



A EFETIVIDADE DA ATIVIDADE FÍSICA SOBRE O ESPESSAMENTO MÉDIO-INTIMAL DA CARÓTIDA, A FUNÇÃO ENDOTELIAL E MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Marcelo Dias Camargo¹

Ricardo Stein^{1,2}

¹ Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, BRASIL

² Professor Adjunto de Medicina Interna da Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Endereço para contato:

E-mail: ristein@cardiol.br

INTRODUÇÃO

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde, a estimativa mundial de morte por doenças cardiovasculares (DCV) é de 17 milhões de pessoas ao ano. Apenas em 1999, as DCV representaram um terço da mortalidade global, no qual os países mais pobres contribuíram com 78% desse total¹. Conforme projeções para as próximas décadas, o número de mortes por DCV irá dobrar nos países em desenvolvimento².

No Brasil, apesar de se observar um declínio de mortes na última década, as DCV ainda representam mais de 31% da mortalidade pelas principais doenças crônicas não-transmissíveis³.

A aterosclerose mostra-se cada vez mais prevalente e nos últimos anos tem sido descrito incremento em sua incidência sobre indivíduos mais jovens^{4,5}. Esta doença crônica de manifestação sistêmica, que compromete as paredes arteriais,

acometendo geralmente artérias de grande ou médio calibre, apresenta características distintas⁵. Tanto a isquemia miocárdica quanto a doença arterial coronariana (DAC) se relacionam diretamente a aterosclerose. Além disso, 75% dos acidentes vasculares encefálicos (AVE) têm na aterosclerose o seu fator causal predominante⁴.

Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde, a importância da prática do exercício físico regular é fundamental para prevenção primária e secundária nas DCV e alerta que pelo menos 60% da população global não obedece à recomendação mínima de 30 minutos diários de exercícios físicos de intensidade leve a moderada⁶.

Atividade Física e Doença Arterial Coronariana

A importância da atividade física no contexto preventivo da DAC vem sendo objeto de interesse médico há muito tempo. O

primeiro grande estudo que demonstra essa associação é o clássico *The Framingham Study*⁷. Essa coorte prospectiva iniciada em 1948 avaliou inicialmente 5.209 homens e mulheres, com faixa etária entre de 30 e 62 anos, que não apresentavam DCV diagnosticada, todos moradores da cidade de Framingham, nos Estados Unidos. O objetivo principal do experimento foi o de identificar os fatores de risco preditivos para a incidência da DAC. Já, a partir dos dados provenientes das primeiras publicações relativas à coorte de Framingham, ficou claro que uma potencial melhora na saúde pública passava pelo controle dos níveis elevados de colesterol, da hipertensão arterial sistêmica (HAS), do tabagismo, da obesidade e do diabetes mellitus.

Outra importante série de estudos epidemiológicos foi publicada entre as décadas de 50 e 70. Inicialmente, Morris e colaboradores observaram uma maior incidência da DAC e mortalidade em indivíduos com menor grau de atividade física quando comparados com indivíduos mais ativos^{8,9}. Nesse caso, a atividade física avaliada pelos autores se referia aquela realizada no trabalho e/ou no lazer.

Lee e colaboradores delinearum um amplo estudo longitudinal envolvendo alunos da Harvard University e analisaram a associação entre frequência, modalidade e intensidade de atividade física e sua predição do risco para DAC. Neste estudo foi constatada uma associação inversa entre a intensidade e o risco coronariano¹⁰, sendo observada uma menor mortalidade cardiovascular e por todas as causas nos indivíduos que apresentavam um gasto energético equivalente ou superior a 2.000 quilocalorias semanais, independentemente da presença de fatores de risco. Além disso, concluíram que a interrupção da prática regular do exercício implicaria na perda do efeito protetor cardiovascular obtido quando o mesmo vinha sendo realizado em bases regulares¹¹.

Em 2003, Sjol e colaboradores¹² se detiveram em analisar o impacto entre diferentes níveis de atividade física no lazer, avaliando a incidência do infarto agudo do miocárdio (IAM) em moradores dos subúrbios da cidade de Copenhagen. Foi observado que ao se combater o sedentarismo, é possível gerar impacto positivo sobre a aterosclerose/DAC e, conseqüentemente, reduzir a incidência de IAM. Neste estudo os autores concluíram que a prática regular de atividade física moderada proporciona benefícios, mas os benefícios aumentam quando a atividade física era realizada com mais intensidade.

LaMonte e colaboradores¹³ realizaram um estudo com o objetivo de descrever a associação entre o condicionamento cardiorrespiratório em indivíduos com e sem DAC. Ao avaliarem os resultados observados em 4.360 participantes de ambos os sexos, eles indicaram haver associação entre um maior grau de

condicionamento cardiorrespiratório e redução de fatores de risco como HAS, dislipidemia e hiperglicemia, independentemente da idade, porcentagem de gordura corporal, histórico familiar de DAC e da presença ou não da doença. Cabe salientar que esses achados também foram observados por outros autores^{14,15}.

