

**Universidade Federal Fluminense  
Programa de Pós-graduação em Ciências  
Cardiovasculares**

**Sonia Aparecida de Moraes**

**Marcadores inflamatórios em pacientes coronariopatas submetidos a um  
programa regular de exercícios físicos**

**Rio de Janeiro 2009**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SONIA APARECIDA DE MORAIS

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES CORONARIOPATAS  
SUBMETIDOS A UM PROGRAMA REGULAR DE EXERCÍCIOS FÍSICOS**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciências cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. EDISON CARVALHO SANDOVAL PEIXOTO

Rio de Janeiro/ 2009

SONIA APARECIDA DE MORAIS

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES CORONARIOPATAS  
SUBMETIDOS A UM PROGRAMA REGULAR DE EXERCÍCIOS FÍSICOS**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciências cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre.

Aprovada em mês do ano: \_\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Evandro Tinoco Mesquita

---

Prof. Dr. Gilberto Perez Cardoso

---

Prof. Dr. Sebastião David Santos Filho

Rio de Janeiro/ 2009

## **Agradecimento**

Ao Professor e Dr. Edison Carvalho Sandoval Peixoto; Ao Professor e Dr. Sebastião David Santos Filho; Ao Professor e Dr. Antônio Carlos da Silva (em memória).

Por toda dedicação, orientação, incentivo e apoio para a realização e conclusão desse trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** As doenças coronarianas, entre elas a aterosclerose, se tornaram a principal causa de morte na atualidade. Esse problema é decorrente de aspectos do estilo de vida moderno, entre eles alimentação irregular, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, estresse, e o sedentarismo. **Objetivo:** Nosso estudo tem por objetivo avaliar a importância do exercício físico como recurso terapêutico no tratamento de pacientes com doença arterial coronariana correlacionando os benefícios do mesmo com diminuição dos marcadores inflamatórios assim como no controle dos fatores de risco e na morbidade cardiovascular. **Materiais e métodos:** O estudo incluiu 14 pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana. Dez pacientes do sexo masculino (71%) e quatro pacientes do sexo feminino (29%), com idade média de  $73,2 \pm 5,5$  (anos), estatura média de  $168,4 \pm 3,25$  (cm), peso médio de  $75,6 \pm 8,7$  (Kg) e IMC médio de  $26,5 \pm 3,4$  (IMC). Todos os pacientes participaram de um programa regular de exercícios físicos. Após 12 semanas todos os pacientes foram reavaliados e os dados foram tabulados e analisados. **Resultados:** Em nosso estudo, 100% dos pacientes apresentaram estilo de vida sedentário logo na primeira avaliação, o que os coloca dentro do grupo de risco. Os fatores de risco mais predominantes no grupo estudado foram sedentarismo, dislipidemia e hipertensão arterial. O marcador inflamatório de maior expressão foi à proteína C reativa. Observamos ainda que apesar de 50% dos pacientes apresentarem diagnóstico de diabetes, 71% alcançaram as metas de normalidade da glicemia de jejum. **Conclusão:** Os dados do nosso estudo demonstram a importância dos marcadores inflamatórios como fatores de risco para doença cardiovascular. No entanto comparando com os dados relatados na literatura notamos que sua plena utilização é limitada pelo alto custo e dificuldade de realização técnica. A efetividade do exercício físico no controle dos fatores de risco de doença

cardiovascular, tendo como parâmetro os marcadores inflamatórios, atinge múltiplos benefícios, que podem ser alcançados com alto grau de segurança.

**Palavras-chave:** Aterosclerose, marcadores inflamatórios, exercício físico, reabilitação.

## ABSTRACT

**Introduction:** The coronary heart disease, including atherosclerosis, have become the leading cause of death today. This problem is due to aspects of modern lifestyle, including staying power, smoking, alcohol consumption, stress, and sedentary lifestyle.

