situações com presença de angina recorrente com alterações isquêmicas no segmento ST além das 24h seguintes à admissão hospitalar; sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva; fração de ejeção inferior a 35%; ectopias ventriculares complexas; capacidade funcional inferior a 5 METs em teste de esforço; diminuição ou incapacidade de elevação da pressão arterial sistólica durante o esforço.³⁶

A lesão aterosclerótica e a inflamação – mecanismo da doença

Lesões ateroscleróticas são espessamentos focais assimétricos da parede mais profunda da artéria, a íntima. Ela consiste de células, elementos do tecido conectivo, lipídeos e debris.⁴⁸ Células imunológicas e inflamatórias do sangue constituem uma importante parte de um ateroma, o restante são células endoteliais vasculares e células musculares lisas. O ateroma é precedido por uma estria gordurosa, um acúmulo de células carregadas de lipídeos sob o endotélio.⁴⁹ A maioria dessas células nas estrias gordurosas são macrófagos juntos a algumas células-T. As estrias gordurosas são prevalentes em pessoas jovens, nunca causam sintomas e podem progredir para uma lesão aterosclerótica ou eventualmente desaparecer.⁴⁹

A placa aterosclerótica madura apresenta, além de células, dois componentes estruturais distintos: um núcleo lipídico, pouco denso, e a capa fibrosa, que é o seu componente fibrótico, o qual representa cerca de 70% do tamanho total da placa. O núcleo lipídico é hipocelular e rico em lípidos extracelulares, principalmente cristais e ésteres de colesterol. O conteúdo desse núcleo lipídico é altamente trombogênico. A capa fibrosa é formada basicamente por células musculares lisas, matriz extracelular e células inflamatórias. A matriz consiste em colágeno, elastina, proteoglicanos e microfibrilas protéicas. Citocinas e fatores de crescimento regulam a síntese de componentes da matriz.⁴⁹

A evolução da lesão aterosclerótica de estria gordurosa até a placa fibrosa geralmente é bastante lenta. A progressão de estrias gordurosas para lesões arteriais complexas requer a infiltração de células inflamatórias e também a proliferação de células musculares lisas, produtoras de matriz celular que constitui o maior volume do ateroma avançado. Embora a proliferação de células musculares lisas ocorra de forma gradual, pequenas roturas de placas em formação e o aumento de macrófagos nessas placas podem gerar surtos proliferativos.

A *American Heart Association* padronizou e classificou os vários estágios de placa aterosclerótica de acordo com a sua histologia. A seqüência da progressão das lesões, do tipo I inicial até o tipo IV, dá-se pelo acúmulo progressivo de lipídios. Essa evolução é lenta; inicia-se na primeira década de vida e vai até a terceira década; esse é o período silencioso da doença. Ao atingir a fase IV, o crescimento dá-se por acúmulo acelerado de células musculares lisas e do colágeno, passando para lesão tipo V; ou, de forma mais brusca, pela instabilização, com a ocorrência de roturas e trombose ou hematoma, formando-se as lesões tipo VI. Nessas últimas, os trombos podem ser incorporados à lesão, a qual cresce e volta a ser do tipo V. Essa oscilação entre as placas V e VI é o principal mecanismo de oclusão gradual das lesões avançadas nas artérias de calibre médio.^{49;50}

Uma das principais causas de trombose coronariana é a ruptura de placa. Esta é danosa porque expõe material protrombótico do núcleo da placa (fosfolipídeos, fatores tissulares, matrizes moleculares de adesão de plaquetas) para o sangue.⁴⁸ Placas propensas à ruptura são caracterizadas por um núcleo largo de lipídios, uma fina capa fibrosa, formada por monócitos derivados de macrófagos e por aumento de linfócitos T ativados. Essas células, uma vez ativadas, produzem enzimas proteolíticas capazes de degradar o colágeno da cápsula fibrosa, suspender a síntese de colágeno por células musculares lisas e, regular a produção do fator tecidual, representando a ligação entre inflamação arterial e trombose.²¹

As bases científicas da inflamação na aterogênese

Atualmente são inúmeras as evidências atestando o papel da inflamação na fisiopatologia da aterosclerose e ocorrência de eventos aterotrombóticos, como determinante nos quadros de síndromes coronarianas agudas e acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Com o peso dessas evidências, a aterosclerose passou, gradualmente, de um modelo de doença crônico degenerativa e, exclusivamente de pacientes de idade avançada, para um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância e que avança, de forma generalizada, mas com alguns sítios de predileção, durante toda vida, até que por comprometimento extenso dos vasos ou complicação aterotrombótica, determina a apresentação clínica de uma doença cardiovascular, renovascular ou arterial periférica.⁵¹

Embora ainda seja considerada como uma doença ocasionada pelo depósito brando de lipídeos, avanços substanciais na ciência experimental e básica tem esclarecido o papel da inflamação e o mecanismo celular e molecular subjacente que contribui para a aterogênese.⁵²

Nos variados modelos animais de aterosclerose, sinais de inflamação ocorrem mediante um incipiente acúmulo de lipídeos na parede das artérias. A base científica da inflamação aplicada a aterosclerose tem reforçado novos conhecimentos sobre o mecanismo subjacente para recrutamento de leucócitos nessas situações. O endotélio normal não sustenta a agregação de células brancas do sangue. Contudo, logo após o início de uma dieta aterogênica, partes das células endoteliais das artérias começam a expressar em sua superfície moléculas de adesão seletiva que agregam várias classes de leucócitos. Em particular, moléculas de adesão vascular-1 (VCAM-1) agregam precisamente os tipos de leucócitos encontrados no ateroma experimental e humano, o monócito e o linfócito-T.⁵² De forma interessante, o foco de aumento de expressão da molécula de adesão sobrepõe-se nos locais de desenvolvimento de ateroma na árvore arterial. Consideráveis evidências sugerem que mecanismos ateroprotetores endógenos desemparelhados ocorrem em pontos nas artérias onde as células endoteliais apresentam fluxo alterado. Por exemplo, a ausência do fluxo laminar normal pode reduzir a produção do óxido nítrico (NO) derivado do endotélio. Este vasodilatador endógeno também tem propriedades anti-inflamatórias e podem limitar a expressão do VCAM-1. Em adição a inibição do mecanismo protetor, uma alteração no fluxo pode aumentar a produção de certas moléculas de adesão leucocitárias (como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1)).⁵³ Estresses aumentados nas paredes das artérias também podem promover a produção de células musculares lisas (SMCs) em suas paredes de proteoglicanos que podem agregar e reter partículas lipoprotéicas, facilitando sua modificação oxidativa e promovendo uma resposta inflamatória para sítios de formação de lesão.⁵⁴

Uma vez aderidos ao endotélio, os leucócitos penetram na íntima. Recentes estudos têm identificado algumas moléculas quimioatrativas como responsáveis por essa transmigração. Por exemplo, proteínas quimioatrativas de monócitos-1 (MCP-1) parecem ser responsáveis pelo direcionamento da migração de monócitos para a íntima nos locais de formação de lesão. A família das células-T quimioatrativas pode igualmente chamar linfócitos-T para dentro da íntima.⁵²

Dentro da parede arterial, as células inflamatórias sanguíneas participam e perpetuam a resposta inflamatória local. Os receptores de macrófagos *scavenger*, por modificar lipoproteínas, permitem a absorção de lipídeos e a transformação em células espumosas.⁵² Em adição ao MCP-1, o fator estimulante de colonização de macrófagos (M-CSF) contribui para a diferenciação dos monócitos para células espumosas de macrófagos. Células-T, igualmente encontradas causam a disseminação de citocinas inflamatórias como o interferon- γ e o fator

de necrose tumoral- α (TNF- α) que podem estimular macrófagos, bem como células endoteliais vasculares e SMCs.² Como esse processo inflamatório continua, os leucócitos ativados podem liberar mediadores fibrogenéticos incluindo uma variedade de fatores de crescimento peptídicos que podem promover a replicação das SCMs e contribuir para a elaboração de uma densa matriz extracelular, característica de uma lesão aterosclerótica mais avançada.²

Processos inflamatórios podem não só promover o início e evolução da placa de ateroma, mas também contribuir decisivamente para a precipitação aguda de complicações aterotrombóticas. A maioria dos trombos arteriais coronarianos, que causam infarto agudo do miocárdio fatal, surge em virtude de uma ruptura na placa aterosclerótica. Os macrófagos ativados, abundantes na placa de ateroma, podem produzir enzimas proteolíticas capazes de degradar o colágeno da capa protetora da placa, deixando-a susceptível à ruptura.⁵⁵ O interferon- γ liberado dos linfócitos-T ativados na placa podem para a síntese de colágeno pela SCMs, limitando a capacidade de renovação do colágeno que reforça a placa. Os macrófagos também produzem um fator tissular o qual consiste em um importante fator pró-coagulante, responsável pelas trombooses encontradas nas placas. Os mediadores inflamatórios regulam a expressão do fator tecidual para os macrófagos das placas, demonstrando uma ligação essencial entre inflamação arterial e trombose.⁵⁵

A Proteína-C Reativa e a inflamação

Com o passar dos anos, tem se tornado claro que a doença aterosclerótica é conduzida por um processo inflamatório, provindo do sistema imunológico inato, o qual amplia o papel causal do colesterol na doença. Avanços na compreensão do processo inflamatório da aterotrombose têm sugerido a necessidade de marcadores inflamatórios identificarem a população de alto risco cardiovascular, independente da presença de níveis de colesterol elevado ou de outros fatores de risco tradicionais. O envolvimento tanto de citocinas como de proteínas de fase aguda na aterosclerose leva os pesquisadores a considerá-las como potenciais marcadores inflamatórios que poderiam auxiliar na detecção de indivíduos que apresentassem riscos de complicações cardiovasculares. Nesse sentido, a PCR, cujos níveis encontram-se elevados na aterosclerose, é amplamente avaliada como um potente indicador de complicações.⁵⁶

O envolvimento da PCR foi identificado no processo de disfunção endotelial, induzindo a produção de moléculas de adesão e quimiocinas pelas células endoteliais, favorecendo o processo de ligação do monócito ao endotélio, com conseqüente aumento da formação de células espumosas.³ Assim, a PCR participa diretamente da amplificação da resposta imune levando ao aumento do dano tecidual.

O papel pró-inflamatório da PCR na doença aterosclerótica também é reforçado por vários estudos que atribuem a essa proteína uma produção extra-hepática, sendo observada uma expressão local significativa sobre células endoteliais, monócitos e macrófagos ou células musculares lisas. Assim considera-se que a PCR pode agir localmente de maneira autócrina e parácrina.⁵⁷

Além disso, a PCR atua como um fator ativador do sistema complemento promovendo a formação do complexo de ataque à membrana, com conseqüente lise e morte e morte celular na placa aterosclerótica, sendo esse processo autotóxico e precursor de eventos trombóticos.⁵⁸

Outro papel interessante e recentemente atribuído a essa proteína é o aumento da expressão do receptor de LDL oxidado (LOX-1), induzindo a disfunção endotelial e a geração de ânions superóxidos.⁵⁸ A importância da PCR como um marcador inflamatório também foi pontuada por outros observadores implicando-a como atenuante da produção de óxido nítrico e prostaciclina por células endoteliais, no entanto, esse mecanismo fisiopatológico ainda necessita de publicações que possam ampliar sua compreensão nas disfunções vasculares e na progressão da aterosclerose.^{59;60}

Em termos de aplicação clínica, para prevenção primária, a PCR é uma forte preditora de eventos cardiovasculares e adiciona informações prognósticas em todos os níveis do risco calculado de Framingham. Universalmente disponível na forma ultra-sensível, os níveis de PCR inferiores a 1, entre 1 e 3, e superiores a 3mg/L, correspondem respectivamente a baixo, moderado e alto risco para eventos cardiovasculares futuros.⁶

Na comparação com fatores de risco lipídicos e não lipídicos para doença aterosclerótica, entre adultos de meia idade aparentemente jovens, a adição da proteína-c reativa altamente sensível para a seleção de pacientes, aumentou a predição de risco para acidente vascular encefálico e infarto do miocárdio e doença arterial periférica⁶¹, bem como para risco de isquemia recorrente e morte entre aqueles com angina instável, submetidos à angioplastia percutânea a aqueles em sala de emergência com síndrome coronariana aguda.⁶

Na prevenção secundária, o potencial de utilização da PCR tem sido menos seguro, mas apresenta sucessivas evidências de como terapias agressivas devam ser realmente instituídas.⁶ Seu uso na angina instável foi proposto por Liuzzo et al, que observou que níveis de proteína-c reativa acima de 3mg/l na admissão prediziam resultados, independentemente dos valores de troponina encontrados.⁶²

De Servi e col. também observaram que existe uma correlação próxima de níveis basais de proteína-c reativa e seu aumento após angioplastia ou coronariografia, indicando que pacientes com valores de PCR já elevados de base, mostram-se hiperresponsivos a esses estímulos. Com isso, os pacientes com Síndrome coronariana aguda apresentam uma larga variabilidade dos valores de PCR, dependendo dos vários estímulos provocativos, da intensidade dos estímulos pró-inflamatórios e dos níveis de base da PCR.⁶¹

Outras citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, a IL-1 e o TNF- α também são estudados como marcadores em potencial, no entanto, a facilidade de obtenção da concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológico até então, confirmam a PCR como marcador inflamatório de especial interesse.⁶³ Estudos experimentais, imunopatológicos, retrospectivos, transversais, caso-controles e coortes prospectivos utilizando a PCR como marcador inflamatório e estudos de redução da PCR através de medidas farmacológicas e não farmacológicas vêm sendo apresentadas à comunidade científica. Esses estudos causam especial interesse uma vez que podem revelar novos caminhos para a prevenção e o tratamento de doenças de alta prevalência, morbidade e mortalidade em todo o mundo.

O uso da PCR, portanto, tem ajudado a melhorar a compreensão dos efeitos do tratamento na redução da inflamação e por consequência do risco cardiovascular.

Deflagradores para a inflamação na aterogênese

Além de exercer papel clássico na opsonização dos antígenos, outros aspectos interessantes são observados como o aumento dessas proteínas nas condições de obesidade, dislipidemia, hipertensão ou diabetes, colocando-a como um marcador de risco para doenças cardiovasculares.