Wannamethee e colaboradores¹⁶ procuraram relacionar atividade física e causa *mortis* em 7.735 homens, com idades entre 40 e 59 anos, todos com DAC estabelecida. Eles categorizaram os diferentes níveis de atividade física no lazer, sem propor qualquer treinamento específico e constataram que a atividade física de intensidade leve reduzia significativamente o risco de morte em portadores de DAC e que caminhadas regulares, de intensidade moderada, já se caracterizavam como fator protetor para a redução do risco. Em 2002, esse mesmo grupo de pesquisadores examinou as relações entre atividade física e variáveis hemostáticas e inflamatórias em 3.954 homens entre 60 e 79 anos. Assim como no experimento anterior, os autores categorizaram os diferentes níveis de atividade física e novamente não houve intervenção. Encontrou-se associação entre a intensidade e a frequência de atividade física com uma redução nos níveis dos marcadores hemostáticos e inflamatórios, destacando-se que a atividade física na prevenção primária das DCV pode estar relacionada, pelo menos em parte, ao efeito do exercício sobre tais marcadores¹⁷.

Já se passaram mais de cinquenta anos desde a primeira investigação que relacionava a atividade física com a redução na ocorrência de DAC. Nesse hiato temporal, inúmeros estudos vão ao encontro da ideia de que atividade física é um fator de proteção no que tange ao desenvolvimento da DAC, assim como na proteção contra os efeitos deletérios da aterosclerose em todos os seus aspectos^{18,19}.

No cenário da prevenção secundária, muito se tem discutido com relação à necessidade da retomada da atividade física após procedimentos de revascularização miocárdica. Desde o final da década de 90, com o advento das intervenções percutâneas e o uso crescente dos *stents* (próteses endovasculares intracoronarianas expansíveis), diversos estudos vêm sendo realizados com esse tipo de procedimento e atualmente fazem parte das rotinas de intervenção cardíacas^{20,21,22}.

Chien e colaboradores²⁰ realizaram a primeira revisão que relacionava reabilitação cardíaca, angioplastia transluminal percutânea com implante de *stents* e qualidade de vida. Eles avaliaram 19 estudos em seres humanos, realizados entre 1999 e 2006, sendo cinco ensaios clínicos randomizados. Os autores evidenciaram que a qualidade de vida (sobre a capacidade funcional, saúde mental e integração psicossocial) sofreu benefícios marcantes em um programa de reabilitação cardíaca.

Em 2007, Brügemann e colaboradores²¹ avaliaram o efeito de dois programas de reabilitação cardíaca em 137 homens com uma média etária de 57 anos, submetidos à revascularização eletiva por cateter bem sucedida. Os pacientes foram randomizados em grupo FIT (que receberam informações sobre saúde e foram treinados por 6 semanas) e grupo FIT-PLUS (além de informações sobre saúde e treinamento físico receberam acompanhamento psicoterapêutico e sessões de relaxamento por 8 semanas). Na análise principal do estudo, foi observado que o grupo FIT-PLUS apresentou melhores resultados quanto à qualidade de vida. No que diz respeito aos objetivos secundários, os resultados apontaram que em ambos os programas não houve alterações no perfil lipídico, capacidade aeróbica e redução da gordura corporal.

Schröder e colaboradores²² avaliaram 500 pacientes por 45 meses em média, os quais haviam sido submetidos à revascularização miocárdica por cateter, sendo 219 destes arrolados para um programa de reabilitação cardíaca pós-procedimento. Através de questionário, os autores constataram que dos pacientes que apresentavam episódio de angina de peito, 60,7% estavam alocados para o programa de reabilitação versus 66,4% do grupo controle. Entre aqueles que foram submetidos a uma nova intervenção de revascularização, 13,6% participavam da reabilitação versus 9,2% controles, entretanto, os pacientes do grupo intervenção tiveram melhores resultados quando a qualidade de vida foi avaliada.

Convém ressaltar que ambos os trabalhos podem apresentar algumas limitações, por serem estudos de caráter retrospectivo e os dados foram obtidos somente através da aplicação de questionários, sem haver intervenção específica.

Carvalho e colaboradores²³ desenvolveram um estudo pioneiro que avaliou a eficácia de um programa de reabilitação cardíaca associado ao tratamento clínico sobre a ocorrência de morte de causa cardiovascular e o IAM em 381 portadores de obstruções coronarianas hemodinamicamente significativas. Eles compararam os desfechos entre grupos de indivíduos previamente submetidos a tratamento intervencionista e somente tratamento clínico. Cabe salientar que alguns pacientes arrolados para o grupo sem intervenção invasiva tinham indicação formal de revascularização, mas não aceitaram fazer qualquer procedimento. Neste cenário, considerando como desfecho morte e IAM, foi evidenciado que o grupo formado por pacientes mantidos em tratamento clínico, com evidência de isquemia miocárdica e com doença coronariana multiarterial e submetidos a tratamento em programa de reabilitação cardiovascular supervisionada não apresentaram evolução desfavorável.

Por fim, muito recentemente, oriundo do Grupo de Pesquisa em Cardiologia do Exercício do Hospital de Clínicas da

UFRGS, Nery e colaboradores²⁴ realizaram um ensaio clínico randomizado utilizando a arte milenar chinesa Tai Chi Chuan (TCC) em 61 pacientes com infarto do miocárdio recente (entre 14 e 21 dias) não complicado. Mais de 90% dos coronariopatas colocaram pelo menos um *stent* após o evento. Os autores utilizaram o TCC por 12 semanas, 3 vezes por semana, como forma de reabilitação cardíaca e evidenciaram um incremento no consumo de oxigênio de pico ($\dot{V}O_2$ pico) de 12,5% em relação ao grupo que realizou apenas alongamento (controle).