**Objective:** Our study aims to evaluate the importance of physical exercise as a therapeutic treatment for patients with coronary artery disease correlate the benefits of even the reduction of inflammatory markers as well as in the control of risk factors and cardiovascular morbidity. **Materials and methods:** The study included 14 patients

diagnosed with coronary artery disease. Ten patients were male (71%) and four female patients (29%), with a mean age of  $73.2 \pm 5.5$  (years), mean height of  $168.4 \pm 3.25$  (cm), average weight  $75.6 \pm 8.7$  (Kg) and BMI of  $26.5 \pm 3.4$  (BMI). All patients participated in a program of regular exercise. **Results:** In our study, 100% of patients

had a sedentary lifestyle at the first evaluation, which puts them within the risk group. Risk factors more prevalent in the study group were sedentary lifestyle, dyslipidemia and hypertension. The inflammatory marker expression was higher for C-reactive protein. We further note that although 50% of the patients were diagnosed with diabetes, 71% achieved the goals of normal fasting glucose. **Conclusion:** The results of

our study demonstrate the importance of inflammatory markers as risk factors for cardiovascular disease. However comparing with the data reported in the literature we note that full use is limited by high cost and difficulty of technical achievement. The

effectiveness of exercise in the control of risk factors for cardiovascular disease, using as inflammatory markers, achieves multiple benefits that can be achieved with a high degree of safety.



**Key works:** atherosclerosis, inflammatory markers, physical exercise, rehabilitation

## Siglas

AE- Angina estável  
APOE- Apolipoproteína E  
AVC- Acidente vascular cerebral  
CA- Câncer  
CBS- Cistationina B- sintase  
CEs- Células endotéliais  
CD 40- Cluster of differentiation 40  
cm- centímetros  
CT- Colesterol Total  
DAC- Doença arterial coronariana  
DB- Diabetes  
DP- Desvio padrão  
DP- Dislipidemia  
EAOS- Espécies ativa de oxigênio  
EBCT- Tomografia computadorizada de feixes elétricos  
ECG- eletrocardiograma  
FCDP- Fator de crescimento derivado de plaquetas  
FG- Fibrinogênio  
FR- Frequência respiratória  
GCM- Glicemia  
HÁ- Hipertensão arterial  
HC- Homocisteína  
HD- Hereditariedade  
HDL- lipoproteína de alta densidade molecular  
IAM- Infarto agudo do miocárdio  
IC- Índice cardíaco  
ICAMs-Intercellular adhesion molecules  
ICAM-1- Molécula de adesão intercelular  
ID- Idade  
IFN- $\gamma$ - Gama interferon  
IL-1- Interleucina-1  
IL-4- Interleucina-4  
IL6- Interleucina-6  
IM- Infarto do miocárdio  
IMC- Índice de massa corporal  
Kg- quilograma  
LDL- - lipoproteínas de baixa densidade molecular  
LDL-C- lipoproteínas de baixa densidade molecular colesterol  
LDL-OX- lipoproteínas de baixa densidade molecular oxidável  
Lp-PLA2- Lipoproteína fosfolipase A2  
MCP-1- Quimiotática dos monócitos

mg/dl- Miligrama de litro  
MTHFR- Metilene-tetra-hidrofolato redutase  
NF-KB- Nuclear Kappa B  
OB- Obesidade  
ODDS RATIO  
ON- Óxido nítrico  
PAI-1- Plasminogênio 1  
PCR- Proteína C reativa  
PCRus- Proteína C reativa ultra sensível  
PGI2- prostaciclina  
RR- Risco relativo  
SAA- Soro amiloide A  
SD- Sedentarismo  
SP- Sobre peso  
TB- Tabagismo  
TGC- Triglicérides  
TNF- Fator de necrose tumoral  
VCAM-1- Moléculas de adesão vascular  
VO2max- Volume de oxigênio máximo

# Sumário

v	Resumo	
vii	Abstract	
ix	Siglas	
1-	Introdução	09
2-	Revisão de bibliografia	12
2.1	fisiopatologia da doença arterial coronariana	13
2.2	Mecanismo de formação da placa aterosclerótica	15
2.3	Resposta inflamatória endotelial	17
2.4	Marcadores inflamatórios e risco cardiovascular	20
2.5	Atividade física e doenças arterial coronariana	29
3-	Objetivos	35
4-	Materias e métodos	37
5-	Resultados	38
6-	Discussão	39
7-	Conclusão	51
8-	Referências bibliográficas	52
9-	Anexos	61

# 1- Introdução

A doença arterial coronariana (DAC) persiste como a principal causa de óbito em toda a América, Europa e grande parte da Ásia, responsável por 30% dos óbitos no mundo inteiro. Nos Estados Unidos da América há cerca de 16 milhões de pacientes com doença arterial coronariana (DAC), incluindo sete milhões de indivíduos com história de infarto agudo do miocárdio (IAM). Ocorrem aproximadamente 800.000 casos de IAM ao ano e a doença apresenta alta taxa de mortalidade, em torno de 25% (1).