1. Dislipidemia: partículas de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e de lipoproteína de densidade intermediária também podem apresentar

considerável potencial aterogênico, uma vez que podem sofrer modificação oxidativa como LDL e desencadear um processo inflamatório. Algumas evidências também sugerem que as partículas beta da VLDL podem ativar funções inflamatórias de células endoteliais vasculares. A lipoproteína de alta densidade protege contra a aterosclerose, mas suas partículas também podem transportar enzimas anti-oxidantes como o fator ativador de plaquetas que podem suspender a oxidação dos lipídeos e neutralizar seu efeito proinflamatório.⁵²

2. Hipertensão: evidências sugerem que como a aterosclerose, a inflamação também pode participar na hipertensão sustentando uma associação fisiopatológica entre essas duas doenças. A angiotensina II (AII), em adição a sua propriedade vasoconstrictora pode estimular a inflamação intimal. O AII pode aumentar a expressão de citocinas proinflamatórias pelas células musculares lisas, como as interleucinas (IL-6) e o MCP e das moléculas de adesão leucocitárias nas células endoteliais.⁶⁴
3. Diabetes: a hiperglicemia associada com diabetes pode levar a modificações de macromoléculas, por exemplo, a formação de produtos finais de glicação avançada. Pela agregação dos receptores de superfície desses produtos observa-se o aumento da produção de citocinas e outros padrões inflamatórios nas células vasculares endoteliais. Diante de uma situação de hiperglicemia, o estado diabético promove um estresse oxidativo mediado por espécies de oxigênio reativo. Como no caso da hipertensão, a inflamação está associada a diabetes para desenvolver a aterosclerose.⁶⁵
4. Obesidade: a obesidade não só predispõe a resistência insulínica e diabetes, mas também contribui para a dislipidemia. Os altos níveis de gordura livre originados das vísceras chegam ao fígado através da circulação portal e estimulam a síntese de VLDL pelos hepatócitos. A elevação no VLDL pode reduzir o HDL por aumentar a troca de VLDL para HDL pela proteína de transferência esterífica de colesterol. O tecido adiposo também pode sintetizar citocinas como o TNF- α e a IL-6. Por estas razões, a obesidade pode promover a inflamação e potencializar a aterogênese independente do efeito na resistência insulínica ou a presença de lipoproteínas.⁵²

2. Revisão do Conhecimento Fisiopatológico que Embasa a Hipótese Testada

Mecanismos de ação do exercício sobre o processo inflamatório

Durante meio século passado, estudos epidemiológicos prospectivos sobre atividade física e exercício têm documentado de forma consistente a redução na incidência de doenças ateroscleróticas em sujeitos mais ativos fisicamente.²² A atividade física tanto previne quanto ajuda a tratar muitos fatores de risco ateroscleróticos, incluindo a pressão sanguínea elevada, resistência à insulina e intolerância à glicose, concentrações elevadas de triglicérides, redução dos níveis de colesterol de alta-densidade (HDL) e obesidade. O exercício em combinação com a perda de peso pode reduzir as concentrações de colesterol de baixa densidade (LDL) e limitar a redução do HDL.²² E, mais recentemente, estudos afirmam que a atividade física é inversamente associada a concentração de reagentes de fase aguda como o fibrinogênio e a PCR.⁶⁶⁻⁷²

Ainda se faz necessário, porém, descrever como a atividade ou exercício físico pode influenciar a atividade inflamatória específica associada com a doença cardiovascular ou outras doenças crônicas. Uma dessas hipóteses leva em conta que a proteína-C reativa é produzida por hepatócitos. O principal estimulante para sua produção é a interleucina-6 (IL-6) e, em menor grau a interleucina 1 (IL-1). Muitos estímulos, no entanto, podem resultar em produção e elevação da proteína-C reativa na concentração sanguínea. Um desses estímulos é o aumento da produção de IL-6 por adipócitos com o aumento do índice de massa corpórea (IMC).⁸ Por reduzir a massa adiposa, a atividade física pode reduzir a produção de IL-6 e, portanto, da PCR, contudo, essa afirmação ainda não tem sido unânime em todos os estudos longitudinais. Após ajuste para IMC e circunferência abdominal, um estudo observou que a concentração de PCR foi ainda fortemente relacionada ao nível de atividade física, sugerindo que a atividade física influencia no processo inflamatório através de outros mecanismos.⁶⁶ Também observando a PCR após um período de Reabilitação Cardíaca, foi encontrada redução em sua mediana tanto em indivíduos que haviam perdido quanto nos que haviam ganho peso após a intervenção.²⁰ Já avaliando um grupo de indivíduos de meia idade, sobrepeso e insulino-resistentes, não-diabéticos não foi observada alteração significativa na PCR, quando submetido a um programa de exercícios planejados em qualquer um dos grupos.⁸

Geffkem e col. sugeriram também que a atividade física pode reduzir a inflamação por melhorar a resistência à insulina, porque concentrações de vários marcadores inflamatórios estão ligados à sujeitos insulino-resistentes.⁶⁷ Contudo, após ajuste do NHAMESIII, a concentração de insulina de participantes em jejum, que eram frequentemente usadas como uma medida de resistência à insulina, mostrou pequena mudança no risco relativo, sugerindo que a atividade física influencia o processo inflamatório através de outros mecanismos.⁶⁶

Church e col.⁷³ afirmam que o condicionamento cardiovascular é determinado primariamente por hábitos de exercícios, mas também pode ter um componente genético, o qual varia de 25 a 40% dessa população. Porém, o mesmo autor afirma que ainda não há dados que demonstrem como a genética pode influenciar as concentrações de PCR. Nesse mesmo estudo, os autores afirmam também que a associação entre exercício e PCR é mediada primariamente pelo efeito do exercício regular, no entanto, o padrão por meio qual o exercício regular e a redução da adiposidade melhoram a PCR são objetos para especulação e podem ser o resultado de vários mecanismos.

Um potencial padrão comum pode ser o envolvimento das interleucinas; em particular, há evidencia do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e a IL-6. O TNF- α é um potente estimulante da produção de IL-6; e, a IL-6 é um potente estimulante da produção de PCR. Esses últimos são liberados em quantidades significativas do tecido adiposo, em particular do tecido adiposo visceral, quando há uma estimulação simpática, os quais são regulados pela atividade física sistemática. Enquanto, um pequeno acesso ao exercício físico melhora os níveis plasmáticos de IL-6, interleucina-1 e marcadores inflamatórios associados, treinamentos de exercícios repetidos podem reduzir as concentrações de interleucinas basais.¹⁷

Com todos os dados acima descritos têm-se o entendimento que a relação entre o exercício e o comportamento da PCR ainda permanece não totalmente esclarecida. Os estudos transversais confirmam a relação entre ambos, no entanto os ensaios clínicos ainda não evidenciam essa concepção de forma consolidada e apontam que as reduções na PCR podem ser derivadas de vários mecanismos.

3. Revisão dos Trabalhos que Testaram a Hipótese do Estudo

Há um número crescente de evidências que testam a associação entre atividade física e marcadores inflamatórios sistêmicos. Estudos transversais consistentemente demonstram uma relação inversa entre a PCR e o nível de atividade física.^{9;66-72;74} Essas associações

permanecem após o controle de potenciais confundidores em alguns estudos⁶⁶, embora outros sugiram que esse resultado possa estar influenciado por alguns fatores como sexo, composição corporal e tipo de atividade física.⁷⁵ Vários estudos transversais também indicam que a atividade física regular reduz a PCR mais em homens do que em mulheres^{76;77} e nenhuma relação foi observada entre a atividade física e a PCR em alguns estudos após o ajuste para o índice de massa corpórea (IMC) e outros fatores de risco.^{74;78}

Os dados dos estudos prospectivos, por sua vez, examinando o efeito do exercício na PCR têm sido inconclusivos. Smith e col. para verificar se o exercício altera a atividade inflamatória e imunológica, avaliaram 52 pessoas que possuíam fatores de risco cardiovascular (com $PCR \geq 1,7$) e teste ergométrico normal. Os sujeitos foram submetidos a exercício aeróbico, com uma média de 2,5h por semana, durante 11 meses. Os valores séricos de PCR foram avaliados no início e ao final do período de treino. Não houve grupo controle. Após o programa de exercício, mudanças na função celular refletiram sistematicamente em uma redução em 35% nos níveis de PCR, podendo ser o exercício físico atuar como um mecanismo protetor contra a doença cardíaca isquêmica.⁷¹

Em uma série de casos, 28 pacientes portadores de DAC estável participaram de um programa de 12 semanas de exercícios aeróbicos para observar o efeito do exercício nos níveis de citocinas pró e antiinflamatórias e proteína-C reativa ultra-sensível, independentemente das alterações corporais. O treinamento resultou numa significativa redução de todas as citocinas pró-inflamatórias e PCR (de $7,5 \pm 4,2$ para $3,9 \pm 3,5$ mg/l, $p < 0,001$), bem como uma melhora significativa nas citocinas antiinflamatórias, particularmente entre pacientes diabéticos e que não faziam uso de b-bloqueadores. Neste estudo não houve grupo controle a amostra não apresentou possibilidade de poder estatístico para observar a associação entre a PCR e a terapia com estatina (79% dos pacientes usavam estatina) ou aspirina (94% dos pacientes faziam uso).¹⁸

Dentro do estudo HERITAGE no qual acompanha a intervenção de 20 semanas de exercícios aeróbicos em adultos aparentemente saudáveis, Lakka e col. testaram o efeito do exercício nos níveis plasmáticos de proteína-c reativa. Para a análise dos resultados, os níveis iniciais de PCR foram estratificados de acordo com o risco cardiovascular. A média da redução da PCR foi de 1,34mg/l em indivíduos com valores elevados inicialmente. Não houve variação nos grupos com PCR moderada ou baixa inicialmente. A limitação desse estudo consiste em não apresentar um grupo controle para confirmar a supressão do efeito inflamatório através do exercício.¹⁹

Um estudo de caso-controle (EPIC-NORFOLK) foi desenvolvido entre pessoas aparentemente saudáveis, sendo verificada uma associação significativa do grupo ativo com os níveis reduzidos de PCR após 4 anos. Foram 871 casos e 160 do grupo controle. Esse estudo não descreve o protocolo do treino de exercício, tão pouco realiza o teste ergométrico no início e ao final do treino, sendo utilizado apenas um questionário de auto-descrição da atividade física, reduzindo o poder do estudo em associar a atividade física à redução de mediadores do risco cardiovascular.⁷⁹

Em 2003, Milani e col. experimentaram o efeito de três meses de atividade sob a forma de Reabilitação cardíaca ou programas de treino de exercício sobre a PCR, em pacientes com doença coronariana. Nesse estudo, foi pretendido observar se a reabilitação cardíaca poderia reduzir a PCR, independente da perda de massa ponderal ou do uso de estatinas. Foram observados 235 pacientes durante \pm 18 semanas em atividade de Reabilitação Cardíaca formal de fase II. Destes 42 desistiram antes de começar a participação ativa no programa, sendo considerados “controle”. Os dados antes da intervenção mostraram que havia uma fraca correlação do IMC com a PCR ($r = 0,114$; $p = 0,05$), não sendo correlacionada com outros fatores de risco, incluindo a capacidade de exercício (VO_2). Após o período de exercício, houve uma melhora significativa na massa gorda, obesidade, HDL, triglicérides, VO_2 . A média e a mediana dos valores da PCR foram reduzidos significativamente no grupo reabilitação, independentemente deles terem recebido terapia com estatina ou perderem peso, sugerindo benefício adicional do exercício para a redução da PCR. Esse trabalho, no entanto, como descrito anteriormente, tem limitações por não ter uma alocação randômica, apresentando uma diferença numérica importante entre os grupo (235 pacientes em um programa de reabilitação e 42 pacientes no grupo controle).²⁰

Rauramaa e col. avaliaram a inflamação (PCR) e a aterosclerose (espessamento médio-intimal) utilizando uma população de 140 homens, restrita a indivíduos de média idade, brancos, sem doença coronariana prévia, (da população em geral) os quais foram randomizados em grupo exercício e grupo controle. Para os participantes do grupo exercício, foram prescritos exercícios aeróbicos não supervisionados, de intensidade baixa a moderada. Após 6 anos de acompanhamento, observou-se que os níveis de PCR estavam menores em relação ao grupo controle, porém sem significância estatística ($p > 0.2$). Também não houve redução na progressão da aterosclerose carotídea, exceto no subgrupo de homens que não faziam uso de estatinas. O autor sugere que outros mecanismos devem mediar o efeito da atividade física na aterosclerose, como uma melhora na função endotelial.⁸⁰

Em idosos saudáveis, Hammett e col.¹⁴ observaram o comportamento da PCR após 6 meses de exercício aeróbico supervisionado. Os participantes foram randomizados e após 6 meses foi observada uma melhora em 18% da capacidade cardiorrespiratória do grupo exercício em relação ao grupo controle, não implicando em mudanças significativas no peso corporal, percentagem de massa gorda, frações lipídicas, ou níveis séricos de glicose ou PCR entre os grupos. Também não houve correlações entre os níveis de PCR e de condicionamento físico.

Marcell e col. realizaram um ensaio clínico randomizado com 51 indivíduos brancos, de meia idade (ambos os sexos), com sobrepeso, para observar o efeito do treinamento com exercícios sobre os níveis de PCR e adiponectina. Depois de 16 semanas de exercício moderado a intenso ou nenhum exercício, melhoras modestas no condicionamento, IMC e sensibilidade à insulina foram observadas, mas essas mudanças não foram associadas ao decréscimo da PCR ou aos níveis acrescidos de adiponectina. A análise nesse trabalho foi prejudicada por apresentar um número pequeno de participantes por grupo após a randomização.⁸

Um estudo com indivíduos de sobrepeso, insulino-resistentes, não-diabéticos, com a aplicação de 16 semanas de exercício, também não apresentou alterações na PCR entre os grupos ativo e controle, no entanto apenas modestas alterações na capacidade aeróbica foram adquiridas após a intervenção.⁸ Outro estudo observou 197 pacientes portadores de doença arterial coronariana logo após alta hospitalar por 6 meses, e não obteve diferenças entre o grupo de cuidados usuais e o grupo de intervenção com o exercício.¹⁶ O próprio autor atribui que esse desfecho pode ser atribuído à influência da fase aguda inicial associada a introdução dos medicamentos, além do exercício também não apresentar uma mudança na capacidade aeróbica entre os grupos na segunda fase do estudo.

Schumacher e col. realizaram um ensaio clínico onde pacientes portadores de DAC foram randomizados em um grupo intervenção (com orientação para mudança dos hábitos de vida, através de acompanhamento dietético, psicológico, programa para cessação do fumo e de atividade física regular por 6 semanas) e um grupo controle (apenas com orientações de cuidados habituais). Não houve diferença entre os níveis de moléculas de adesão pró-inflamatórias e na PCR entre os grupos ao final de 6 meses, mas, na população total, o condicionamento físico foi significativamente inverso aos marcadores inflamatórios no mesmo período. Esse estudo não observou os valores dos marcadores inflamatórios ao final do período de treino (6 semanas), sendo este realizado apenas ao final de seis meses. Também

foi visto que os pacientes do grupo de tratamento usual chegaram ao final de 6 meses com um condicionamento físico muito próximo do grupo de intervenção mais ampla.¹⁶

Uma metanálise de estudos controlados randomizados que observavam o efeito do exercício na proteína-c reativa, na composição corporal e no consumo máximo de oxigênio chegou a 5 estudos de 1990 a 2006, com 323 participantes ao todo. O estudo observou uma redução não significativa de PCR (3%) no grupo exercício, mesmo com reduções significativas de peso, massa gorda, e um aumento de 12% do VO₂máx.¹⁵

Por último, Stewart e col. propuseram um estudo para observar a influência de um programa de exercício (aeróbico e de resistência) de 12 semanas na PCR de indivíduos ativos e sedentários, jovens e idosos. O trabalho concluiu que o exercício combinado reduz o risco de doença cardiovascular, no entanto sua avaliação dos subgrupos não apresentou diferenças na PCR também devido ao pequeno número de integrantes em cada subgrupo.¹⁷

O quadro 02 ilustra o resumo dos ensaios clínicos randomizados que testaram a hipótese do estudo.

Quadro 02. Relação entre exercício físico e Proteína-C Reativa.