Atividade Física e Aterosclerose da Carótida

No Brasil, a doença cerebrovascular é a maior causa de óbito, superando inclusive o IAM²⁵ neste quesito. Essa enfermidade pode manifestar-se de várias formas incidindo como ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico ou AVC hemorrágico, todas essas entidades fortemente relacionadas à HAS. O AVC isquêmico é responsável por aproximadamente 90% de todos os acidentes encefálicos, sendo uma das maiores causas de incapacidade nos países desenvolvidos²⁶.

O diagnóstico de doentes sintomáticos com estenose carotídea significativa, definida pela redução do diâmetro luminal da artéria, é fundamental. Os ensaios clínicos randomizados *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)*²⁶ e *European Carotid Surgery Trial*²⁷ demonstraram que o risco de AVC isquêmico apresenta relação direta com o grau de estenose carotídea. O grau de estenose pode ser expresso como a porcentagem relevante da redução do diâmetro da artéria carótida, definida como leve (< 30%), moderada (30-69%) ou grave (>70%)²⁷.

A literatura reconhece a possibilidade de coexistência das lesões com repercussão hemodinâmica nas artérias carótidas e nas coronárias¹², entretanto, até o presente momento, não há consenso com relação ao percentual da concomitância entre elas²⁷⁻²⁸.

No entanto, segundo Lazar e Menzoian²⁸, é indiscutível que a incidência da doença aterosclerótica da artéria carótida intra e extra-craniana é maior em pacientes com indicação para revascularização miocárdica a partir da sexta década. Os autores observaram que há uma tendência de idade média menor e risco para desenvolver a doença, o que pode sugerir que a população vem sendo acometida mais precocemente pela aterosclerose, tanto coronariana quanto carotídea.

Apesar de a atividade física regular ser recomendada para a prevenção de DCV²⁹, há poucos dados disponíveis sobre seus efeitos com relação à progressão da aterosclerose carotídea na população em geral. Entretanto, ainda que de forma pouco expressiva, estudos sugerem que se a prática do exercício reduz o

risco cardiovascular global, conseqüentemente, também possa atenuar a progressão do espessamento médio-intimal (EMI) da artéria carótida. Tal achado tem sido visto como um possível indicador da evolução do quadro aterosclerótico, o qual pode terminar em um AVC hemorrágico^{30,31,32}.

Seguindo essa linha, Luedemann e colaboradores³⁰, através de estudo transversal (de acrônimo SHIP), avaliaram a associação entre os fatores de risco cardiovasculares e comportamentais (aqui definidos através do grau de atividade física, padrão dietético e estilo de vida) com o risco de aterosclerose precoce das artérias carótidas em 1.632 indivíduos assintomáticos com idades entre 45 a 70. Através da ultra-sonografia de alta resolução das carótidas foi avaliada a progressão do EMI da artéria carótida direita e esquerda, a presença de placas aterotrombóticas e o grau de estenose. O nível de atividade física, padrão alimentar e outros fatores de risco cardiovascular foram avaliados através de entrevistas com o uso de tabelas padronizadas. Os classificados como fisicamente ativos e com ótimo padrão alimentar, formaram o grupo Estilo de Vida Ótima e os inativos com dieta desfavorável, o grupo Risco. Após ajuste para sexo e idade, a análise revelou um aumento significativo do risco para aterosclerose carotídea assintomática em indivíduos que não apresentavam um padrão de vida saudável em comparação aqueles com hábitos higiênico-dietéticos desejáveis.

No ano de 2004, Rauramaa e colaboradores³¹ desenvolveram o polêmico estudo DNASCO na Finlândia Oriental. Com o objetivo de determinar se a prática do exercício aeróbico atenua a progressão da aterosclerose em homens, os autores realizaram um ensaio clínico randomizado, com duração de seis anos. Nele, foram avaliados 140 homens de meia-idade, todos divididos aleatoriamente em 2 grupos: um grupo controle que não alterou seus hábitos de vida e um grupo atividade física que realizou exercícios aeróbicos de intensidade baixa a moderada. A ultra-sonografia de alta resolução foi utilizada para avaliar a progressão do EMI das carótidas no início do estudo, no segundo e sexto ano. No grupo exercício foi observado um incremento no $\dot{V}O_{2 \text{ pico}}$ de 19,5%. No entanto, os níveis de proteína C reativa ultra-sensível (PCR-us) e a progressão do EMI não foram diferentes entre os grupos. Entretanto, após ajuste para tabagismo, pressão arterial sistólica, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e circunferência abdominal, foi evidenciada uma atenuação significativa na progressão do EMI (40%), em um subgrupo de homens caucasianos arrolados para o grupo exercício, os quais não utilizavam estatinas. Segundo os autores, tal achado evidenciou que a prática regular do exercício aeróbico pode auxiliar na

prevenção da aterosclerose em alguns subgrupos de indivíduos do sexo masculino, destacando a importância de se realizar pelo menos trinta minutos de atividade física em vários dias na semana.