No Brasil, num universo de um milhão de mortes por ano, cerca de 300 mil ocorreram por doenças cardiovasculares, com o acidente vascular cerebral (AVC) ocupando o primeiro lugar nesta casuística, ao contrário do que se observa em estatísticas de países desenvolvidos, onde a doença arterial coronariana (DAC) é a responsável pela maior parte dos óbitos (2).

A aterosclerose é o substrato anatômico da maior parte das doenças cardiovasculares. A doença é entendida hoje como crônica, inflamatória, fibroproliferativa e de caráter sistêmico. No leito coronariano, o processo pode levar à cardiopatia isquêmica, e a trombose sobreposta à placa é a causa imediata de eventos cardiovasculares potencialmente fatais como a angina instável, o IAM e a morte súbita (3).

As doenças coronarianas, entre elas a aterosclerose, se tornaram a principal causa de morte na civilização moderna. Esse problema é decorrente de muitos aspectos do estilo de vida moderno, entre eles alimentação irregular,

tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas em excesso, estresse cotidiano, e o sedentarismo, além da hereditariedade (3,4).

Esses hábitos causam o desenvolvimento de fatores de risco relacionados à aterosclerose. A formação de placas ateroscleróticas ou ateromas está diretamente relacionado a acidentes coronarianos, como o infarto, a doença isquêmica do coração, e a apoplexia (5).

A aterosclerose é uma doença crônico-degenerativa caracterizada pelo estreitamento do lúmen arterial pela deposição de gorduras e formação de placas lipofibróticas (6).

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte entre homens e mulheres, nos países desenvolvidos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (1999), no início do século XX, a doença cardiovascular foi responsável por menos de 10% das mortes em todo mundo e, ao final deste século, responde por 50% de todas as mortes em países desenvolvidos e 25% nos países em desenvolvimento (7).

A detecção dos estágios primários da aterosclerose pode ser feita pela observação de algumas alterações da parede arterial. Uma dessas alterações é a diminuição da vasodilatação endotélio-dependente, relacionada com altos riscos de desenvolvimento aterosclerótico. Outra alteração é o espessamento das camadas média-íntima, um estágio primário da aterosclerose (8).

O conhecimento da fisiopatologia desta doença tem evoluído desde o século passado, quando, em 1970, a idéia da existência de relação direta entre lípidos e aterosclerose dominava o pensamento médico devido a estudos experimentais e clínicos demonstrando forte relação entre hiperlipidemia e formação de ateroma (9).

Entretanto, atualmente as evidências científicas demonstram que os mecanismos envolvidos na gênese da doença aterosclerótica são extremamente complexos e envolvem a interação de componentes genéticos, ambientais e resposta inflamatória (10).

## 2- Revisão Bibliográfica

O endotélio vascular é considerado um tecido ativo e dinâmico. Este verdadeiro órgão controla funções importantes no organismo, tais como a regulação do tônus vascular, fluidificação, manutenção da circulação sangüínea, assim como a resposta inflamatória. Dessa forma, o endotélio representa uma interface entre os elementos da circulação e os vários sistemas do organismo (11).

O endotélio vascular foi visto durante muitos anos como uma camada de células com função de estabelecer uma barreira semipermeável entre os componentes do sangue e o interstício, facilitando a troca de água e pequenas moléculas (12,13).

Quando na presença de fatores de risco cardiovascular como hipertensão, dislipidemia, diabetes, hiperhomocisteinemia e tabagismo, a função endotelial é diretamente afetada. A agressão vascular provocada por esses estímulos fisiopatológicos reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial, prejudicando a resposta vasodilatadora dependente, caracterizando a disfunção endotelial (14).

A disfunção endotelial caracteriza-se por ser um dos primeiros estágios da aterosclerose. O endotélio lesionado expressa, em sua superfície, moléculas de adesão que atraem monócitos. Desde essa fase inicial de recrutamento de leucócitos até uma eventual ruptura de uma placa aterosclerótica já estabelecida (15).