Referência	Ano	População	Intervenção	Desfecho
Estudos em que a PCR não reduziu				
Rauramaa R.	2004	140 homens, saudáveis	Exerc. aeróbico, não supervisionado por 6 anos	PCR reduziu, mas sem diferença estatística da PCR entre os grupos
Hammett C.	2004	63 mulheres idosas fumantes	Exerc. aeróbico por 6 meses	Não há diferença da PCR entre os grupos
Marcell T.	2005	51 indiv. Sobrepeso não diabéticos, insulino resistentes	Exerc. aeróbico por 16 semanas	Não houve alteração na PCR
Schumacher A.	2006	197 pac. com DAC	Exerc. aeróbico por 20 semanas + hábitos de vida saudáveis	Não há diferença da PCR entre os grupos
Kelley G.	2006	5 estudos com 323 sujeitos	Exerc. aeróbicos	Sem diferença da PCR entre os grupos
Stewart L.	2007	60 (30 jovens e 30 idosos)	12 semanas de exerc. aeróbicos e de resistência	Sem diferença estatística da PCR entre os grupos.
Huffman K.M.	2007	193 participantes inativos, obesos, sobrepeso/DLP	6 meses com 3 grupos de intervenção e um controle	Não reduziu a PCR
Estudos em que a PCR reduziu				
You T.	2003	Mulheres obesas, pós menopausa	6 meses de atividade moderada	Exercício + dieta reduz a PCR
Obisean T.O.	2004	63 adultos saudáveis	24 semanas de exercício	PCR reduziu independente do genótipo
Khut ML.	2006	64 idosos saudáveis	10 meses de exercício aeróbico	PCR reduziu independente de fatores psicossociais

DAC: doença arterial coronariana; PCR: proteína C reativa; DLP: dislipidêmico; Exerc.: exercício.

IV. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODO

1. Desenho do estudo

Trata-se de ensaio clínico randomizado controlado.

2. Local do estudo

O estudo foi realizado no Posto Municipal de atendimento à Saúde - Centro de Referência Doenças Cardiovasculares Adriano Ponde. Trata-se de um posto de atendimento municipal, no período do estudo sob a gestão da Santa Casa de Misericórdia da Bahia na forma de parceria público privada. Localiza-se na rua Visconde de Itaboraí, nº 1193, no bairro de Amaralina, em Salvador. Seu atendimento é direcionado apenas para pacientes do SUS (Sistema Único de Saúde) referenciados por outras unidades de saúde, que necessitem de acompanhamento cardiovascular. Sua equipe de profissionais compreende médicos cardiologistas, nefrologistas, oftalmologistas, endocrinologista, psicóloga, fisioterapeutas, nutricionista, odontologistas, enfermeiras e assistente social. Além de consultas ambulatoriais o Centro dispõe de procedimentos de Ecocardiografia, ECG, HOLTER, MAPA, Teste de esforço e realiza exames laboratoriais, atendendo a um número médio de 1000 pacientes por mês, o que permitiu a realização deste estudo. O ambulatório de fisioterapia conta com um espaço climatizado de 50m² o qual foi disponibilizado para realização da avaliação e exercícios do programa como determinado na Diretriz de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica (2006). O ambiente encontra-se equipado (com esteiras elétricas, equipamento de oxigenoterapia, e monitores, frequencímetro e monitor de ECG), atendendo a todos os critérios de segurança para realização dessa atividade.

Para acompanhamento dos pacientes, uma equipe de 6 (seis) fisioterapeutas e 8 (oito) alunos do 10º semestre de fisioterapia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública foram capacitados durante 4 (quatro) meses através de aulas expositivas e treinamentos práticos, para a monitorização e acompanhamento desses pacientes.

3. Casuística

População alvo: indivíduos adultos, de ambos os sexos, portadores de doença arterial coronariana (DAC) ou sob risco alto para desenvolvê-la.

População acessível: indivíduos, acompanhados no Posto Municipal de Atendimento a Saúde – Centro de Referência de Doenças Cardiovasculares Adriano Pondé (CRDC) entre dezembro de 2006 e abril de 2008.

Seleção da população: os médicos do posto Adriano Ponde foram visitados para terem conhecimento do serviço de Reabilitação Cardíaca que estava sendo implantado no posto. Neste mesmo momento foram informados sobre os benefícios que esse programa poderia trazer para os pacientes e quais seriam os pacientes que poderiam ser encaminhados para o serviço. A população selecionada, portanto, foi constituída de pacientes triados pelos médicos do referido posto para o serviço de reabilitação, sendo um processo de amostragem não probabilística, sequencial, de conveniência.

Protocolo de inclusão: foram considerados candidatos para o estudo indivíduos acima de 40 anos, de ambos os sexos, acompanhados entre dezembro de 2006 e abril de 2008 e que foram encaminhados pelos médicos para o setor de fisioterapia do próprio Centro. Foram aceitos aqueles que apresentassem ao menos a presença de 2 fatores de risco cardiovascular dentre diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e obesidade (descrito em prontuário médico) ou antecedente de infarto agudo do miocárdio ou doença arterial coronariana (confirmada por arteriografia) . Apenas foram aceitos indivíduos que não tivessem participado de qualquer atividade física regular seis meses anteriores ao estudo e que declarassem possibilidade de comparecer ao Centro 3 (três) vezes por semana, durante 3 meses.

Critérios de exclusão: pacientes que se negaram a assinar o termo de consentimento ou que estivessem entre as seguintes situações: portadores de doenças inflamatórias crônicas, ou doenças que necessitassem da utilização de anti-inflamatórios ou imunossupressores por um período prolongado (adotado como superior a um mês neste estudo), doença maligna; ou indivíduos com impossibilidade de locomoção independente de órteses ou que estivessem participando de outro protocolo de pesquisa com drogas com interação cardiovascular ou que já estivessem participando de algum programa de exercício físico supervisionado previamente ao início do estudo. Também não fizeram parte do estudo os indivíduos com risco alto de

complicações cardiovasculares para inclusão em programas de reabilitação cardíaca, segundo as normas da Diretriz de Reabilitação Cardíaca de 2005⁸¹.

4. Protocolo do estudo

Os pacientes selecionados foram, então, randomizados por sorteio na forma de envelopes lacrados contendo 4 alocações dentro de cada, sendo 2 para treino e 2 para controle. O designado grupo treino foi encaminhado a um programa de exercícios supervisionado e outro grupo controle manteve apenas o tratamento usual (orientações sobre hábitos de vida saudáveis pelo médico assistente). Ainda durante a avaliação inicial, no serviço de fisioterapia, foi aplicado um questionário clínico estruturado para caracterização dos pacientes (ANEXO 01). O instrumento de coleta de dados foi composto por 5 módulos de questionários.

O primeiro módulo continha características básicas contendo dados de identificação, idade, sexo, cor da pele auto-referida (segundo classificação do IBGE), estado civil, escolaridade, medicamentos utilizados, categorização sócio-econômica (Critério de Classificação Econômica Brasil, segundo a associação Brasileira de Empresas de Pesquisa – ANEXO 02). Esse último critério adota uma classificação em sete níveis a partir do total da soma da posse dos bens e utensílios domésticos, além da escolaridade da pessoa de maior renda no domicílio, sendo estas as classes: A1, A2,(classe alta), B1 e B2 (classe média), C (média baixa), D (pobre) e E (muito pobre). Para análise do trabalho presente as variáveis foram agrupadas em dois níveis, a saber: um grupo com as classes A, B e C e outro grupo com as classes D e E. Ainda no primeiro módulo do instrumento também foi realizado interrogatório sobre hábitos de vida. Tabagismo foi definido como uso regular de qualquer forma de tabaco, sendo descrito se o hábito era presente ou passado. Não foi levantado o tempo de uso e a quantidade/dia de derivados do tabaco. Descrição da condição hormonal ovulatória das mulheres (se está na menopausa ou fez histerectomia ou laqueadura, faz reposição hormonal ou uso de contraceptivos); história familiar considerada positiva quando da ocorrência de doença arterial coronariana prematura em parentes de primeiro grau, antes dos 65 anos em mulheres e antes dos 55 anos em homens. Também foram notificados os medicamentos em uso (AAS, estatinas, diuréticos, beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e inibidores da enzima de conversão da angiotensina). Foi aplicado o escore de Framingham em todos os pacientes para a determinação do risco de morte por doença

coronariana. A equação do risco de Framingham foi computada como a probabilidade de desenvolvimento de um evento coronariano em 10 anos, por sexo, utilizando os seguintes parâmetros: idade, colesterol total, colesterol-HDL, tabagismo, pressão arterial sistólica e diastólica; e diabetes. Os pacientes foram classificados em grupos quanto ao risco cardiovascular em 10 anos (escore de Framingham). Esse índice atribui pontos aos fatores de risco cardiovasculares. A somatória desses pontos está relacionada com o risco de doença cardiovascular em 10 anos. Considera-se como risco baixo, abaixo de 10%, entre 10 e 20% como risco moderado e acima de 20% como risco alto para apresentar um evento cardiovascular (NCEP- ATPIII)^{46;82}.

O segundo módulo constou de avaliações dos sinais vitais a avaliação antropométrica. Todos os participantes tiveram aferidas a frequência cardíaca de repouso, a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica. Foi utilizado tensiômetro aneróide, tamanho adulto médio (24 – 30 cm) periodicamente calibrado. O local de aferição da pressão arterial foi em braço esquerdo e direito, estando os indivíduos sentados, em ortostase e deitados por pelo menos 5 minutos, com bexiga vazia, sem terem fumado ou ingerido bebida alcoólica ou contendo cafeína, nos 30 minutos que antecederam às tomadas. A circunferência abdominal foi medida na distância média entre a última costela flutuante e a crista ilíaca, utilizando fita métrica inelástica ao final de uma expiração passiva, sendo representativo de risco aumentado de complicações metabólicas associadas à obesidade; segundo definições da Organização Mundial de saúde (OMS), aquela ≥ 80 cm para o sexo feminino e ≥ 94 cm para o sexo masculino. Peso e altura foram medidos em balança biomédica e destas medidas derivou o índice de massa corpórea, através da fórmula de Quetelet: $\text{peso} / \text{altura}^2$, utilizando-se $\geq 25\text{kg/m}^2$ para definição de sobrepeso e $\geq 30\text{kg/m}^2$ para obesidade, conforme critério da OMS. Os pacientes foram estratificados como obesos e não obesos para fins estatísticos.

O módulo de exames laboratoriais consistiu do registro dos níveis séricos de colesterol total e frações, triglicérides, glicemia e proteína-C reativa de alta sensibilidade (Anexo 1). Os pacientes foram encaminhados para coleta de materiais em um único laboratório central, seguindo técnicas específicas de coletas e análises.

O último módulo do instrumento de coleta conteve os dados sobre o desempenho funcional (cardiorespiratório). Todos os pacientes foram encaminhados para a realização de teste de esforço no próprio CRDC. Todos os pacientes realizaram o protocolo de rampa para obtenção da frequência cardíaca máxima; sendo colhidos os seguintes dados: duração do teste

(em minutos – mim); distância percorrida (em quilômetros – Km); pressão arterial sistólica e diastólica máxima; duplo-produto; MET; e, VO_2 máx.

Os exames fundamentais que forneceram as variáveis indispensáveis para testar a hipótese da pesquisa foram: o consumo de oxigênio (VO_2) e a proteína-C reativa de alta sensibilidade, realizados por dois observadores independentes.

Exames Laboratoriais

As coletas do sangue para os exames bioquímicos foram todas realizadas, após 12 horas de jejum, no mesmo local onde foram analisadas. Foi solicitado aos pacientes que mantivessem o jejum de 12 horas antes da coleta. Para os pacientes do grupo treino, foi solicitado que o exame fosse colhido no intervalo de 24 a 48h após a última sessão de exercícios. Os técnicos não tinham a informação de qual grupo da randomização pertenciam os pacientes. As técnicas e métodos utilizados são padronizados pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica. A dosagem de proteína c-reativa de alta sensibilidade foi realizada pelo método nefelométrico (imunoensaio), comercialmente disponibilizado Dade Behring Inc., Newark, DE, USA. Este método mede a aglutinação das partículas recobertas por anticorpos pela intensidade da luz refletida, utilizando o equipamento BN 100. Para glicemia, foi utilizado o método do sistema de química clínica Dade Behring-Dimension RXL- DADE Behring Inc., Newark, DE – USA e o reagente do Kit Flex Carriabe da Dade Behring-Dimension® IVD Dimension®, que serve para diagnóstico in vitro da determinação quantitativa da glicose no soro, plasma. O método da glicose é uma adaptação do método hexoquinase-glicose-6-fosfato desidrogenase já validado como um método de laboratório clínico geral. As medidas da concentração plasmática de colesterol total, triglicérides e HDL-colesterol foram obtidas por meio de método bioquímico enzimático; LDL-colesterol foi calculado através da equação de Friedewald; colesterol total - (HDL-colesterol + triglicérides/5). O equipamento utilizado para a dosagem dos triglicérides, colesterol total e HDL-colesterol foi o Dade Behring-Dimension RXL- DADE Behring Inc., Newark, DE – USA, e o reagente do Kit Flex Carriabe da Dade Behring-Dimension® IVD.

Teste Ergométrico

Todos os testes foram realizados em esteira rolante da marca Digitress Vega, e aferidos pelo sistema Ergo PC 13 da Micromed, por um único observador independente que também desconhecia o grupo ao qual o sujeito da pesquisa pertencia. O protocolo utilizado foi o de Rampa, com objetivo de atingir o VO_2 máximo previsto. O VO_{2pico} foi obtido por método indireto no teste de esforço, através do cálculo $VO_2 = (TEMPO_{min} \times 2,33) + 9,48$ para esteira, como predito nas Diretrizes Brasileiras de Reabilitação Cardiovascular.³⁶ O exame teve monitorização contínua do eletrocardiograma de 12 derivações e aferições da pressão arterial em repouso, a cada 3 minutos de exercício, no pico do esforço e, no 1º, 2º, 4º e 6º min e durante a recuperação. O exame foi realizado com a finalidade de identificar a capacidade funcional máxima do paciente para isso foi imperativo alcançar uma frequência de pico de pelo menos 85% da frequência cardíaca máxima preconizada ($220 - idade$) ou detectar a frequência no momento da exaustão. Os pacientes foram orientados a manter todas as medicações de rotina, para evitar distorções no cálculo da frequência cardíaca máxima a ser utilizada na prescrição do exercício.

Protocolo da Reabilitação Cardíaca – Programa de treinamento físico

O programa de treinamento dos pacientes alocados no grupo treino compreendeu a execução de exercícios aeróbicos em esteiras elétricas, três vezes por semana, durante 12 semanas (três meses), remontando o espaço de tempo ideal para observação de benefícios através dos exercícios.^{15,17} A intensidade prescrita para o exercício foi estipulada através da frequência cardíaca máxima obtida no teste de esforço, através da Equação de Karvonen.

No primeiro mês a porcentagem sobre a frequência cardíaca máxima foi de 60%, 70% no segundo e 80% no terceiro. Os exercícios foram realizados nas esteiras elétricas da marca Athletic 300, as quais variavam a velocidade de 0 a 20 km/h, com inclinação elétrica elétrica. A inclinação foi utilizada apenas em pacientes que superavam a velocidade de 6 km/h, com a finalidade de evitar que a atividade passasse de caminhada para corrida.