Em 2008, Kadoglou e colaboradores³² publicaram uma revisão que relacionava o papel da atividade física na prevenção e no tratamento da aterosclerose carotídea, avaliando estudos de 1985 a 2007 que utilizavam a ultra-sonografia de alta resolução das carótidas como método diagnóstico. Os autores sugeriram fortemente que o sedentarismo está associado à progressão do EMI, mas questionam se a atividade física regular é realmente capaz de desacelerar o desenvolvimento da aterosclerose nas carótidas. Apesar disso, os autores acabam por fazer uma sugestão: se a doença das artérias carótidas é considerada uma DAC-equivalente, é razoável se recomendar padrões semelhantes de atividade física para os pacientes com diagnóstico de aterosclerose carotídea, seguindo a mesma linha da prescrição feita para os coronariopatas.

Já em 2013, surgiu um importante estudo desenvolvido por Kitzman e colaboradores³³ que testaram a hipótese de que pacientes com Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEP) apresentam rigidez arterial aumentada e que isso contribui para intolerância ao exercício agudo. Neste experimento foram avaliados 69 pacientes com ICFEP (≥ 60 anos) e 62 voluntários normotensos (24 jovens e 38 idosos). A rigidez arterial carotídea foi avaliada por meio de ultra-sonografia de alta resolução. No estudo foi observado que o $\dot{V}O_{2 \text{ pico}}$ se encontrava muito reduzido nos pacientes ICFEP em comparação com indivíduos normotensos mais velhos ($14,1 \pm 2,9$ vs $19,7 \pm 3,7$ mL.kg⁻¹min⁻¹; $p < 0,001$) e em ambos foi reduzida em comparação aos indivíduos jovens normotensos ($32,0 \pm 7,2$ mL.kg⁻¹min⁻¹, $p < 0,001$). Os achados desse estudo apoiam a hipótese de que o aumento da rigidez arterial contribui para a intolerância ao exercício em pacientes com ICFEP.

Em estudo experimental e prospectivo realizado em Porto Alegre, outro indicador da evolução de um possível quadro de AVC hemorrágico foi observado por Albuquerque e colaboradores³⁴. Os autores avaliaram a morfologia da artéria carótida através da ressonância magnética, tendo como principal objetivo o diagnóstico de associações entre a ocorrência de hemorragia intraplaca (considerado um marcador de instabilidade da placa aterosclerótica) com outros marcadores clínicos relacionados com a vulnerabilidade da carótida, como avaliação de sintomas neurológicos e medição da PCR-us em pacientes submetidos à endoarterectomia carotídea. Os resultados apontaram que os níveis de PCR-us foram semelhantes para os diferentes graus de estenose carotídea, mas a associação foi significativamente maior em pacientes clinicamente instáveis e

com resultados positivos de hemorragia observados pela ressonância magnética.

Com objetivo de avaliar se os fatores de risco na infância estão associados a uma mudança na EMI da carótida na idade adulta, Juonala e colaboradores³⁵ desenvolveram este robusto estudo em uma coorte finlandesa que consistia de 1.809 jovens que foram acompanhados por 27 anos desde a linha de base (1980, idade 3-18 anos) com a EMI da carótida avaliada tanto em 2001 quanto em 2007. Os fatores de risco cardiovasculares foram avaliados inúmeras vezes desde a infância. O número de fatores de risco na infância (HDL-c, LDL-c, hipertensão, obesidade, diabetes, tabagismo, sedentarismo e consumo de frutas) foi associado a uma mudança de 6 anos na idade adulta sobre a EMI da carótida. Em indivíduos com 0, 1, 2 e até 3 fatores de risco na infância, a EMI [média (IC 95%) aumentou 35 (28-42), 46 (40-52), 49 (41-57) e 61 (49-73) mm (p=0,0001). Esta associação permaneceu significativa quando ajustada para o escore de risco na idade adulta e também para pontuação do genótipo (p= 0,007). Os autores concluíram que as crianças com fatores de risco apresentam uma taxa de progressão da aterosclerose para a idade adulta aumentada e ratificam a ideia de que a prevenção da aterosclerose, por meio de modificações no estilo de vida, pode ser eficaz quando iniciada na infância.

Devido às controvérsias ainda vigentes sobre os efeitos do exercício aeróbico no EMI da carótida, é consenso que existe a necessidade de se realizar um maior número de investigações bem delineadas. Somente desta forma, poderemos comprovar ou não a eficácia-efetividade desse tipo de intervenção sobre a capacidade de se atenuar e/ou regredir a progressão da aterosclerose carotídea.

Atividade Física e Disfunção Endotelial

A disfunção endotelial é o resultado de uma resposta inflamatória que acaba por ser a responsável pela formação e instabilização de placas ateromatosas. Tal fenômeno tem sido descrito inclusive em indivíduos jovens, aparentemente saudáveis³⁶.