Os mediadores inflamatórios mais estudados como prováveis fatores prognósticos de risco são a proteína C-reativa (PCR), ICAMs, IL6, TNF alfa e a



P-selectina. Desses, o que tem recebido maior atenção dos pesquisadores é a PCR, a qual quando elevada está associada a um risco aumentado para infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular (16).

Vários estudos têm evidenciado uma associação entre a atividade física regular e a redução nos níveis dos diferentes marcadores inflamatórios. Provavelmente um dos mecanismos de diminuição no risco cardiovascular relacionado com a prática do exercício se relaciona com o impacto deste sobre os diferentes marcadores inflamatórios (17).

São inúmeras as evidências sugerindo que o exercício físico regular não somente melhora a capacidade funcional, expressa pelo aumento do VO<sub>2</sub>max, como também reduz a morbidade e, possivelmente, a mortalidade, justificando assim a sua utilização terapêutica. No entanto, para que o exercício se consolide como intervenção no manejo de indivíduos com alterações inflamatórias que possam levar à disfunção endotelial, o entendimento dos possíveis mecanismos envolvidos se faz necessário (17,18).

## **2.1. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

O conceito clássico de aterosclerose como somente parte de uma desordem do metabolismo e da deposição lipídica obteve, no passado, grande aceitação. Entretanto, a história natural da aterogênese estende-se além da dislipidemia. Além disto, a ligação da desordem lipídica ao envolvimento vascular durante a aterogênese e subseqüentes manifestações clínicas por si só já indicam uma fisiopatologia bem mais complexa do que mera deposição lipídica (19).

A descoberta de que o endotélio sintetiza importantes vasodilatadores, tais como o fator relaxante derivado do endotélio e a prostaciclina, despertou enorme interesse na função endotelial e no seu papel sobre o controle vascular, tanto em situações fisiológicas quanto em processos patológicos, como as síndromes coronarianas agudas (20,21).

Recentemente, emergiu o conceito de aterosclerose como uma doença inflamatória, multifatorial, que envolve processos inflamatórios do início até um evento final, como por exemplo, a ruptura de uma placa aterosclerótica. Além disto, o endotélio influencia não somente o tônus vascular, através da produção de substâncias promotoras e inibidoras do seu crescimento, bem como o balanço entre fatores pró-trombóticos e antitrombogênicos na interface lúmen-parede do vaso, mas tem a importante função de regular o processo inflamatório na parede deste (22 23).

Manifestações agudas, como angina instável (AI) e o infarto agudo do miocárdio (IAM), são geralmente desencadeadas por desestabilização da placa aterosclerótica, com redução significativa e abrupta da luz do vaso devida à formação local do trombo. Sobretudo, constitui uma das principais colaboradoras para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (24).

A doença aterosclerótica é a principal representante dos processos patológicos cardiovasculares ligados ao envelhecimento, uma vez que se manifesta em indivíduos adultos, cuja incidência aumenta exponencialmente a partir dos 45 anos de idade. No entanto, alguns estudos detectaram a prevalência de placas ateroscleróticas superior a 40% nas autópsias de adultos jovens, sugerindo que o processo aterosclerótico ocorra precocemente. Além

disso, postulam que a aterosclerose pode iniciar na fase fetal, intra-uterina (podendo ser potencializada por hipercolesterolemia materna), progredir lentamente na adolescência e apresentar manifestações clínicas na idade adulta (25).

## **2.2. MECANISMOS DE FORMAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA**

Há alguns anos, um desnudamento do endotélio era considerado o responsável por ocasionar a adesão plaquetária, degranulação e liberação de mediadores trombogênicos, tal como o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) (26).

O endotélio era considerado simplesmente uma barreira não-trombogênica, que permitia a difusão de substâncias e que separava o sangue do músculo liso vascular, cujo controle vascular era atribuído primordialmente ao sistema nervoso simpático e a hormônios vasoativos circulantes. Atualmente, sabe-se que a formação do ateroma pode ocorrer sem descamação endotelial, mas sim na presença de uma disfunção do endotélio (27).