Antes da atividade proposta os indivíduos realizavam uma sessão de alongamento dos músculos das regiões do pescoço, ombros, articulações do quadril, joelho e tornozelo, sendo mais enfatizada toda a cadeia muscular posterior. Cada sessão de treino foi dividida em 3 (três) fases, com duração total de 50 minutos. Os 10 (dez) minutos iniciais foram destinados

ao período de aquecimento onde foi realizada a atividade de caminhada sobre a esteira com uma intensidade inferior à estipulada para o treino (50% na equação de frequência de reserva de Karvonen). A seguir, o indivíduo deveria continuar o exercício sobre a esteira por 30 minutos, com a carga correspondente ao período que se encontrava no treinamento (60% no primeiro mês, 70% no segundo e 80% no terceiro). Os pacientes foram orientados a manter-se sempre dentro da frequência-alvo de acordo com a percentagem estipulada. Para finalizar era solicitado ao paciente prosseguir mais 10 min de caminhada sobre a esteira, retornando a mesma intensidade prescrita para o aquecimento. Essa fase foi chamada de desaceleração. Ao total os participantes permaneciam 50 minutos em atividade.

Os pacientes do grupo controle após realizarem a avaliação inicial eram orientados a manter os cuidados usuais recomendados pelo seu médico e sobre os cuidados com a saúde e a importância de realizar exercícios físicos regularmente.

Ambos os grupos foram instruídos a não modificar seu estilo de vida após o início do estudo.

Após o período de três meses os pacientes de ambos os grupos de randomização foram chamados para repetir exames laboratoriais, o teste ergométrico e aferir as medidas antropométricas seguindo as mesmas rotinas do exame inicial.

5. Protocolo de Análise dos Dados

Operacionalização das Variáveis

- Variável dependente principal: a variação (Δ) da proteína C-reativa (PCR) entre os grupos estudados.
- Variável Dependente Secundária: variação (Δ) da proteína C-reativa (PCR) intragrupo.
- Variável independente: o treinamento aeróbico

Hipóteses estatísticas

Hipótese nula: A variação da PCR durante o período de estudo é a mesma nos grupos treino e controle (Δ PCR Treino = Δ PCR Controle).

Hipótese alternativa: A variação da PCR durante o período de estudo difere entre os grupos treino e controle (Δ PCR Treino \neq Δ PCR Controle).

Cálculo do tamanho amostral

O cálculo do tamanho amostral foi baseado na avaliação da diferença entre 2 grupos (treino e controle) quanto aos valores de PCR após o período correspondente à intervenção. Tomando como base o estudo STRRIDE o qual apresenta uma proposta similar ao atual estudo e considerando uma mudança em 1mg/L na concentração da PCR (por ser clinicamente relevante), estimou-se um desvio-padrão para ambos os grupos de 2,2 mg/L⁸³. Para se detectar uma diferença de 1.0 mg/L entre os 2 grupos, com um poder de 80% e alfa de 5%, seriam necessários 48 pacientes por grupo (controle e teste).

Análise Estatística

Antes da aplicação dos testes estatísticos para teste das hipóteses, foram aplicados testes de normalidade para todas as variáveis contínuas que fizeram parte da análise. Tal avaliação foi realizada pela análise dos histogramas, Skewness, Kurtosis e testes de Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov. Houve desvio significativo da normalidade na variável dependente (PCR), sendo necessária sua transformação logarítmica para todas as análises deste estudo. Após esta avaliação inicial, a análise estatística foi realizada de acordo com a seguinte cronologia:

Valores de probabilidade bi-caudais com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Para as variáveis contínuas foram utilizados dois parâmetros. O primeiro, uma medida de tendência central (média e mediana), o segundo, a sua variabilidade (desvio padrão e intervalo interquartil), já as variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem. Foi utilizado para a análise estatística dos dados o software SPSS 14.0 para Windows (SPSS inc, Chicago, IL).

1. Para a comparação da variação de PCR (delta PCR entre momento 0 e 3 meses) entre os grupos exercício e controle foi realizado o Teste t de Student não pareado.

2. Na comparação intragrupos entre PCR antes e após tratamento o teste realizado foi o teste t pareado.
3. Também foi feita correlação de Spearman entre delta do VO_2 e delta de PCR. A correlação foi considerada fraca de 0 a 0,30; moderada de 0,30 a 0,70; e, forte acima de 0,70.

6. Aspectos Éticos

O presente trabalho está de acordo com a Declaração de Helsinki e conta com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) Dr. Celso Figuerôa do Hospital Santa Izabel. Todos os participantes receberam explicações detalhadas a respeito da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 2**), de acordo com a Resolução CONEP nº 196 de 1996 do Ministério da Saúde. Os participantes foram beneficiados com avaliação e orientação quanto à prevenção de doenças cardiovasculares. Não houve qualquer risco para os participantes da pesquisa, visto não fazerem parte do protocolo exames invasivos ou procedimentos intervencionistas. Todos os indivíduos para ingressarem no estudo deveriam apresentar risco leve ou moderado (risco A ou B) para eventos cardiovasculares durante atividade física e apresentar concordância de seu cardiologista. Os indivíduos que foram categorizados para o grupo controle poderiam ao final de 12 semanas ingressar para o Programa de Treinamento aeróbico.

V. RESULTADOS

População Seleccionada

Entre novembro de 2006 e maio de 2008, foram encaminhados 108 pacientes do ambulatório de cardiologia para o Centro de Reabilitação Cardíaca. Destes, 35 não completaram os critérios de inclusão. Os 73 pacientes restantes foram então randomizados para grupo treino (GT) ou grupo controle (GC). Três pacientes do grupo treino interromperam o programa: 2 (dois), na décima semana em virtude de problemas familiares e outro na oitava semana por incompatibilidade com vínculo empregatício. Apesar do intuito de manter estes pacientes no estudo (análise com intenção de tratar), eles não compareceram para a avaliação final. Ao final do estudo, cinco pacientes do grupo controle não concluíram o protocolo: dois por perda de contato e três por não comparecerem aos sucessivos agendamentos para realização de teste de esforço e exames laboratoriais. Desta forma, o grupo treino consistiu de 35 pacientes, comparados a 33 controles.

Os dois grupos de tratamento foram semelhantes em relação às características demográficas, perfil de risco cardiovascular e bioquímico. - Tabela 1. Mais de 90% da população dos dois grupos era constituído de negros ou mulatos (94% em ambos os grupos, com um $p=0,95$). Em relação aos fatores de risco distribuídos entre os dois grupos não houve diferença no diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (91% no GT e 97% no GC, $p=0,33$); diabetes (26% no GT e 30% no GC); dislipidemia (71,4% no GT e 75,8% no GC) ou obesos (45% no GT e 57% no GC). Quando foi avaliada a circunferência abdominal, verificou-se que 25 (75%) dos pacientes do grupo controle, apresentavam risco para complicações metabólicas associadas à obesidade e 29 (82%) no grupo treino, sem diferenças estatisticamente significativas. A randomização também não resultou em diferenças dos grupos quanto a classificação de pacientes portadores de DAC, tendo 27% dos pacientes no grupo controle e 33% no treino ($p=0,67$). Grande parte das mulheres de ambos os grupos estavam na menopausa (82% no GT e 90% no GC, $p=0,49$), e menos da metade não realizava reposição hormonal (Tabela 01).

Não houve diferença em relação aos valores iniciais dos resultados laboratoriais encontrados entre os grupos. Os valores de LDL se mostraram elevados em ambos os grupos. Esse dado, adicionado ao valor da mediana superior a 1mg/L da PCR de ambos os grupos,

confirma que a população do estudo foi constituída de indivíduos com risco cardiovascular de moderado a elevado. (Tabela 2)

Todos os pacientes que participaram do estudo não realizavam qualquer atividade física regular antes de serem recrutados para a pesquisa. Em relação às medidas de capacidade funcional, também não foram observadas diferenças entre os grupos antes da intervenção, (VO_2 de $26 \pm 7,7 \text{ ml.kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ no GT vs. $23 \pm 7,5$ no GC, $p = 0,68$). Da mesma forma as outras variáveis referentes ao condicionamento físico como o equivalente metabólico (MET) também não apresentou diferença entre os grupos ($8,6 \pm 2,5$ no GT vs. $7,1 \pm 3,3$ no GC) - tabela 03.

Tabela 1. Comparação das características antropométricas e clínicas entre os grupos treino e controle antes de iniciar a intervenção.

Características gerais	Treino (n = 35)	Controle (n = 33)	Valor de p
Idade (anos)	57 ± 11	60 ± 10	0,04
Gênero Feminino	22 (63%)	17 (51%)	0,35
Etnia Negra/Mulata	33 (94%)	31 (94%)	0,95
Classe Econômica D-E*	9 (26%)	10 (30%)	0,67
Fundamental incompleto	13 (37%)	16 (48%)	0,34
Hipertensão Arterial	32 (91%)	32 (97%)	0,33
Diabetes	9 (26%)	10 (30%)	0,67
Dislipidemia	25 (71,4%)	25 (75,8)	0,78
Obesidade (%)	16 (45%)	19 (57%)	0,32
Circunferência Abdominal (cm)	98 ± 15	99 ± 12	0,77
Índice de Massa Corpórea (Kg/m ²)	30 ± 5	31 ± 7,2	0,71
Doença Arterial Coronária	10 (29%)	11(33%)	0,67
Antecedentes de DCV	25 (78%)	26 (74%)	1,0
Tabagismo	2 (12%)	4 (6%)	0,35
Menopausa [†]	18 (82%)	17 (90%)	0,49
Reposição hormonal §	4 (23%)	3 (16%)	0,66
Uso Crônico de Estatina (n %)	19 (54%)	18 (55%)	0,98
Uso Crônico de AAS (n %)	16 (46%)	19 (58%)	0,33
Escore de Framingham (risco moderado)	17(48,6%)	14 (42,4%)	0,31
Escore de Framingham (risco elevado)	18 (51,4%)	19 (57,6%)	0,63

*Critério de Classificação Econômica Brasil, segundo a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa.
[†]Percentual referente apenas aos indivíduos do sexo feminino de cada grupo. §Percentual referente às mulheres em menopausa de cada grupo. Demais variáveis contínuas expressas em média ± desvio-padrão. DCV = doenças cérebro vasculares

Tabela 2. Comparação das características laboratoriais entre os grupos treino e controle antes do início da intervenção.

Características gerais	Treino (n = 35)	Controle (n = 33)	Valor de p
Glicemia de Jejum (mg/dl)	96 (81 -305)	96 (80 – 322)	0,86
Colesterol Total (mg/dl)	210 ± 42	202 ± 47	0,49
HDL-Colesterol (mg/dl)	46 ± 9	48 ± 12	0,4
LDL-colesterol (mg/dl)	138 ± 41	126 ± 42	0,25
Triglicérides (mg/dl)	135 (35 – 700)	143 (39 – 290)	0,86
Proteína C-reativa (mg/L)	1,71 (0,97- 4,78)	2,24 (1,03- 4,31)	0,58
Número de participantes com PCR entre 1 e 3mg/dL	14 (40%)	13(39,4%)	0,87
Número de participantes com PCR superior a 3mg/dL	12 (34,3)	13 (39,4%)	0,86

PCR, glicemia e triglicérides expressos em mediana e intervalo interquartil por não terem apresentado distribuição normal. Demais variáveis numéricas expressas em média ± desvio-padrão

Tabela 3. Medidas de capacidade funcional mensuradas pelo teste ergométrico antes do início da intervenção.

Variáveis do Teste Ergométrico	Treino (n=35)	Controle (n=33)	Valor de P
Distância percorrida (m)	390 ± 150	350 ± 150	0,39
Duração do teste (min)	9,7 ± 14	6,8 ± 1,9	0,25
VO ₂ máximo (ml.kg ⁻¹ /min ⁻¹)	26 ± 7,7	23 ± 7,3	0,68
Pressão Sistólica máx (mmHg)	200 ± 32	204 ± 25	0,62
Pressão Diastólica máx (mmHg)	105 ± 14	108 ± 21	0,59
Esforço realizado em METS	8,6 ± 2,5	7,1 ± 3,3	0,78
Duplo Produto (mmHg.bpm)	27385 ± 6101	27406 ± 7190	0,78
Frequência cardíaca máxima (bpm)	141 ± 23	134 ± 24	0,25

VO₂: consumo de oxigênio; MET: equivalente metabólico.

Efeito Anti-inflamatório do Treinamento

Para observar o comportamento das medianas da PCR entre os grupos, foi utilizado o valor da variação de suas medianas de antes e após a intervenção ($Md_{após} - Md_{antes}$). Observando a variação das medianas na forma absoluta, esse comportamento se repete com um aumento de 0,87mg/L na mediana no grupo controle e de 0,17mg/L no grupo treino, porém sem obter significância estatística. Ao final de 12 semanas, foi visto também que entre os indivíduos que elevaram a PCR, 20 (43%) eram do grupo treino e 26 (57%) do grupo controle, sendo observada uma diferença estatisticamente significante ($p = 0,05$). Tabela 4

Tabela 4. Comparação entre os grupos treino e controle quanto à variação nos valores de proteína C-reativa durante o período do estudo.

	Treino (n=35)	Controle (n=33)	Valor de P
Varição percentual da PCR (%)	17,3 (-36 a 79,3)	57,7 (11 a 151)	0,046
Varição absoluta da PCR (mg/dl)	0,17(-0,85 a 2,08))	0,87 (0,17 a 1,9)	0,13
Pacientes que elevaram a PCR*	20 (43%)	26 (56%)	0,05

PCR: Proteína C-reativa, expressão em mediana e intervalo interquartil tanto na variação percentual quanto absoluta. Valores de p obtidos por teste de Mann-Whitney.

*Expresso por número de indivíduos e sua percentagem dentro desse subgrupo. Valor de P obtido por Qui quadrado.

Na análise entre grupos, a porcentagem de elevação da mediana da PCR foi de 58% no grupo controle contra apenas 17% no grupo treino, sendo estatisticamente significativa ($p=0,046$) – Fig.1.

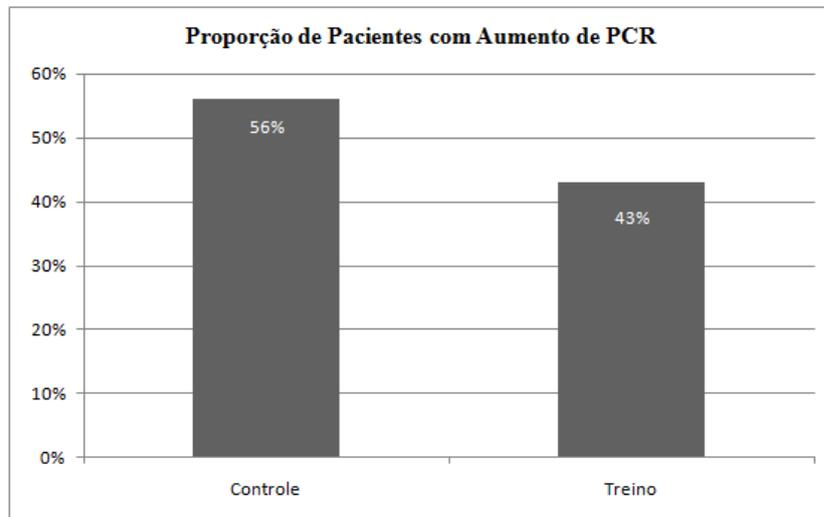


Figura 1. Comparação entre grupos da proporção de pacientes que elevaram os níveis de PCR após 3 meses.