Em 1980, Furchgott e Zawadzski³⁷ desenvolveram o primeiro estudo demonstrando a importância do endotélio no controle do tônus vascular. O estudo relatou que a vasodilatação induzida pela acetilcolina era dependente da presença de um endotélio íntegro e que as células endoteliais liberavam um fator de relaxamento, denominado fator de relaxamento derivado do endotélio constituído principalmente pelo óxido nítrico, além da prostaciclina e do fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Posteriormente, verificou-se que outros agonistas como a histamina, a bradicinina, o ATP, a trombina, a noradrenalina, a angiotensina e a serotonina também eram capazes de liberar fator

de relaxamento derivado do endotélio. Por sua vez, os antagonistas são a endotelina e o tromboxano³⁸. Em outras palavras, as células endoteliais são capazes de sintetizar várias substâncias vasoativas, sendo classificadas em fatores relaxantes e fatores contráteis derivados do endotélio.

No passado, a função endotelial vinha sendo avaliada de forma invasiva, através de injeção intra-coronária de acetilcolina^{36,37}. Foi em 1992 que Celermajer e colaboradores³⁹ padronizaram o teste de reatividade da artéria braquial (*brachial artery reactivity test* – BART), tornando possível avaliar a função endotelial de modo menos invasivo e mais simplificado, através da ultra-sonografia vascular de alta resolução.

Em estudo de prevenção primária, Lavrencic e colaboradores⁴⁰ avaliaram através de ultra-som de alta resolução, o diâmetro da artéria braquial em 29 homens assintomáticos, com idade entre 40 e 60 anos, com síndrome metabólica, randomizados em um grupo grupo intervenção (que incluiu treinamento físico aeróbico, três vezes por semana, durante 12 semanas) e grupo controle, que permaneceu sedentário. As avaliações no início e após as 12 semanas mostraram um aumento significativo da vasodilatação medida pelo fluxo no grupo intervenção, achado esse que não ocorreu no grupo controle.

Em estudo clássico publicado em 2003, Goto e colaboradores⁴¹, analisaram o efeito de diferentes intensidades de exercício aeróbico sobre a artéria em 26 homens saudáveis, com idade entre 20 e 30 anos e verificaram que somente no grupo que treinou com intensidade moderada (50% $\dot{V}O_{2 \text{ pico}}$) se obteve uma vasodilatação endotélio-dependente significativa. Os grupos arrolados para o exercício leve (25% $\dot{V}O_{2 \text{ pico}}$) e de alta intensidade (75% $\dot{V}O_{2 \text{ pico}}$) não obtiveram mudanças na função endotelial mediada pelo fluxo.

A prática do exercício regular tem sido associada à melhora na perfusão miocárdica, mesmo em pacientes com progressão de doença aterosclerótica coronariana. Neste cenário, pode-se perceber a importância do exercício até mesmo na prevenção secundária da coronariopatia aterosclerótica. Nesse quesito, a atividade física crônica parece impactar tanto nos fatores de risco cardiovasculares quanto em alguns marcadores precoces do processo aterogênico, como a disfunção endotelial⁴².

No ano de 2000, Hambrecht e colaboradores⁴² publicaram o primeiro estudo prospectivo relacionando o efeito protetor do exercício físico sobre a disfunção endotelial em pacientes com DAC. O experimento foi desenvolvido na Universidade de Leipzig com 19 pacientes, todos com indicação de revascularização miocárdica por cateter, distribuídos aleatoriamente para formação

de dois grupos: treinamento aeróbico em bicicleta ergométrica (10 minutos, 6 vezes por dia, por 4 semanas) com 10 pacientes ou grupo controle, que permaneceu sedentário, formado por 9 pacientes. O estudo teve como objetivo principal avaliar o diâmetro vascular em resposta à infusão intra-coronariana de doses crescentes de acetilcolina. No início do estudo, os dois grupos apresentavam respostas semelhantes de vasoconstrição paradoxal à acetilcolina, porém, após quatro semanas foi evidenciada uma melhora no fluxo sanguíneo coronariano mediado pelo fluxo no grupo treinamento, apontando que o treinamento físico pode melhorar a vasodilatação endotélio-dependente das artérias coronárias em pacientes com DAC estabelecida. Entretanto, não foi possível restabelecer a função normal do endotélio, sugerindo a necessidade de haver um período maior de treinamento.

Seguindo nessa linha, no ano de 2012, Ranković e colaboradores⁴³ investigaram os efeitos do treinamento aeróbico sobre parâmetros cardiovasculares, perfil lipídico e função endotelial em pacientes com DAC estável ao longo de um programa de reabilitação cardiovascular fase II por 6 semanas. O estudo foi desenvolvido no próprio centro de reabilitação cardíaca da Universidade de Niš, na Sérvia, e incluiu 70 pacientes divididos em dois grupos: exercício aeróbico contínuo (45 minutos em esteira, bicicleta ou caminhada, 3 vezes por semana) e mais três semanas em seu ambiente doméstico com o mesmo protocolo de treinamento e um grupo controle que permaneceu sedentário. Ao término do estudo não foram encontradas diferenças significativas no peso corporal, na circunferência da cintura e na relação cintura/quadril. No grupo exercício foram observadas reduções tanto na PAS quanto na PAD, além de diminuição da FC ($p < 0,05$). Também houve uma redução significativa nos triglicerídeos e aumento do NO e HDL-c ($p < 0,05$). Os autores concluíram que o treinamento dinâmico pode melhorar a pressão arterial em pacientes com hipertensão moderada a grave, além de reduzir a necessidade de medicação. Programas de exercício promovem adaptações favoráveis no perfil de lipoproteínas, nos parâmetros cardiovasculares e na função endotelial que são clinicamente desejáveis na prevenção primária e secundária de DAC.