As lesões ateroscleróticas caracterizadas como placas surgem, na maioria dos casos, a partir da segunda década de vida, após vários anos de evolução da doença. São formadas por um núcleo acelular de lípidos e substâncias necróticas, circundado pelas chamadas células espumosas (células que englobaram grandes quantidades de lípidos, correspondendo a macrófagos) e, mais externamente, por uma capa fibrosa composta de fibras musculares lisas e tecido conjuntivo fibroso. Pode haver ainda vasos neoformados, infiltrado

inflamatório linfo-histiocitário e deposição de cálcio no centro lipídico-necrótico, em quantidade variável de placa para placa e de indivíduo para indivíduo. Trabalhos realizados nos últimos anos demonstraram que na fase inicial do processo aterogênico há expressão de várias moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, sendo que estas moléculas modulam a interação do endotélio vascular com os leucócitos e que este recrutamento de leucócitos mononucleares para a camada íntima dos vasos é um evento celular precoce que ocorre no ateroma em formação (28).

Os leucócitos mononucleares após entrarem no ateroma nascente, por meio de adesão às células endoteliais e penetração na camada íntima por diapedese entre as junções intercelulares, iniciam a captação de lípidos modificados, principalmente o LDL pelas espécies reativas de oxigênio (EROS), produzido pelo estresse oxidativo, e se transformam em células espumosas (29).

Entretanto, este acúmulo de macrófagos dentro da camada íntima significa um primeiro estágio, que predispõe à progressão do ateroma e à evolução para uma placa mais fibrosa e, eventualmente, mais complicada, que pode ocasionar conseqüências clínicas. As estrias gordurosas observadas nos estágios iniciais da doença, e que traduzem o acúmulo de células espumosas, podem ser reversíveis e não causarem repercussões clínicas (30).

A oxidação de lipoproteínas, como o LDL, constitui um fator de risco importante para inflamação no processo aterosclerótico. Tal fato pode ser comprovado em vários estudos clínicos, que evidenciaram nível significativamente elevado destas moléculas em casos de infarto agudo do miocárdio (31).

Múltiplas interações entre plaquetas, linfócitos T, macrófagos, células do músculo liso, moléculas de adesão e componentes genéticos têm sido documentadas e provavelmente promovam o ambiente de inflamação e crescimento necessários para provocar injúria endotelial (32).

Este processo é propagado pelo aumento de transporte por transcitose do LDL para a camada íntima, verificando-se o acúmulo dessas lipoproteínas, tanto na forma nativa quanto na oxidada, iniciando a formação da placa de ateroma (33).

Conseqüentemente, sob a persistência da interação destes fatores, a inflamação crônica persiste, levando a uma cicatrização inadequada da lesão. Finalmente, pode ocorrer a formação de trombo com a oclusão do lúmen vascular provocando isquemia cardíaca e acidente vascular cerebral (34).

### **2.3. RESPOSTA INFLAMATÓRIA ENDOTELIAL**

A resposta inflamatória na aterogênese é mediada através de mudanças funcionais em células endotéliais (CEs), linfócitos T, macrófagos derivados de monócitos e células dos músculo liso (34).

A ativação destas células desencadeia a elaboração e interação de um extenso espectro de citocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento, acúmulo de lípidos e proliferação de células do músculo liso (35).

Adicionalmente, a resposta inflamatória pode ser induzida pelo estresse oxidativo, principalmente à oxidação da LDL (36).

Estas interações resultam em expressão e seleção de vários mediadores potenciais da formação de lesão vascular, tais como fatores de crescimento de

endotélio vascular (VEGF), o fator de crescimento de fibroblastos (FGF), a interleucina- 1 (IL-1) e os fatores de transformação -  $\alpha$  e -  $\beta$  (TGF- $\alpha$ , TGF-  $\beta$ ). A IL-1, e os TGF- $\alpha$  e TGF- $\beta$  . podem inibir a proliferação endotelial e induzir a expressão genética secundária pelo endotélio de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) e outros mediadores potenciais da formação de lesão vascular <sup>(36)</sup>.

O TGF- $\beta$  também induz a síntese de tecido conjuntivo pelo endotélio. Além disso, as células endoteliais produzem fatores estimulantes de colônias de macrófagos (M-CSF), fatores estimulantes de colônias de macrófagos-granulócitos (GM-CSF) e LDL-ox, que são mitogênicos e fatores ativadores dos macrófagos adjacentes <sup>(32,34)</sup>.