O grupo controle, além de apresentar um maior número de pacientes que elevou seus níveis de PCR, também apresentou uma quantidade maior de pacientes com a variação percentual da PCR superior a 50%, como pode ser visto na concentração de pontos do Dotplot - Fig.2

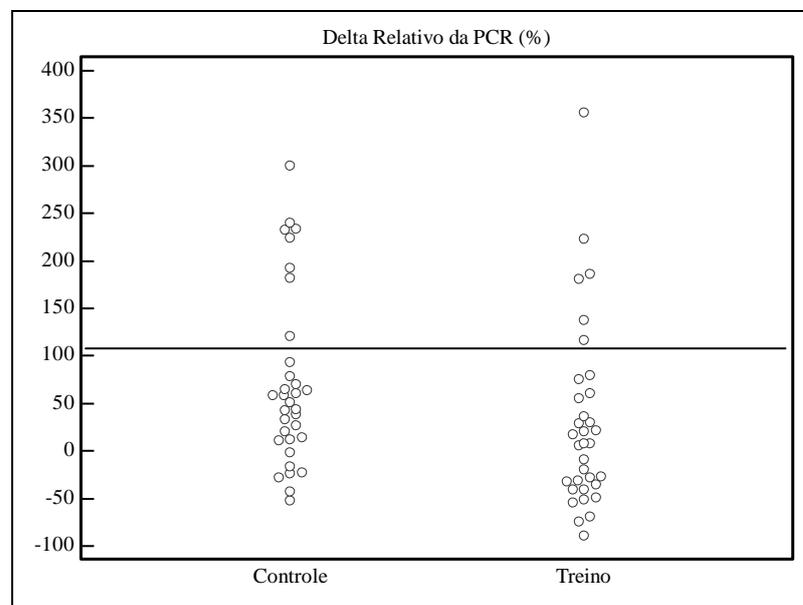


Figura 2: Dotplot evidenciando a concentração da variação percentual da PCR entre os grupos. Para essa análise foram excluídos os valores > 400 (2 outliers de cada grupo)

Efeito Clínico e Bioquímico do Treinamento

Após 12 semanas houve redução significativa na circunferência abdominal para os indivíduos do grupo treino (de 99 ± 13 cm para 96 ± 12 cm, $p = 0,002$). Com o treino regular também foram significativas as elevações nas variáveis relacionadas com a capacidade aeróbica máxima (de $27 \text{ ml.kg}^{-1}/\text{min}^{-1} \pm 8,8$ para $32 \pm 8,4$, $p < 0,001$), a distância percorrida (de $410\text{m} \pm 170$ para 510 ± 160 , $p < 0,001$) e o equivalente metabólico – MET (de $8,8 \pm 2,1$ para $10 \pm 2,1$, $p = 0,006$). Os resultados obtidos nos exames laboratoriais registraram reduções nos valores triglicérides (de 159 ± 121 para 124 ± 54 , $p < 0,004$) - tabela 5. Ao contrário do grupo treino, não houve variação significativa em medidas antropométricas, capacidade funcional ou medidas bioquímicas do grupo controle.

A média da capacidade aeróbica máxima apresentou um ganho maior no grupo submetido ao treino (variação de $5 \text{ ml.kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$) em comparação ao grupo controle (variação de $0,17 \text{ ml.kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$) com uma diferença estatisticamente significativas (figura 4 e 5).

Tabela 5. Grupo Treino: variáveis antropométricas, capacidade funcional, dados vitais e perfil bioquímico antes do início e após 3 meses de treinamento.

	ANTES	DEPOIS	Valor de p
Índice de massa corporal (Kg/m ²)	30 ± 5,5	29 ± 5,1	0,17
Circunferência abdominal (cm)†	99 ± 13	96 ± 12	0,002
Pressão arterial sistólica (mmHg)	134 ± 18	128 ± 19	0,08
Pressão arterial diastólica (mmHg)	86 ± 9,8	82 ± 11	0,05
Pressão arterial sistólica máx (mmHg)	200 ± 34	199 ± 28	0,91
Pressão arterial diastólica máx (mmHg)†	105 ± 16	98 ± 10	0,014
Teste Ergométrico			
Distância percorrida (m)†	410 ± 170	510 ± 160	< 0,001
Duração do teste (min)	8,47 ± 10,2	7,9 ± 2,6	0,68
VO ₂ máximo (ml.kg ⁻¹ /min ⁻¹)†	27 ± 8,8	32 ± 8,4	< 0,001
Esforço realizado em METS†	8,8 ± 2,1	10 ± 2,1	0,006
Duplo produto (mmHg.bpm)	27556 ± 6379	28457 ± 776	0,37
Frequência cardíaca máx (bpm)†	141 ± 23	149 ± 23	0,021
Exames Laboratoriais			
Colesterol Total (mg/dl)	209 ± 41	205 ± 52	0,5
HDL - colesterol(mg/dl)	46 ± 9,4	46 ± 10	0,9
LDL -colesterol (mg/dl)	138 ± 41	128 ± 44	0,2
Triglicérides (mg/dl)†	159 ± 121	124 ± 52	0,04
Glicemia (mg/dl)	106 ± 38	105 ± 24	0,85
Proteína-C reativa (mg/l)*	1,7 (0,97 – 4,8)	2,5 (1,04 – 4,7)	0,46

VO₂: consumo de oxigênio; MET: equivalente metabólico

*Valores de P obtidos pelo teste pareado de Wilcoxon Rank-sum, apresentado mediana e intervalo interquartil.

†Resultados com p < 0,05

Tabela 6. Grupo Controle: variáveis antropométricas, capacidade funcional, dados vitais e perfil bioquímico antes e após 3 meses de acompanhamento.

	ANTES	DEPOIS	Valor de p
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)	30,6 ± 7,2	30,6 ± 7,6	0,89
Circ. Abdominal (cm)	98 ± 15	99,5 ± 15,7	0,25
Pressão arterial sistólica (mmHg)	140 ± 23	138 ± 18	0,08
Pressão arterial diastólica (mmHg)	87 ± 12	87 ± 11	1,0
Pressão arterial sistólica máx (mmHg)	204 ± 26	205 ± 26	0,71
Pressão arterial diastólica máx (mmHg)	108 ± 21	104 ± 16	0,41
Teste Ergométrico			
Distância. Percorrida (m)	350 ± 150	340 ± 140	0,42
Duração do teste (min)	10 ± (14)	9 (2)	0,65
VO ₂ máximo (ml.kg ⁻¹ /min ⁻¹)	22,5 ± 7	22,7 ± 8	0,84
Duplo Produto (mmHg.bpm)	27556 ± 7290	27843 ± 7100	0,77
Esforço realizado em METS	7,0 ± 3,4	6,9 ± 2,5	0,71
Frequência cardíaca máx (bpm)	134 ± 24	138 ± 23	0,21
Exames laboratoriais			
Colesterol Total (mg/dl)	204 ± 47	202 ± 46	0,96
HDL - colesterol (mg/dl)	48 ± 12	47 ± 12	0,32
LDL – colesterol (mg/dl)	126 ± 42	130 ± 41	0,51
Triglicérides (mg/dl)	145 ± 64	150 ± 72	0,55
Glicemia (mg/dl)	107 ± 42	107 ± 36	0,96
Proteína-C Reativa (mg/l)*	2,2 (1,03 – 4,3)	3,2 (2,4 – 5,5)	0,006

Valores de P obtidos pelo teste pareado de Wilcoxon Rank-sum

VO₂: consumo de oxigênio; MET: equivalente metabólico. Circ. abdominal: circunferência abdominal.

*Valor de PCR expresso em mediana e intervalo interquartil

Embora os pacientes, inseridos no grupo controle, tivessem orientações sobre promoção de saúde e prevenção de doenças, não houve mudanças significativas nos dados que refletem as condições físicas, nem tão pouco alterações em resultados laboratoriais ou medidas hemodinâmicas e de Circunferência abdominal. Vê-se, no entanto, a ascensão dos valores de proteína-c reativa, de forma expressiva quando comparado os valores do início do estudo para os valores ao final do mesmo (tabela 6).

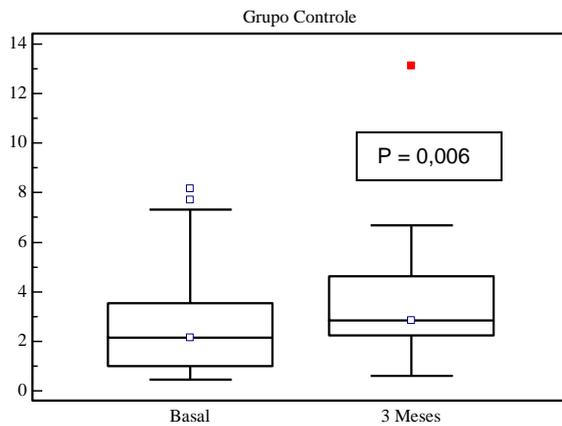


Figura 4. Box plot do comportamento da PCR durante a intervenção no grupo controle. Exclusão de 4 outliers > 15 mg/L

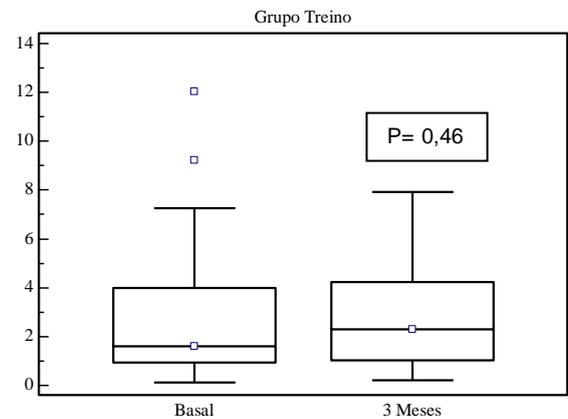


Figura 5. Box plot do comportamento da PCR durante a intervenção no grupo treino. Exclusão de 3 outliers > 15 mg/L

Possíveis mecanismos anti-inflamatórios

A correlação entre a PCR a capacidade funcional, o IMC e a circunferência abdominal, bem como as frações de colesterol não apresentou significância (tabela 7).

Tabela 7. Correlação da variação da PCR no grupo treino com a variação do IMC, circunferência abdominal, consumo de oxigênio, colesterol e triglicérides

	r_s	p
Varição do IMC	-0,001	0,99
Varição da circunferência abdominal	0,13	0,28
Varição do VO_2	-0,16	0,18
Varição do HDL	-0,07	0,54
Varição do LDL	-0,15	0,19
Varição do triglicérides	0,06	0,57

r_s : coeficiente de correlação de Spearman.

Essas análises confirmam que a participação desses indivíduos com risco cardiovascular em um programa de treinamento através de exercícios reduz o avanço do processo inflamatório mensurado através da proteína-c reativa, independente da variação do índice de massa corpórea, circunferência abdominal, frações de colesterol ou a capacidade aeróbica máxima.

VI. DISCUSSÃO

Nesse estudo, “A resposta anti-inflamatória do treinamento aeróbico em indivíduos de moderado a alto risco cardiovascular” os resultados sugerem que o treinamento aeróbico programado por 12 semanas, sob supervisão, pode inibir a ascensão da proteína-c reativa; e, por isso, inibir o progresso da atividade inflamatória. Não foi observada uma redução significativa da PCR, apesar de uma significativa melhora em seu condicionamento físico, no entanto, foi possível observar que a variabilidade da PCR foi limitada no grupo submetido ao exercício, sendo possível inferir que a prática de atividade física regular pode promover uma ação anti-inflamatória, alterando o comportamento da PCR.

Consideráveis variações individuais são esperadas nos valores de PCR no momento inicial e após 3 meses, porém, nesse estudo, o exercício fez com um menor número de pacientes elevasse seus níveis de PCR e ainda os que elevaram foram em menor escala. Existem, no entanto, vários mecanismos biológicos pelo qual o exercício aeróbico regular pode reduzir a inflamação como: pela redução da expressão e os níveis de concentração das moléculas de adesão de leucócitos⁸⁴ e então inibir a interação dos monócitos com as células endoteliais; pela redução da produção de citocinas pro-inflamatórias por células mononucleares; por diminuir o estresse oxidativo através do aumento da liberação de antioxidantes ou por reduzir a expressão de citocinas no tecido muscular.⁸⁵

A relação inversa entre atividade física e os níveis de PCR também observada em vários estudos transversais.^{10;66;67;73;77;79;86-91} Um estudo prospectivo, observacional, recente acompanhou 27.055 mulheres aparentemente saudáveis, num seguimento de 10 anos e obteve que o risco de doenças cardiovasculares decresceu linearmente em relação aos altos níveis de atividade física⁹² e ainda que dentre as variáveis que acompanharam o seguimento, os biomarcadores inflamatórios/hemostáticos foram os que mais contribuíram para reduzir o risco de eventos cardiovasculares, seguido pela pressão arterial, lipídeos e índice de massa corpórea.⁹² Outra revisão com 20 estudos transversais também confirma a relação inversa da PCR com a atividade física, sendo 15 trabalhos com uma população de participantes saudáveis e apenas 5 com fatores de risco ou doenças cardiovasculares.⁹³ Apesar do grande número de publicações de estudos transversais, suas inferências podem ser comprometidas por uma série de fatores confundidores.

Em estudo transversal recente, Pitanga e Lessa⁹⁰, observando uma população da mesma localidade onde o estudo atual foi realizado, também encontraram relação inversa da PCR com a atividade física no tempo livre. Essa particularidade leva a crer que, apesar das diferenças genéticas de populações européias ou americanas, de onde é originada a maioria dos trabalhos transversais e longitudinais a cerca desse tema, permanece inversa a associação entre atividade física e marcadores inflamatórios numa população miscigenada.

O estudo atual trata-se de um ensaio clínico randomizado, o qual observou a influência do exercício sobre a resposta inflamatória em uma população de moderado a alto risco cardiovascular. Em razão do exercício aeróbico ter promovido uma limitação da ascensão da inflamação através de seu marcador, é possível afirmar que há uma diferença na resposta inflamatória entre os grupos. Essa inferência ganha mais confiança em virtude do tipo de estudo abordado, no caso ensaio clínico randomizado controlado; e, em virtude da plausibilidade biológica já descrita em vários trabalhos.⁹²⁻⁹⁵ Por outro lado, não é possível afirmar quais os benefícios advindos desse efeito sendo necessários outros trabalhos que acompanhem o impacto clínico como desfecho.

Outros estudos prospectivos controlados observando os efeitos do treinamento aeróbico sobre a atividade inflamatória têm sido inconclusivos. Alguns dos fatores que tem contribuído para a falta de clareza em relação aos resultados encontrados são: maioria dos estudos tem incluído intervenções de 4 meses ou menos, muitos têm sujeitos com valores de PCR muito baixos no período inicial do estudo, e, também a maioria adota o acompanhamento das atividades sem supervisão.

Resultados encontrados em dois ensaios clínicos com uma população similar ao presente estudo observaram 193 indivíduos. Após 6 meses de exercício aeróbico não foi encontrada uma mudança significativa na PCR entre os grupos, quando não havia uma mudança nos hábitos dietéticos.^{83;94} Um fator que pode ter contribuído para isso é que ambos os estudos realizaram a coleta das amostras laboratoriais apenas 2 semanas após a interrupção do exercício. Outros ensaios clínicos que não evidenciavam a redução da PCR, observaram populações de indivíduos saudáveis.^{12;14;80;96}

O programa de exercício aeróbico proposto no atual estudo resultou em um aumento médio na capacidade aeróbica máxima (VO_2) de 27 para 32 $ml.kg^{-1}/min^{-1}$ ($p < 0,001$), através do treinamento com exercício aeróbico de intensidade moderada, indicando que a intensidade e duração do treino foram suficientes para levar a uma alteração fisiológica, além de uma

redução discreta na circunferência abdominal (de 99 ± 13 para 96 ± 12 cm, $p = 0,002$). No entanto, não houve correlação significativa entre a variação da PCR e a variação da capacidade aeróbica (VO_2), bem como com a variação do IMC, das frações lipídicas e da circunferência abdominal após o período de 12 semanas, sendo caracterizado um efeito direto do treinamento aeróbico, independente da perda de peso. Outros estudos também já têm avaliado o efeito do exercício na PCR independente da perda de peso.^{97;98} Poucos estudos, no entanto, analisam a correlação da diferença das variáveis acima descritas⁸³, sendo observado mais comumente a análise de associação ou correlação apenas entre os valores de base^{8;96}.relatam em sua revisão sistemática que apesar da sobreposição de vários fatores confundidores (idade, hipertensão arterial, IMC, circunferência abdominal, níveis de lipoproteínas, triglicérides, etc), altos níveis de PCR persistem em muitos sujeitos ativos mesmo após ajuste, sugerindo que outros fatores contribuam para o efeito anti-inflamatório do exercício.