Cabe destacar o estudo de Enderle e colaboradores⁴⁴, no qual foi comparada a capacidade da função endotelial (FAD%) e o EMI das artérias coronárias através de ultra-sonografia de alta resolução em 122 pacientes com suspeita clínica de DAC antes da angiografia coronária. Os resultados apontaram que os pacientes com DAC estabelecida apresentavam redução na FAD% em comparação com aqueles indivíduos com angiografia normal das artérias coronárias e o EMI apresentou uma tendência em ser mais acentuado em pacientes com DAC. Os autores concluíram a FAD% vem a ser um marcador não invasivo útil para discriminar a

presença da doença, enquanto o EMI está mais associado com o grau da extensão da mesma.

Atividade Física e Marcadores Inflamatórios

A proteína C-reativa (PCR) vem sendo utilizada como um marcador de presença de processo inflamatório e atualmente, por se compreender melhor qual o verdadeiro papel da inflamação na fisiopatologia da aterosclerose⁴⁵, esse marcador bioquímico vem sendo utilizado para prever a extensão da doença aterosclerótica. Alguns estudos destacam inclusive, que a PCR-us, também denominada de alta-sensibilidade ou titulada, pode servir de instrumento na estratificação do risco de eventos coronarianos, tanto em indivíduos aparentemente saudáveis^{46,47} quanto em pacientes já acometidos por DCV⁴⁸.

Em um estudo epidemiológico, Ford⁴⁶ analisou os dados de 13.748 adultos participantes do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), em relação ao nível de PCR-us, avaliando a associação destes com o grau de atividade física realizada por estes indivíduos. Os resultados mostraram que quanto maior a inatividade física, maior é o nível sérico da PCR-us. Por outro lado, níveis mais baixos foram observados em indivíduos que praticavam exercícios de forma mais intensa. Somente 8% dos indivíduos que realizavam exercícios intensos tinham o nível elevado de PCR-us, o que também se constatava em 13% dos que praticavam atividade física moderada contra 21% dos indivíduos sedentários. Nessa análise, Ford salienta que outros fatores poderiam influenciar esses achados (idade, sexo, etnia, educação, status profissional, circunferência abdominal, HDL-c, tabagismo, PA, IMC e o uso de aspirina) e por isto, todos foram considerados e devidamente ajustados para a análise. Achados similares a esses também foram apresentados por outros autores, os quais igualmente relacionam a atividade física como um agente supressor da inflamação crônica subclínica^{47,49}.

Na atualidade, a PCR-us tem sido o marcador inflamatório mais bem estudado no que tange a associação entre algum tipo de marcador com o exercício físico^{46,50,51}. Outro ponto interessante diz respeito à associação entre a PCR-us com a adiposidade abdominal. Embora a redução de peso e o uso de estatinas possam reduzir os níveis de PCR-us, os seus efeitos associados a programas de reabilitação cardíaca ainda não estão completamente estabelecidos⁵¹.

Milani e colaboradores⁵¹, em 2004, realizaram um estudo para avaliar os efeitos de um programa de reabilitação cardíaca (fase II) sobre os níveis PCR-us em pacientes com DAC. Foram analisados os níveis plasmáticos de 277 pacientes durante um período de três meses de treinamento físico. O grupo Reabilitação foi formado por 235 indivíduos e o controle, por 42. O grupo

Reabilitação apresentou melhora significativa com relação à redução da gordura corporal, aos índices de obesidade, e $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$, além de outros fatores de risco cardiovasculares. A mediana dos níveis de PCR-us diminuiu significativamente no grupo Reabilitação, mas não no controle. Reduções similares de PCR-us ocorreram em indivíduos randomizados para a Reabilitação, independentemente de terapia com estatinas ou da redução de peso corporal. Levando em consideração esses achados, os autores postularam que a implantação de um programa de reabilitação cardíaca poderia produzir reduções significativas na PCR-us de magnitude semelhante, senão maior, do que com o uso isolado de medicação, sugerindo que além de receber a farmacoterapia adequada, os pacientes com DAC devem aderir a uma rotina de exercício físico, visando à prevenção de novos eventos através de medidas globais não farmacológicas.

Em contrapartida, alguns estudos não evidenciaram uma relação tão expressiva do efeito do treinamento físico sobre os níveis de PCR-us. Este é o caso do *HERITAGE Family Study*, iniciado em 1992, que foi desenvolvido para avaliar a influência dos fatores genéticos e não genéticos em respostas cardiovasculares, metabólicas e hormonais ao treinamento aeróbico em famílias norte-americanas sedentárias. Para avaliar essa relação especificamente, Lakka e colaboradores⁵² observaram 652 indivíduos, homens e mulheres, brancos e negros, sedentários e assintomáticos, que receberam treinamento supervisionado por 20 semanas em intensidade moderada. A amostra foi estratificada através dos níveis recomendados de PCR (grupo baixo <1,0 mg/L n= 265; grupo moderado 1,0-3,0 mg/L n= 225; grupo alto >3,0 mg/L n= 162). Os resultados mostraram que os níveis de PCR-us não sofreram alterações nos grupos de intensidade baixa e moderada, porém, no grupo alta intensidade, se observou redução significativa. Os autores concluíram que adultos sedentários assintomáticos, com níveis elevados de PCR-us, apresentam melhor resposta ao treinamento físico intenso quando o objetivo é reduzir esse marcador inflamatório.