As células endoteliais também fornecem fatores quimiotáticos potentes que afetam a quimiotaxia dos leucócitos, incluindo a LDL-ox e a proteína-1 quimiotática dos monócitos (MCP-1), além de modular o tônus vasomotor através da formação de óxido nítrico (ON), prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e endotelinas. <sup>(37)</sup>.

As moléculas de adesão têm emergido como particulares candidatas para adesão precoce de leucócitos no endotélio arterial em sítios de ateromas iniciais. Entre as principais moléculas de adesão, destacam-se a moléculas de adesão vascular (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), a E-seletina, também denominada de molécula de adesão de fase aguda, molécula de adesão entre endotélio e leucócitos, entre outras <sup>(32)</sup>.

Acredita-se que a secreção de moléculas de adesão é regulada por citocinas sintetizadas em pequenas concentrações pelo endotélio arterial. Destas salientam-se IL-1, IL-4, o TFN- $\alpha$  e a gama interferon (IFN- $\gamma$ ) <sup>(33)</sup>.

Na vigência de disfunção endotelial, a concentração destas citocinas eleva-se, estimulando a produção de moléculas de adesão, assim favorecendo o recrutamento e adesão de monócitos à superfície endotelial. A seqüência de eventos desencadeados pela interação de monócitos e células endoteliais ativadas pela IL-4. Foram observadas quatro fases distintas: 1ª fase de rolamento, onde se estabelece o contato inicial entre monócitos e a superfície endotelial em condições hemodinâmicas normais, sendo mediada pela L-seletina; a interação é com a porção glicídica das glicoproteínas presentes na membrana dos leucócitos; 2ª fase de parada, é caracterizada pela ativação de monócitos que se conectam as moléculas de adesão. Esta fase é dependente de integrinas presentes nos monócitos como  $\alpha 4\beta 1$  e da VCAM-1. Os monócitos aderidos podem se espalhar na superfície apical do endotélio, originando a 3ª fase, denominada de espalhamento. Tal processo é dependente de integrinas  $\beta 2$  sintetizadas pelos monócitos e de ICAM-1 e/ou ICAM-2 presentes nas células endoteliais. Os monócitos já espalhados migram às junções intercelulares e ganham o espaço subendotelial por diapedese; 4ª fase é conhecida como fase diapedese. As moléculas de adesão podem promover lesão endotelial por diminuição da distância entre monócitos e células endoteliais e facilitação do ataque de espécies ativa de oxigênio (EAOs), originadas de monócitos ativados, constituindo um fator adicional favorecedor à aterogênese (38).

A molécula de adesão vascular-1 (VCAM-1) liga-se às classes de leucócitos encontradas em ateromas nascentes: monócitos e linfócitos T. As células endoteliais expressam VCAM-1 em resposta à entrada de colesterol em áreas propensas à formação da lesão (39).

Adicionalmente, observou-se, em modelos experimentais aterogênicos com formação de lesão, um aumento das VCAM-1 anterior ao começo do recrutamento de leucócitos (40).

Contudo, experimentos com variantes de VCAM-1, introduzidos em camundongos suscetíveis a aterogênese, por meio da inativação do gene da apolipoproteína E (APOE), mostraram reduzir a formação da lesão. O mecanismo de indução das VCAM-1, depois de uma dieta aterogênica, provavelmente, depende da inflamação, provocada por lipoproteínas modificadas acumuladas na íntima arterial em resposta a hiperlipidemia (41).

Logo, constituintes de lipoproteínas modificadas, entre elas, fosfolípidos oxidados e cadeias curtas de aldeídos resultam da oxidação lipoprotéica, que podem induzir a ativação transcricional do gene VCAM-1 mediado em parte pelo fator nuclear-kB (NF-kB), muitos indivíduos desenvolvem doença cardiovascular na ausência de anormalidades no perfil de lipoproteínas. Por isso, a viabilidade de efetivar terapias para a prevenção de doenças cardiovasculares e seus desfechos negativos, traduz-se em uma necessidade imperativa de identificar indivíduos de baixo, médio e alto risco, dentro de uma determinada população para a aplicação de intervenções eficazes, antes dos problemas manifestarem-se (42).