Como limitação do presente estudo lista-se a impossibilidade da avaliação conjunta de outros marcadores inflamatórios os quais poderiam ratificar ou não a influência do exercício. O curto tempo de intervenção também pode ter interferido na amplitude do resultado, porém foram observadas alterações fisiológicas significantes na capacidade funcional dos indivíduos do grupo treino durante o período do estudo o que permitiu a análise dos resultados. O número de participantes do estudo também foi inferior ao estimado anteriormente no cálculo amostral, no entanto, com a obtenção dos resultados com diferença estatisticamente significativa, o aumento da amostra teria pouca probabilidade de trazer benefícios adicionais para o desfecho.

Futuras análises também devem levar em conta a influencia genética sobre a PCR. Dado que um polimerismo dentro da proteína-c reativa pode ser observado para influenciar a resposta ao estímulo inflamatório, mudanças na PCR com mudanças no risco cardiovascular podem ser influenciados por variantes genéticas similares.

Esse estudo, de acordo com as bibliografias levantadas, consiste no primeiro ensaio clínico Brasileiro a focar em pacientes de moderado e alto risco sobre a redução do processo inflamatório após um treinamento aeróbico.

VII. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Nesta mesma linha de pesquisa, algumas possibilidades de futuros trabalhos deverão ser projetadas, tais como:

- Aumentar o tempo de acompanhamento dos pacientes com a intervenção do exercício aeróbico.
- Adicionar estudo de disfunção endotelial à pesquisa, avaliando se este é o mecanismo pelo qual o exercício reduz a progressão das doenças cardiovasculares.
- Aumentar o número amostral e tornar mais robusta a análise sobre o comportamento da PCR após uma intervenção por exercícios físicos.
- A análise de outras citocinas inflamatórias e do LDL-oxidado através do soro congelado dos participantes do estudo para observar a influencia do exercício em outros mecanismos deflagradores de doença cardiovascular.

VIII. CONCLUSÃO

O treinamento físico aeróbico por 12 semanas inibe a inflamação sistêmica em indivíduos de moderado a alto risco cardiovascular.

IX. SUMMARY

Inhibition of inflammatory process by aerobic training in moderate to high cardiovascular risk individuals: a randomized clinical trial

Background: observational studies have suggested a negative association between aerobic training and chronic systemic inflammation. However, interventional studies have not confirmed this findings. **Objectives:** to test the hypothesis that aerobic training reduces inflammatory activity in individuals with moderate to high cardiovascular risk. **Study Design:** randomized clinical Trial. **Material and Methods:** adult individuals with moderate to high cardiovascular risk according to ATP criteria, were randomly assigned to the training group (predefined moderate aerobic training) or to the control group (regular hygienic-dietetic orientation). Plasma C-reactive protein was measured at study entry and after 12 weeks of intervention. **Results:** Sixty-eight patients were enrolled in the study, age 59 ± 11 , 56% women, in the treatment group CRP increased from a median of 2.2 (interquartile range = 1.03-4.3) at study entry to 3,2 (2,4-5,5) after 12 weeks - $P = 0.006$. As opposed, the treatment group did not experiment a significant increase in C-reactive protein from study entry (median = 1,7; interquartile range = 0,97-4,8) to study end (median = 2,5; ; interquartile range = 1,0-4,7) - $P = 0,46$. Accordingly, the relative increase of CRP in the control group had a media of 58% versus 17% in the training group ($p=0.046$). **Conclusion:** Aerobic training for 12 weeks inhibits systemic inflammation in individuals with moderate to high cardiovascular risk.

Key words: cardiovascular disease, chronic systemic inflammation, aerobic exercise, C-reactive protein.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
- (2) Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:S419-S420.
- (3) Pasceri V, Willerson JT, Yet ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-2168.
- (4) Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yet ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001;103(21):2531-2534.
- (5) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
- (6) Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-369.
- (7) Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
- (8) Marcell TJ, McAuley KA, Traustadottir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism* 2005;54:533-541.
- (9) LaMonte MJ, Durstine JL, Yanowitz FG et al. Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation* 2002;106:403-406.

- (10) Aronson D, Sella R, Sheikh-Ahmad M et al. The association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2003-2007.
- (11) Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1563-1569.
- (12) Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2045-2052.
- (13) Duncan GE, Perri MG, Anton SD et al. Effects of exercise on emerging and traditional cardiovascular risk factors. *Prev Med* 2004;39:894-902.
- (14) Hammett CJ, Oxenham HC, Baldi JC et al. Effect of six months' exercise training on C-reactive protein levels in healthy elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2411-2413.
- (15) Kelley GA, Kelley KS. Effects of aerobic exercise on C-reactive protein, body composition, and maximum oxygen consumption in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism* 2006;55:1500-1507.
- (16) Schumacher A, Peersen K, Sommervoll L, Seljeflot I, Arnesen H, Otterstad JE. Physical performance is associated with markers of vascular inflammation in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:356-362.
- (17) Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW et al. The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1714-1719.
- (18) Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005;100:93-99.
- (19) Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T et al. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. *Eur Heart J* 2005;26:2018-2025.
- (20) Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1056-1061.

- (21) Luz PL, Laurindo FR, Chagas AC. Endotélio e Doenças Cardiovasculares. 01 ed. São Paulo: Atheneu; 2003;133-160.
- (22) Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003;107:3109-3116.
- (23) Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline for cardiopulmonary and metabolic rehabilitation: practical aspects. *Arq Bras Cardiol* 2006;86:74-82.
- (24) Traverse JH, Wang YL, Du R et al. Coronary nitric oxide production in response to exercise and endothelium-dependent agonists. *Circulation* 2000;101:2526-2531.
- (25) Sandri M, Adams V, Gielen S et al. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005;111:3391-3399.
- (26) Yoshinaga K, Beanlands RS, Dekemp RA et al. Effect of exercise training on myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006;151:1324-1328.
- (27) Ades PA, Pashkow FJ, Nestor JR. Cost-effectiveness of cardiac rehabilitation after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil* 1997;17:222-231.
- (28) Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD001800.
- (29) Oldridge N, Perkins A, Marchionni N, Fumagalli S, Fattiroli F, Guyatt G. Number needed to treat in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:22-30.
- (30) Kokkinos PF, Narayan P, Papademetriou V. Exercise as hypertension therapy. *Cardiol Clin* 2001;19:507-516.
- (31) Shephard RJ. Cytokine responses to physical activity, with particular reference to IL-6: sources, actions, and clinical implications. *Crit Rev Immunol* 2002;22:165-182.

- (32) Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR et al. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:346-352.
- (33) Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740.
- (34) Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S484-S492.
- (35) Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-407.
- (36) Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guidelines for cardiac rehabilitation. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:431-440.
- (37) Sociedade Brasileira de Cardiologia. I National Consensus of Cardiovascular Rehabilitation. *Arq Bras Cardiol* 1997;69:267-291.
- (38) Araujo CG, Carvalho T, Castro CL et al. [Standardization of equipment and technics for supervised cardiovascular rehabilitation]. *Arq Bras Cardiol* 2004;83:448-452.
- (39) Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:323-330.
- (40) Ross R, Freeman JA, Janssen I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc Sport Sci Rev* 2000;28:165-170.
- (41) Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:S521-S527.
- (42) Ross R. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care* 2003;26:944-945.
- (43) Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA et al. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol* 2005;99:1613-1618.

- (44) Vilas Boas A.G, Perondini G.B, Sperandio P.C, Kawauchi T.S. Fisioterapia e fatores de risco da doença cardiovascular. In: Umeda I.I, ed. *Manual de Fisioterapia na Reabilitação Cardiovascular*. São Paulo: Manole; 2005;1-30.
- (45) Thomas RJ, King M, Lui K et al. AACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation for referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services endorsed by the American College of Chest Physicians, American College of Sports Medicine, American Physical Therapy Association, Canadian Association of Cardiac Rehabilitation, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Inter-American Heart Foundation, National Association of Clinical Nurse Specialists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1400-1433.
- (46) Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Guidelines on Ergometric Tests of the Brazilian Society of Cardiology. *Arq Bras Cardiol* 2002;78 Suppl 2:1-17.
- (47) Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:e24-e79.
- (48) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-1695.
- (49) Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478.
- (50) Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-1374.
- (51) Santos WB, Mesquita ET, Vieira RM, Olej B, Coutinho M, Avezum A. [C-reactive protein and cardiovascular disease. Basis of scientific evidence]. *Arq Bras Cardiol* 2003;80:452-456.
- (52) Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.

- (53) Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, Dewey CF, Jr., Gimbrone MA, Jr. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1994;94:885-891.
- (54) Lee RT, Yamamoto C, Feng Y et al. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2001;276:13847-13851.
- (55) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
- (56) Verma S, Wang CH, Li SH et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002;106:913-919.
- (57) Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039-1051.
- (58) Camacho CR, Melicio LA, Soares AM. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. *Arq Ciênc Saúde 7 A.D.*;14:41-48.
- (59) Khera A, de Lemos JA, Peshock RM et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation* 2006;113:38-43.
- (60) Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004;109:3158-3163.
- (61) De SS, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease cause or effect? *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1496-1502.
- (62) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
- (63) Koenig W, Sund M, Frohlich M et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-242.

- (64) Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, Hagl S, Libby P, Kubler W. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1623-1629.
- (65) Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1708-1716.
- (66) Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002;13:561-568.
- (67) Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol* 2001;153:242-250.
- (68) Mattusch F, Dufaux B, Heine O, Mertens I, Rost R. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000;21:21-24.
- (69) Mendall MA, Strachan DP, Butland BK et al. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 2000;21:1584-1590.
- (70) Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84:1018-1022.
- (71) Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722-1727.
- (72) Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons: MacArthur studies of successful aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M709-M715.
- (73) Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1869-1876.
- (74) Verdaet D, Dendale P, De BD, Delanghe J, Block P, De BG. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;176:303-310.

- (75) King DE, Carek P, Mainous AG, III, Pearson WS. Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:575-581.
- (76) Albert MA, Glynn RJ, Buring J, Ridker PM. C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the Women's Health Study). *Am J Cardiol* 2004;93:1238-1242.
- (77) Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP, Starc TJ, Berglund L, Shea S. Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics* 2003;111:332-338.
- (78) Rawson ES, Freedson PS, Osganian SK, Matthews CE, Reed G, Ockene IS. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1160-1166.
- (79) Boekholdt SM, Sandhu MS, Day NE et al. Physical activity, C-reactive protein levels and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:970-976.
- (80) Rauramaa R, Halonen P, Vaisanen SB et al. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:1007-1014.
- (81) Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guidelines for cardiac rehabilitation. *Arq Bras Cardiol* 2005;84:431-440.
- (82) Conti CR. Evolution of NCEP guidelines: ATP1-ATPIII risk estimation for coronary heart disease in 2002. National Cholesterol Education Program. *Clin Cardiol* 2002;25:89-90.
- (83) Huffman KM, Samsa GP, Slentz CA et al. Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. *Am Heart J* 2006;152:793-800.
- (84) Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:791-797.
- (85) Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31:987-997.

- (86) Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162:1286-1292.
- (87) Colbert LH, Visser M, Simonsick EM et al. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: findings from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1098-1104.
- (88) Francisco Pitanga, Ines Lessa. Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Proteína C Reativa em Adultos na Cidade de Salvador, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 92[4], 302-306. 1-4-2009.
- (89) Hjelstuen A, Anderssen SA, Holme I, Seljeflot I, Klemsdal TO. Markers of inflammation are inversely related to physical activity and fitness in sedentary men with treated hypertension. *Am J Hypertens* 2006;19:669-675.
- (90) Pitanga F, Lessa I. Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Proteína-c Reativa em Adultos na Cidade de Salvador, Brasil. *Arq Bras Cardiol* 92(4):302-306. In press.
- (91) Rahimi K, Secknus MA, Adam M et al. Correlation of exercise capacity with high-sensitive C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2005;150:1282-1289.
- (92) Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110-2118.
- (93) Gielen S, Walther C, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of physical exercise. A new mechanism to explain the benefits of cardiac rehabilitation? *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25:339-342.
- (94) Huffman KM, Slentz CA, Bales CW, Houmard JA, Kraus WE. Relationships between adipose tissue and cytokine responses to a randomized controlled exercise training intervention. *Metabolism* 2008;57:577-583.
- (95) Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease?

- (96) Hammett CJ, Prapavessis H, Baldi JC et al. Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. *Am Heart J* 2006;151:367.
- (97) Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on C-reactive protein: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:31-39.
- (98) You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1739-1746.

ANEXO 01**FICHA DE AVALIAÇÃO****Módulo I**

Data da Avaliação:

Nº Prontuário:

Nome:

Data de nasc.: / /

Endereço:

Estado Civil:

Profissão:

Fone:

Médico assistente:

Diagnóstico:

Medicamentos em uso:

Renda (CCEB):

Escolaridade:

Cor da pele (referida): Parda () negra () branca ()

Antecedentes Familiares (1º grau) com Doença cardiovascular: ()sim ()não

Hábitos de Vida:**Fumante:** () sim () não () ex-fumante**Bebidas Alcoólicas:** () sim () não Frequência?**Score de Framingham:****Utiliza contraceptivo ou reposição hormonal?**

()sim ()não Qual?_____

Há quanto tempo? _____ Está na menopausa? _____

Módulo II**PA em repouso (2 medidas):**

#####	PA - supino (mmHg) Início / após 3 meses	PA - sedestação (mmHg) Início / após 3 meses	PA ortostase (mmHg) Início / após 3 meses
Braço D.			
Braço E.			

FC em repouso:

FC	Supino (bpm) Início / após 3 meses	Sedestação (bpm) Início / após 3 meses	Ortostase (bpm) Início / após 3 meses
	/	/	/

Circunferência abdominal:		Após 3 meses:	
Índice de Massa corpórea:	Altura:	Peso:	
Após 3 meses	IMC:	Altura:	Peso:

Módulo III

Exames laboratoriais:

Dados avaliados	início	após 3 meses
PCR		
Colesterol total		
HDL		
LDL		
Triglicérides		
Glicemia		

Módulo IV**Teste de Esforço**

Data de realização	
Tempo total de exercício	
Distância percorrida	
VO2 pico (ml/kg/min)	
Duplo produto	
Frequência cardíaca máxima	
R	
PAS máx	
PAD máx	
Observação de isquemia	

ANEXO 02**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

PROJETO DE PESQUISA:

Inibição do Processo Inflamatório pelo Treinamento Aeróbico em Indivíduos de Moderado a Alto Risco Cardiovascular: Ensaio Clínico Randomizado

Eu _____ fui convidado a participar da pesquisa acima citada sob a coordenação da Fisioterapeuta Patrícia Alcântara Viana. O objetivo principal desta pesquisa é avaliar a relação entre os exames sanguíneos que verificam a presença de substâncias inflamatórias e a presença de atividades física. Fui informado e concordei com a coleta de uma amostra de sangue para exames de laboratórios e que responderei a um questionário para avaliação da minha atividade física, também podendo ser chamado para realização de exercícios físicos sob supervisão. Ficou claro para mim que caso eu não concorde em participar voluntariamente da pesquisa não terei qualquer prejuízo, que posso desistir a qualquer momento e caso participe, o resultado servirá somente para contribuição científica. Na apresentação foi dito também que todas as informações a serem prestadas sobre minha pessoa serão mantidas em sigilo.