No ano de 2007, Stewart e colaboradores⁴⁹ desenvolveram um estudo com objetivo de analisar a influência de um programa de treinamento físico, com duração de 12 semanas, sobre marcadores inflamatórios através das concentrações de citosinas e PCR-us, com o objetivo secundário de determinar se as prováveis alterações nos níveis destes marcadores poderiam ser influenciadas pela idade. A amostra foi formada por 29 adultos jovens (18-35 anos) e 31 idosos (65-85 anos) que formaram quatro grupos: adultos fisicamente ativos (YPA), adultos inativos (YPI), idosos fisicamente ativos (OPA) e idosos inativos (OPI). Os dois grupos inativos treinaram por 12 semanas (3 vezes por semana),

realizando exercícios aeróbicos e resistidos e aos grupos fisicamente ativos foi feita a recomendação de manter os seus programas originais. As concentrações de PCR-us, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e de interleucina-1beta (IL-1 β) foram coletadas antes e após o período de 12 semanas.

Com relação ao $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$, os resultados dos grupos controle (YPA e OPA) não se alteraram. Já os grupos YPI e OPI aumentaram o $\dot{V}O_{2\text{ pico}}$ em 10,4% em média e tiveram um incremento da força de 38,1% em média. Os níveis de PCR-us não sofreram alterações nos grupos controle, entretanto as concentrações reduziram significativamente nos grupos YPI e OPI. Os níveis plasmáticos de IL-6 e IL-1 β não se alteraram em nenhum dos grupos, enquanto os grupos dos idosos apresentaram um menor valor basal na concentração TNF- α em relação aos grupos dos adultos jovens. A conclusão foi que um programa de treinamento combinado (exercícios aeróbicos e resistidos) pode servir como uma promissora modalidade terapêutica, resultando inclusive em uma diminuição na concentração dos níveis de PCR-us. Segundo esses pesquisadores, estudos futuros deverão centrar-se sobre o modo e os mecanismos pelo qual o exercício reduz a PCR-us.

Em 2013, Normandin e colaboradores⁵³ apresentaram um estudo que objetivava comparar as respostas cardiopulmonares, aderência a um programa de treinamento, além da tolerância e segurança entre treinamento intervalado de alta intensidade otimizado (HIIE), e treinamento de intensidade moderada contínua (MICE) em pacientes com ICDEF. Nenhum dos dois tipos de treinamento causou quaisquer arritmias significativas ou aumento da TnT, da PCR-us e do BNP. Os autores concluíram que o treinamento intervalado de alta intensidade demonstrou uma maior adesão e foi bem tolerado nos pacientes com ICDEF, além de proporcionar um estímulo fisiológico de alto nível e de não elevar os índices de inflamação, de disfunção do miocárdio e tampouco da necrose miocárdica.

Considerações Finais

O impacto prognóstico da disfunção endotelial, do EMI da carótida alterado, além de níveis elevados de diferentes marcadores inflamatórios como preditores independentes de eventos cardiovasculares (IAM, AVC e óbito) está bem estabelecido. As evidências provenientes de estudos bem delineados, nos quais o exercício regular tem sido associado a estes marcadores cresce de forma geométrica. E, apesar de algumas lacunas quanto ao emprego clínico da atividade física regular neste cenário ainda não estarem completamente preenchidas, os dados disponíveis sugerem que esta importante intervenção não farmacológica deve

ter seu papel como adjuvante reconhecido, podendo ser indicado em associação com outras medidas higiênico-dietéticas e com a farmacoterapia.

Os autores declararam não haver potencial conflito de interesses referente a este artigo.

Referências Bibliográficas:

1. World health Organization. The Atlas of Heart Disease and Stroke. 2004. Disponível em www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas. Acessado em março de 2013.
2. Leeder S, Raymond S, Greenberg H, Liu H, Esson K. A race against time. The challenge of cardiovascular disease in developing economies 2004. Disponível em: www.ichealth.org. Acessado em abril de 2013.
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Informações hospitalares do DataSUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br> Acessado em março de 2013.
4. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high- grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445–453.
5. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115–126.
6. Organização Pan-Americana de Saúde. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília, 2003.
7. Kannel WB, Seidman JM, Fercho W, Castelli WP. Vital capacity and congestive heart failure: The Framingham Study. *Circulation* 1974; 49:1160–1166.
8. Morris JN. Section of Epidemiology e Preventive Medicine. *Proc Roy Soc Med* 1973; 66:225–232.
9. Paffenbarger Jr RS, Blair SN, Lee IM. A history of physical activity, cardiovascular health and longevity: the scientific contributions of Jeremy N Morris, DSc, DPH, FRCP. *Inter J Epidem* 2001; 30:1184–1192.
10. Lee IM, Sesso HD, Oguma Y, Paffenbarger Jr RS. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. *Circulation* 2003; 107:1110–1116.
11. Sesso HD, Paffenbarger Jr RS, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease in men: The Harvard Alumni Health Study. *Circulation* 2000; 102:975–980.
12. Sjol A, Thomsen KK, Schroll M, Andersen LB. Secular trends in acute myocardial infarction in relation to physical activity in general Danish population. *Scand J Med Sci Sports* 2003; 13:224–230.
13. LaMonte MJ, Eisenman PA, Adams TD, Shultz BB, Ainsworth BE, Yanowitz FG. Cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors: The LDS Hospital Fitness Institute Cohort. *Circulation* 2000; 102:1623–1628.
14. Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. *J Appl Physiol* 2000; 89:472– 480.
15. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:S438–S445.
16. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 2000; 102:1358–1363.
17. Wannamethee SG, Lowe GDO, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105:1785–1790.
18. Batty D, Lee IM. Physical activity and coronary heart disease. *BMJ* 2004; 328:1089-1090.
19. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116:682– 692.
20. Chien MY, Tsai MW, Wu YT. Does cardiac rehabilitation improve quality of life for a man with coronary artery disease who received percutaneous transluminal coronary