Também fiquei ciente que caso tenha alguma dúvida deverei procurar a Sra. Patrícia Alcântara através do telefone 9987-3512 ou 2203-8283.

Assim, concordo em participar voluntariamente desse estudo.

Salvador, ___/___/___

Pesquisado:

Nome _____

Assinatura _____

Título: Efeito do Exercício Aeróbico na Inflamação Subclínica de Indivíduos com Risco Cardiovascular Elevado

Título Resumido: Efeito Anti-inflamatório do Exercício Aeróbico

Título em Inglês: Anti-inflammatory Effect of Aerobic Exercise in Individual with Increased Cardiovascular Risk

Título em Inglês Resumido: Anti-inflammatory Effect of Aerobic Exercise

Palavras-chave: exercício; proteína C-reativa; inflamação

Key-words: exercise; C-reactive protein; inflammation

Clinical Trials.gov ID Number: NCT01903941

RESUMO

Introdução: Estudos observacionais sugerem que exercício físico possui efeito anti-inflamatório, no entanto esta ideia não está definitivamente confirmada por ensaios clínicos randomizados.

Objetivo: Testar a hipótese de que atividade física aeróbica atenua atividade inflamatória sistêmica em indivíduos de risco cardiovascular.

Métodos: Ensaio clínico randomizado, em que foram incluídos 68 indivíduos sedentários, com pelo menos dois fatores de risco para doença coronária ou doença cardiovascular estabelecida. Os voluntários foram randomizados para 3 meses de treinamento aeróbico supervisionado ou apenas aconselhamento quando a hábitos de vida saudáveis. Proteína C-reativa (PCR) foi mensurada por método de alta sensibilidade antes e após os 3 meses de intervenção.

Resultados: Os grupos treino e controle apresentaram características basais semelhantes. Houve melhora da capacidade funcional apenas nos pacientes do grupo treino. Observou-se aumento de PCR após três meses no grupo controle, cuja mediana evoluiu de 2,2 mg/L (IIQ = 1,0 a 4,3 mg/L) para 3,2 mg/L (IIQ = 2,4 a 5,5 mg/L) – $P = 0,006$. Este fenômeno não foi observado no grupo submetido ao treinamento, que apresentou mediana basal de 1,7 mg/L (IIQ = 0,97 a 4,8 mg/L), estatisticamente semelhante ao valor final de 2,5 mg/L (1,0 a 4,7 mg/L) – $P = 0,46$. Quando a variação percentual da PCR foi comparada entre os grupos, houve maior incremento no grupo controle (+ 58%; IIQ = 11% a 151%), comparado ao grupo treinamento (+ 17%; IIQ = - 36% a 79%) – P intergrupo = 0,046.

Conclusão: Exercício aeróbico atenua resposta inflamatória sistêmica em indivíduos de risco cardiovascular.

ABSTRACT

Background: Observational studies suggest that exercise has anti-inflammatory effect, however this idea has not been definitively confirmed by randomized clinical trials.

Objective: To test the hypothesis that aerobic exercise attenuates systemic inflammatory activity in individuals with cardiovascular risk.

Methods: Randomized controlled trial, which included 68 sedentary individuals, with at least two risk factors for coronary heart disease or established cardiovascular disease. The volunteers were randomized to 3 months of supervised aerobic training or just healthy lifestyles advice. C-reactive protein (CRP) was measured by the method of high sensitivity nephelometry before and after 3 months of intervention.

Results: The training and control groups had similar baseline characteristics. There was improvement in functional capacity only in group training. There was an increase of CRP after three months in the control group, from a median of 2.2 mg/L (IQR = 1.0 to 4.3 mg/L) to 3.2 mg/L (IQR = 2.4 to 5.5 mg/L) - $P = 0.006$. This phenomenon was not observed in the group undergoing training, which had a median baseline of 1.7 mg/L (IQR = 0.97 to 4.8 mg/L), statistically similar to the final value of 2.5 mg/L (1.0 to 4.7 mg / L) - $P = 0.46$. When CRP percentage change was compared between groups, there was a greater increase in the control group (+ 58%, IQR = 11% to 151%), compared to the training group (+ 17%, IQR = - 36% to 79%) - $P = 0.046$.

Conclusion: Aerobic exercise attenuates the systemic inflammatory response in individuals with cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

Estudos experimentais^{1,2} e epidemiológicos^{3,4} sugerem que o processo inflamatório arterial exerce importante papel no desenvolvimento da doença aterosclerótica, desde a formação da estria lipídica à desestabilização de placas ateroscleróticas. Proteína C-reativa pelo método de alta sensibilidade (PCR) é o marcador inflamatório sistêmico cuja associação com eventos cardiovasculares é mais bem comprovado⁵⁻⁹, além de ser o biomarcador mais utilizado em para avaliar efeito anti-inflamatório de intervenções farmacológicas cardiovasculares.

Exercício físico tem sido proposto como intervenção protetora de eventos cardiovasculares, porém as evidências que apóiam essa ideia são meramente observacionais¹⁰⁻¹⁵. Precedendo ensaios clínicos definitivos que demonstrem redução de desfechos clínicos, a comunidade científica normalmente explora o efeito de intervenções em desfechos intermediários. A este respeito, poucos são os estudos que avaliaram o efeito anti-inflamatório do exercício, de forma intervencionista e randomizada.¹⁶⁻¹⁸

O objetivo do presente estudo é testar a hipótese de que exercício físico reduz PCR no médio prazo. Sendo assim, foi realizado um ensaio clínico randomizado, onde um grupo foi submetido por 3 meses exercício físico aeróbico supervisionado, o qual foi comparado a grupo controle quanto à variação da PCR.

MÉTODOS

Seleção da Amostra

A população-alvo do estudo foi representada por indivíduos estáveis, com perfil de risco cardiovascular moderado a alto. Entre dezembro de 2006 e abril de 2008, foram selecionados voluntários em ambulatório especializado de cardiologia, o qual faz parte do Sistema Único de Saúde. Foi solicitado aos cardiologistas do ambulatório que recrutassem por conveniência indivíduos que completassem os seguintes critérios de inclusão: idade de 40 a 70 anos, ausência de exercício físico regular, pelo menos dois fatores de risco clássicos (diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, tabagismo) ou portadores de doença cardiovascular previamente documentada. Foram excluídos pacientes com incapacidade física ou que não desejassem participar do estudo. Todos os indivíduos assinaram termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Protocolo do Estudo

Os pacientes foram randomizados por blocos de 4, dois para grupo treino e dois para grupo controle. O grupo treino realizou um programa de exercício físico supervisionado, aeróbico, em esteira ergométrica, com duração de 50 minutos, intensidade moderada, 3 vezes por semana durante 3 meses consecutivos. O grupo controle recebeu apenas orientações sobre hábitos de vida saudáveis.

A intensidade prescrita para o exercício foi baseada na frequência cardíaca (FC) de reserva, calculada de acordo com a equação: $FC \text{ de Reserva} = FC \text{ de Repouso} + \% \text{ de Trabalho} \times (FC \text{ Máxima} - FC \text{ de Repouso})^{19}$. A FC de repouso foi medida após 5 minutos com o indivíduo deitado em decúbito dorsal. A FC máxima foi obtida no teste ergométrico, realizado por um cardiologista especializado em ergometria, com protocolo de Rampa em esteira ergométrica (Digitress Veja, Sistema Ergo PC 13, Micromed).

De posse destes dados, a FC de reserva foi calculada, sendo o exercício prescrito da seguinte forma: no primeiro mês, o percentual de trabalho imposto para o treino foi de 60% durante 30 minutos. Em todas as sessões, os pacientes realizavam um período de aquecimento (antes do treino) e desaceleração (após o treino), os quais duravam 10 minutos cada, com percentual de trabalho imposto de 50%, totalizando 50 minutos de exercício por sessão de treino. A partir da quinta semana, o percentual de trabalho imposto foi ajustado para 70% e na nona semana para 80%.

Medidas do Impacto do Exercício

Antes do início da intervenção, ambos os grupos foram submetidos a teste ergométrico, registrando-se a capacidade funcional basal, de acordo com consumo máximo de oxigênio (VO_2) estimado, distância percorrida, equivalente metabólico, duplo produto. De mesma forma, medidas antropométricas (massa, altura, circunferência abdominal), fisiológicas (pressão arterial, frequência cardíaca) e bioquímicas (perfil lipídico, glicemia, proteína C-reativa) foram obtidas. Após 12 semanas de intervenção, foi realizado novo teste ergométrico e novas medidas antropométricas, fisiológicas e bioquímicas, sendo calculadas as variações percentuais destes parâmetros entre o momento basal e após a conclusão do protocolo.

Perfil lipídico e glicemia foram dosados por método comercial da Dade Behring de Friedewald. A PCR foi dosada pelo método nefelométrico, comercialmente disponibilizado Dade Behring Inc., Newark, DE, USA, utilizando o equipamento BN 100.

Análise Estatística

O desfecho primário do estudo foi definido como a variação percentual da PCR quando comparados os momentos basal e após a intervenção. O estudo foi dimensionado para oferecer um poder estatístico de 85% ($\alpha = 0.05$) na comparação entre os grupos treino e controle quanto

à variação percentual de PCR. Foi estimada a necessidade de 30 pacientes por grupo, para detectar uma diferença absoluta de 20% na variação da PCR entre os dois grupos, considerando a premissa hipotética de que o desvio-padrão da variação da PCR seria de 25% em cada grupo. Para contemplar o uso de testes não paramétricos, um incremento de 10% no tamanho amostral foi realizado, resultando em planejamento de 33 pacientes por grupo.

Inicialmente, foram comparados dentro de cada grupo os valores basais e finais da PCR (análise intragrupo, pareada). Considerando a distribuição não normal da PCR, o teste não paramétrico de Wilcoxon Sign-Rank foi utilizado. Em seguida, a variação percentual da PCR foi comparada entre os grupos (análise intergrupo) pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. As demais variáveis numéricas foram comparadas por testes paramétricos, respectivamente teste *t* de Student, versões pareada (análise intragrupo) e não pareada (análise intragrupo). Na comparação das características clínicas, o teste *t* de Student ou Mann-Whitney foram usados para variáveis numéricas e teste do qui-quadrado ou exato de Fisher para variáveis categóricas. Mediana e intervalo interquartil (IIQ) foram usados para expressar variáveis numéricas quando distribuição não normal ou na presença de valores extremos que desviassem a média desproporcionalmente. Do contrário, média e desvio-padrão foram utilizados. Variáveis categóricas foram expressas em frequência percentual. As análises foram realizadas no pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* 16.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Il) e valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Amostra Selecionada

Setenta e seis voluntários foram originalmente randomizados, sendo que 8 deles abandonaram o estudo e não compareceram para a segunda dosagem de PCR. Destes, 5 eram do grupo controle e o restante do grupo treinamento. Sendo assim, foram estudados 68 indivíduos sedentários,

idade 57 ± 11 anos, 63% do sexo feminino, 94% negros ou mulatos, todos apresentando risco cardiovascular pelo menos intermediário de acordo com Escore de Framingham. A média do índice de massa corpórea foi de $30 \pm 6,4$ Kg/m², correspondendo a 52% de obesos e 31% com sobrepeso. Todos que participaram do estudo não realizavam qualquer atividade física regular antes de serem recrutados para a pesquisa e suas atividades laborais ou em domicílio não envolviam grande dispêndio energético, sendo observado uma média de VO₂ de 24,7 ml.kg⁻¹.min⁻¹ com desvio de 7,7; sendo classificada como capacidade aeróbica baixa²⁰.

Dos 68 pacientes, 35 foram randomizados para o grupo treinamento e 33 para o grupo controle. Ao comparar as características clínicas entre os grupos, observou-se frequência semelhante dos fatores de risco para doença aterosclerótica – Tabela 1. A prevalência de doença coronariana estabelecida foi 29% no grupo treinamento, semelhante a 33% no grupo controle (P = 0,67). Níveis moderados de LDL-colesterol foram observados de forma similar em ambos os grupos (138 ± 41 vs. 126 ± 42 mg/dl, respectivamente; P = 0,25). Os parâmetros de capacidade funcional obtidos pelo teste ergométrico também foram semelhantes entre os grupos– Tabela 2. A proteína C-reativa, medida antes do início do programa de exercício, mostrava atividade inflamatória similar entre os grupos treinamento (mediana = 1,7 mg/dl; IIQ = 0,97 a 4,8 mg/dl) e controle (mediana = 2,2 mg/dl; IIQ = 1,0 a 4,3 mg/dl) – P = 0,58. Por fim, a frequência do uso corrente de estatina foi semelhante entre os dois grupos (54% vs. 55%; P = 0,98). Demais dados estão descritos na Tabela 1.

Desta forma, os dois grupos apresentavam no momento basal homogeneidade quando a risco cardiovascular, capacidade funcional e atividade inflamatória.

Efeito Funcional, Antropométrico e Metabólico da Intervenção

Todos os indivíduos randomizados para treinamento aderiram satisfatoriamente à prática supervisionada do exercício durante os três meses, enquanto apenas 7,4% dos controles referiram ter iniciado algum tipo de atividade física regular durante o estudo.

Após três meses, o treinamento proporcionou melhora significativa do VO_2 máximo, de $26 \pm 7,7$ para $33 \pm 8,0 \text{ ml.kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$ ($P < 0,001$). Diferentemente, o grupo controle não apresentou diferença entre o VO_2 basal e após três meses ($23 \pm 7,4$ vs. $23 \pm 8,3 \text{ ml.kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$; $P = 0,91$). Comparando os dois grupos, a mediana da variação relativa no grupo treino foi de + 20% (IIQ = + 7,31% a + 57%), contrastando com ausência de variação no grupo controle (- 3,8%; IIQ = - 12% a + 9,7%) – $P < 0,001$. Tabela 2.

O índice de massa corpórea (IMC) não apresentou redução significativa no grupo treino, variando de $30,1 \pm 5,5$ para $29,4 \pm 5,2 \text{ Kg/m}^2$ ($P = 0,17$). Da mesma forma, não houve diferença no IMC entre as medidas basais ($30,7 \pm 7,3 \text{ Kg/m}^2$) e após três meses no grupo controle ($30,7 \pm 7,6 \text{ Kg/m}^2$; $P = 0,90$). A mediana da variação do IMC foi + 0,6% (IIQ = - 2,4% a + 2,9%) no grupo controle, comparada a - 0,96% (IIQ = - 4,0% a + 1,3%) no grupo treino ($P = 0,27$). Quanto à circunferência abdominal, esta apresentou redução no grupo treino, de $99,4 \pm 13,0$ para $96,4 \pm 12,7 \text{ cm}$ ($P = 0,002$), o que não ocorreu no grupo controle ($98,3 \pm 15,5$ vs. $99,6 \pm 15,8 \text{ cm}$; $P = 0,25$). Percentualmente, o grupo treino apresentou mediana de redução da circunferência abdominal de - 2,0% (IIQ = - 6,3% a 0%), diferentemente do grupo controle (+ 0,90%; IIQ = - 1,6% a + 3,5%) - $P = 0,01$ – Tabela 2.

Desta forma, o grupo treino apresentou melhora evidente da capacidade funcional e redução discreta da adiposidade. Quantos aos parâmetros bioquímicos, não houve diferença na variação percentual entre os grupos treino e controle – Tabela 2.

Efeito Anti-inflamatório da Intervenção

Dentre os 68 pacientes estudados, a maioria, composta de 46 indivíduos, apresentou aumento de PCR entre a dosagem basal e a dosagem após três meses, indicando perfil inflamatório ativo. Este aumento de PCR foi mais freqüente no grupo controle (79% dos pacientes), enquanto o grupo treino apresentou tal fenômeno em 57% dos pacientes ($P = 0,057$).

Quanto aos valores numéricos de PCR, observou-se aumento após três meses no grupo controle, cuja mediana evoluiu de 2,2 mg/L (IIQ = 1,0 a 4,3 mg/L) para 3,2 mg/L (IIQ = 2,4 a 5,5 mg/L) – $P = 0,006$. Este fenômeno não foi observado no grupo submetido ao treinamento, que apresentou mediana basal de 1,7 mg/L (IIQ = 0,97 a 4,8 mg/L), estatisticamente semelhante ao valor final de 2,5 mg/L (1,0 a 4,7 mg/L) – $P = 0,46$ – Figura 1. Quando a variação percentual da PCR foi comparada entre os grupos, houve maior incremento no grupo controle (+ 58%; IIQ = 11% a 151%), comparado ao grupo treinamento (+ 17%; IIQ = - 36% a 79%) – $P = 0,046$ – Figura 2.

No grupo treino, a variação de PCR não apresentou correlação com a melhora do VO_2 ($r = 0,13$; $P = 0,43$), redução da circunferência abdominal ($r = 0,15$, $P = 0,36$) ou IMC ($r = 0,03$, $P = 0,85$).

DISCUSSÃO

A amostra do presente estudo foi selecionada com intuito de representar pacientes de risco cardiovascular moderado a alto, a partir da presença de fatores de risco ou doença coronariana. Tipicamente, estes são pacientes com atividade inflamatória exacerbada, justificando a maior preocupação com a adoção de medidas “anti-inflamatórias”. De fato, o *status* inflamatório de nossa amostra foi confirmado pelos valores moderadamente elevados de PCR e tendência a elevação deste marcador ao longo dos 3 meses de estudo, o que ocorreu com 68% dos pacientes. No entanto, este fenômeno foi de maior magnitude no grupo controle. O grupo randomizado para exercício não apresentou aumento significativo dos valores de PCR, sugerindo que esta intervenção atenua a atividade inflamatória típica destes pacientes.

A confiabilidade deste resultado se baseia em alguns aspectos: primeiro, o caráter randomizado do estudo, o que torna as amostras similares, prevenindo fatores de confusão. O exercício não foi realizado por opção do paciente ou de seu médico, mas por determinação do sorteio. Isso previne o efeito de confusão do *usuário saudável*. Segundo, o exercício foi realizado de forma supervisionada em laboratório, com excelente aderência dos pacientes. Ficou confirmado o impacto fisiológico da atividade física implementada pela nítida melhora do VO_2 observada no grupo treino. Terceiro, o grupo controle não se estimulou a iniciar por conta própria um programa semelhante, visto que apenas 7% descreveram algum incremento da atividade física neste período. Isto garante o contraste desejado da atividade física entre os dois grupos, o que foi confirmado pela melhora do VO_2 ter se limitado aos pacientes do grupo treino.

Devemos reconhecer que o caráter inevitavelmente aberto deste tipo de estudo pode estimular os pacientes do grupo treinamento a adotar outras medidas de estilo de vida. Isto deixa o estudo vulnerável ao *viés de desempenho* que poderia ser causado por um melhor comportamento dos pacientes treinados em relação à dieta. Um aprimoramento da dieta tende a

reduzir o sobrepeso, um dos principais fatores determinantes do *status* inflamatório. No entanto, este não parece ter sido um viés determinante, pois não houve redução de IMC no grupo treino, sendo apenas observado pequena redução da circunferência abdominal. Além disso, a redução da adiposidade não apresentou correlação com a variação da PCR.

Estudos tem apontado que indivíduos fisicamente ativos apresentam valores de PCR mais baixos, independente da obesidade e tabagismo, quando comparados a indivíduos sedentários^{21,22}. A recente caracterização do músculo esquelético como um órgão endócrino, que produz e secreta substâncias bioativas, entre elas a interleucina-6, parece ser o principal mecanismo ativado pelo exercício físico.²³ Embora a interleucina-6 seja conhecida como uma molécula pró-inflamatória, quando produzida no músculo, impede a elevação do TNF- α e da Interleucina-1 β , diferentemente do que ocorre nos quadros inflamatórios²³. Sabe-se ainda que a elevação transitória da interleucina-6 muscular promove a produção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-1 receptor antagonista, a interleucina-10 e do receptor solúvel do TNF- α , contribuindo no controle e prevenção das doenças crônicas desencadeadas pela inflamação de baixo grau²⁴.

Estudos observacionais mostram associação inversa entre valores da PCR e nível de atividade física.²⁵⁻³² No entanto, este tipo de trabalho sofre do *efeito do usuário saudável*, tendo papel limitado como gerador de hipótese. Sendo assim, esta hipótese pode ser confirmada apenas por ensaios clínicos randomizados. Três ensaios clínicos foram realizados sem observar decréscimo da PCR. Huffman KM *et al*³³ randomizaram 193 indivíduos e não observaram alteração significativa na PCR após 6 meses de treinamento, comparado ao grupo controle. No entanto, a medida de PCR foi realizada duas semanas após o término do programa de exercício, o que pode ter representado uma limitação. No segundo estudo, Marcell TJ *et al*³⁴ também não conseguiram demonstrar diferença na PCR entre os grupos ativo e controle após 4 meses. Todavia, apenas modestas alterações na capacidade aeróbica foram adquiridas com a

intervenção, sugerindo que o programa de exercício físico aplicado não foi suficiente para provocar mudanças fisiológicas. O estudo INFLAME,³⁵ por sua vez foi realizado para observar o papel do treinamento em 162 indivíduos com PCR > 2 mg/dl e só observou redução no grupo que perdeu peso. Desta forma, o achado do presente trabalho é original.

Embora positivo, o presente estudo não deve ser visto como evidência científica definitiva. Primeiro, devido a seu pequeno tamanho amostral, com significância estatística limítrofe ($P = 0,046$). Julgamos que a partir da presente evidência, estudos maiores são necessários para confirmar que nossos achados não decorreram de variação casual da PCR. Além disso, seria mais consistente se o grupo treinamento apresentasse redução de PCR e não apenas atenuação da variação positiva. No entanto, é possível que sozinho o exercício não tenha esta capacidade, principalmente em pacientes de risco elevado. Por fim, devemos lembrar que demonstrar efeito anti-inflamatório não é garantia de benefício clínico, ou seja, de redução de eventos cardiovasculares.

Em conclusão, o presente trabalho representa a primeira evidência de ensaio clínico randomizado sugerindo efeito anti-inflamatório do exercício físico. Trabalhos futuros devem avaliar se este efeito se traduz em benefício clínico.

REFERÊNCIAS

1. Fuster JJ, Fernandez P, Gonzalez-Navarro H, Silvestre C, Nabah YN, Andres V. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies. *Cardiovasc Res.* 2010;86:254–264.
2. Brasier AR. The nuclear factor- κ B–interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc Res* 2010;86:211-218.
3. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep;32(9):2045-51.
4. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17:1410–1422.
5. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001 April 3;103(13):1813–8.
6. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002 November 14;(347)(1557):65.
7. Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol.* 2006 January 26;106(3):291–7.
8. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999;138:S419-S420.
9. Pasceri V, Willerson JT, Yet ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102(18):2165-2168.
10. BillmanGE, Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. *J Appl Physiol.*2002;94:446-454
11. Fagard RH. Exercise Characteristics and the blood pressure response to dynamic Physical training. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 suppl):S484-S492

12. Gilstrap LG, Malhotra R, Peltier-Saxe D, Slicas D, Pineda E, Culhane-Hermann C, Cook N, Fernandez-Golarz C, Wood M. Community-based primary prevention programs decrease the rate of metabolic syndrome among socioeconomically disadvantaged women. *J Womens Health* . 2013 Apr;22(4):322-9.
13. Magalhães S, Viamonte S, Miguel Ribeiro M, Barreira A, Fernandes P, Torres S, Lopes Gomes J. Long-term effects of a cardiac rehabilitation program in the control of cardiovascular risk factors. *Rev Port Cardiol*. 2013 Mar;32(3):191-9.
14. Hagnäs MP, Cederberg H, Mikkola I, Ikäheimo TM, Jokelainen J, Laakso M, Härkönen P, Peitso A, Rajala U, Keinänen-Kiukaanniemi S. Reduction in metabolic syndrome among obese young men is associated with exercise-induced body composition changes during military service. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Nov;98(2):312-9.
15. Bernocchi P, Baratti D, Zanelli E, Rocchi S, Salvetti M, Paini A, Scalvini S. Six-month programme on lifestyle changes in primary cardiovascular prevention: a telemedicine pilot study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Jun;18(3):481-7.
16. Yoshinaga K, Beanlands RS, Dekemp RA et al. Effect of exercise training on myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 2006;151:1324-1328.
17. Wilmore JH, Despres JP, Stanforth PR et al. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:346-352.
18. Whellan DJ, Nigam A, Arnold M, Starr AZ, Hill J, Fletcher G, Ellis SJ, Cooper L, Onwuanyi A, Chandler B, Keteyian SJ, Ewald G, Kao A. Benefit of exercise therapy for systolic heart failure in relation to disease severity and etiology-findings from the Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training study. *Am Heart J*. 2011 Dec;162(6):1003-10

19. Howley EDB, Welch H. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27(9):1292-301.
20. II Guidelines on Ergometric Tests of the Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol* 1995;65(2).
21. Pedersen BK. Body mass index-independent effect of fitness and physical activity for all-cause mortality. *Scand J Med Sci Sports*. 2007 Jun;17(3):196-204. Epub 2007 Mar 5.
22. Fischer CP, Berntsen A, Perstrup LB, Eskildsen P, Pedersen BK. Plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein are associated with physical inactivity independent of obesity. *Scand J Med Sci Sports*. 2007 Oct;17(5):580-7.
23. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol* 2011 214:337-346. ; doi:10.1242/jeb.048074.
24. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev*. October 2008 88:(4) 1379-1406; doi:10.1152/physrev.90100.2007.
25. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between Physical Activity and Markers of Inflammation in a Healthy Elderly Population. *Am J Epidemiol*. 2001 February 1;153(3):242–50.
26. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology*. 2002 September;13(5):561–8.
27. LaMonte MJ, Durstine JL, Yanowitz FG, Lim T, DuBose KD, Davis P, Ainsworth BE. Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation*. 2002 July 23;106(4):403–6.
28. Church TS, Barlow CE, Earnest CP, Kampert JB, Priest EL, Blair SN. Associations between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein in men. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*. 2002;22:1869–76.

29. Verdaet D, Dendale P, De BD, Delanghe J, Block P, De BG. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;176:303-310.
30. Pitanga F, Lessa I. Associação entre Atividade Física no Tempo Livre e Proteína C Reativa em Adultos na Cidade de Salvador, Brasil. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2009;92[4], 302-306.
31. Okita K, Nishijima H, Murakami T, Nagai T, Morita N, Yonezawa K, Iizuka K, Kawaguchi H, Kitabatake A. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 October; 24(10):1868–73.
32. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH, Bouchard C. Effect of exercise training on plasma levels of C-reactive protein in healthy adults: the HERITAGE Family Study. *Eur Heart J*. 2005 June; 29;26(19):2018–25.
33. Huffman KM, Samsa GP, Slentz CA et al. Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. *Am Heart J* 2006;152:793-800.
34. Marcell TJ, McAuley KA, Traustadottir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism* 2005;54:533-541.
35. Church TS, Earnest CP, Thompson AM, et al. Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein: the INFLAME study. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:708-716.

Tabela 1. Comparação dos parâmetros antropométricos, clínicos, laboratoriais e capacidade funcional entre os grupos treino e controle.

Variável	Grupo Treino	Grupo Controle	Valor de P
Tamanho amostral	35	33	
Idade (anos)	57 ± 11	60 ± 10	0,04
Gênero feminino	22 (63%)	17 (51%)	0,35
Negros ou mulatos	33 (94%)	31(94%)	0,95
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	30 ± 5	31 ± 7,2	0,71
Circunferência abdominal (cm)	98 ± 15	99 ± 12	0,77
Hipertensão arterial sistêmica	32 (91%)	32 (97%)	0,33
Dislipidemia	25 (71%)	25 (76%)	0,78
Obesidade	16 (45%)	19 (57%)	0,32
Doença arterial coronária	10 (29%)	11(33%)	0,67
Uso de estatina	19 (54%)	18 (55%)	0,98
Uso de AAS	16 (46%)	19 (58%)	0,33
Risco Moderado (Framingham)	17(49%)	14 (42%)	0,31
Risco Alto (Framingham)	18 (51%)	19 (58%)	0,63
Glicemia (mg/dl)	96 (81 - 305)	96 (80 - 322)	0,86
HDL-colesterol (mg/dl)	46 ± 9	48 ± 12	0,40
LDL-colesterol (mg/dl)	138 ± 41	126 ± 42	0,25
Triglicérides (mg/dl)	135 (35 – 700)	143 (39 – 290)	0,86
Proteína C-reativa (mg/L)	1,71 (0,97- 4,78)	2,24 (1,03- 4,31)	0,58
Proteína C-reativa > 3mg/dL	12 (34%)	13 (39%)	0,86
VO ₂ máximo (ml.kg ⁻¹ /min ⁻¹)	26 ± 7,7	23 ± 7,3	0,68

Proteína C-reativa, glicemia e triglicérides foram expressas em mediana e intervalo interquartil devido à distribuição não normal.

Tabela 2. Comparação da variação percentual dos diversos parâmetros entre os grupos treino e controle, expressa em mediana e intervalo interquartil (parênteses).

	Grupo Treino	Grupo Controle	Valor de P
Tamanho amostral	35	33	
Proteína C-reativa (mg/L)	+ 17% (- 36 a 79)	+ 58% (11 a 151)	0,046
HDL-colesterol (mg/dl)	0 (-6,5 a 9,5)	-1,5% (-11 a 5,3)	0,55
LDL-colesterol (mg/dl)	-6,1% (-17 a 14)	3,3% (-8,0 a 8,7)	0,12
Glicemia (mg/dl)	1,9% (-3,3 a 10)	0 (-6,3 a 5,5)	0,22
Triglicérides (mg/dl)	-14% (-30 a 25)	6,5% (-10 a 21)	0,12
Índice de massa corpórea (Kg/m ²)	-0,96% (- 4,0 a 1,3)	0,6% (-2,4 a 2,9)	0,27
Circunferência abdominal (cm)	-2,0% (-6,3 a 0)	0,95% (-1,6 a 3,5)	0,01
VO ₂ (ml.kg ⁻¹ /min ⁻¹)	20,05 (7,31 a 57)	-3,84 (-12,07 a 8,02)	< 0,001

VO₂: consumo máximo de oxigênio.