angioplasty with insertion of a stent? *Phys Ther* 2006; 86:1703–1710.

21. Brügemann J, Poels BJJ, Oosterwijk MH, van der Schans CP, Postema K, van Veldhuisen DJ. A randomised controlled trial of cardiac rehabilitation after revascularisation. *Inter J Cardiol* 2007; 119:59–64.

22. Schröder S, Baumbach A, Herdeg C, Oberhoff M, Buchholz O, Karsch KR. Results of a survey of 549 patients regarding long-term clinical outcome and quality of life four years after PTCA. *Med Klin* 2000; 95:130–135.

23. Carvalho T, Curi ALH, Andrade DF, Singer JM, Benetti M, Mansur AJ. Cardiovascular rehabilitation of patients with ischemic heart disease undergoing medical treatment, percutaneous transluminal coronary angioplasty, and coronary artery bypass grafting. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88: 65–70.

24. Nery RM, Zanini M, Lima JB, Bühler RP, Donelli da Silveira A, Stein R. Tai Chi Chuan improves functional capacity after recent myocardial infarction: a randomized clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2013 – no prelo

25. BRASIL, Ministério da Saúde. Caderno de Informações de Saúde – Mortalidade. Disponível em:

http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/cadernos/BR/Brasil_GeralBR.xls Acessado em abril de 2013.

26. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high- grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445–453.

27. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99 percent) or with mild (0-29 percent) carotid stenosis. (UK Medical Research Council). *The Lancet* 1991; 337:1235–1239.

28. Lazar HL, Menzoian JO. Coronary artery bypass grafting in patients with cerebrovascular disease. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:968–974.

29. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK. AHA. Exercise and physical activity in the prevention

and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 3109–3116.

30. Luedemann J, Schminke U, Berger K, Piek M, Willich SN, Döring A, John U, Kessler C. Association between behavior-dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 2002; 33:2929–2935.

31. Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksäss A, Berg A, Penttilä IM, Rankinen T, Bouchard C. 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.

32. Kadoglou NPE, Iliadis F, CD. Liapis CD. Exercise and carotid therosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35:264–272.

33. Kitzman DW, Herrington DM, Brubaker PH, Moore JB, Eggebeen J, Haykowsky MJ. Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Hypertension* 2013; 61(1):112–9.

34. Albuquerque LC, Narvaes LB, Maciel AA, Staub H, Friedrich M, Hoefel Filho JR, Marques MB, Rohde LE. Intraplaque hemorrhage assessed by high-resolution magnetic resonance imaging and C-reactive protein in carotid atherosclerosis. *J Vasc Surg* 2007; 46:1130–1137.

35. Juonala M, Viikari JS, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Lehtimäki T, Jula A, Pietikäinen M, Jokinen E, Telama R, Räsänen L, Mikkilä V, Helenius H, Kivimäki M, Raitakari OT. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur Heart J* 2010; 31(14):1745–51.

36. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046–1051.

37. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373–376.

38. Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function - From health to coronary disease. *Circ J* 2003; 67:572–575.

39. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-Invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111–1115.
40. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:551–555.
41. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003; 108: 530–535.
42. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342:454–460.
43. Ranković G, Djindjić N, Ranković-Nedin G, Marković S, Nejić D, Milčić B, Djindjić B. The effects of physical training on cardiovascular parameters, lipid disorders and endothelial function. *Vojnosanit Pregled* 2012; 69(11):956–60.
44. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998; 80:349–354.
45. Ridker PM. Clinical Application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107:363–369.
46. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein. among US adults. *Epidemiology* 2002; 13:561–568.
47. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between activity and inflammation among apparently middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002; 162(11):1286–92.
48. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007–2011.
49. [Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW, Craig BA, Robinson JP, Timmerman KL, McFarlin BK, Coen PM, Talbert E.](#) The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(10):1714–1719.
50. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004;93(2):221–225.
51. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. *J Am Col Cardiol* 2004;43(6):1056–1061.
52. Lakka TA, Hanna-Maaria 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. *Europ Heart J* 2005;26:2018–2025.
53. Normandin E, Nigam A, Meyer P, Juneau M, Guiraud T, Bosquet L, Mansour A, Gayda M. Acute responses to intermittent and continuous exercise in heart failure patients. *Can J Cardiol* 2013; 29(4):466–71.