#### **2.4. MARCADORES INFLAMATÓRIOS E RISCO CARDIOVASCULAR**

Os dados apresentados anteriormente mostram a ligação entre várias moléculas de expressão inflamatória com o processo aterosclerótico e, portanto, acenam fortemente com a possibilidade da predição de risco de eventos cardiovasculares futuros, revelando a importância que os mecanismos



inflamatórios assumem na determinação da vulnerabilidade da placa aterosclerótica. A melhor compreensão da fisiopatologia e o desenvolvimento de tecnologias sensíveis e específicas tornaram cada vez mais atrativa a possibilidade de detecção precoce e monitoração das doenças cardiovasculares. Assim, o conceito dos marcadores foi introduzido nos últimos anos. Um marcador é uma variável mensurável que pode ser uma substância encontrada em uma amostra biológica disponível, tal como o sangue ou a urina, ou pode ser detectado na imagem tecidual, tal como depósitos de cálcio aórtico visualizados pela tomografia computadorizada de feixes elétricos (EBCT). Um marcador pode refletir a fisiopatologia da doença, predizer eventos futuros, bem como indicar a presença da afecção ou danos a um órgão. Um marcador pode também ser medido para avaliar o progresso do tratamento (43).

Em alguns estudos clínicos, observou-se que nível elevado de ICAM-1 era um preditor independente de risco futuro de evento cardiovascular, ao contrário de outra molécula de adesão, o VCAM-1, mesmo na população saudável. Vários dos assim chamados marcadores inflamatórios foram estudados como preditores de eventos cardiovasculares. Entre eles encontram-se as moléculas de adesão celular (VCAM e ICAM), citocinas [fator de necrose tumoral alfa (TNF), Cluster of Differentiation 40 (CD 40), interleucina-6 (IL-6)], as chamadas proteínas de fase aguda [fibrinogênio, Soro Amilóide A (SAA) e proteína C reativa (PCR)] e a lipoproteína fosfolipase A2 (Lp-PLA2). Os leucócitos circulam no sangue como células de forma livre e não aderentes, sendo que, após receberem estímulos apropriados, apresentam um fenômeno de rolamento na parede vascular, aderindo-se firmemente à superfície endotelial. As moléculas de adesão celular fazem parte do recrutamento das

células inflamatórias responsáveis pelo desenvolvimento do ateroma da parede vascular <sup>(19)</sup>.

Entretanto, em pacientes com coronariopatia documentada, os níveis tanto de ICAM-1 quanto de VCAM-1 são mais elevados naqueles que subseqüentemente morrem de eventos cardiovasculares, sugerindo que, além de haver importantes diferenças no papel biológico das moléculas de adesão na aterogênese, o valor preditivo do VCAM-1 parece se limitar mais aos casos de aterosclerose avançada <sup>(44)</sup>.

As citocinas inflamatórias, conhecidas como mediadoras de sinais pró-inflamatórios dentro da placa aterosclerótica, têm sido investigadas como marcadores de risco cardiovascular. Observou-se que níveis elevados de TNF estavam associados a eventos recorrentes coronarianos em pacientes pós-Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) <sup>(45)</sup>.

Em relação à IL-6 por sua vez, foi observado que os pacientes que possuíam níveis elevados desta citocina, na realidade com valores contidos nos quartis superiores, possuíam valor preditivo de risco na ocorrência de eventos cardiovasculares até 2 vezes maior do que os pacientes com níveis em quartis inferiores. Observou-se que nestes pacientes os níveis séricos de IL-6 estavam aumentados, principalmente em situações como infarto do miocárdio, angina instável e mesmo em intervenções percutâneas coronarianas <sup>(46)</sup>.

Sendo por isto considerada como bom marcador inflamatório de aterosclerose. Ela também possui a capacidade de estimular a produção hepática de proteína C reativa (PCR), assim como regular a expressão de outras citocinas inflamatórias como interleucina-1 (IL-1) e TNF <sup>(47)</sup>.

O Cluster of Differentiation (CD40) é um receptor de superfície celular que pertence à família dos receptores do fator de necrose tumoral (TNF) e que, apesar de ter sido inicialmente identificado e funcionalmente caracterizado em células linfocitárias tipo B, é encontrado em outras células, entre as quais as endoteliais, desenvolvendo importante papel na regulação de respostas imunes e inflamatórias (48).

Dos marcadores inflamatórios, os primeiros citados (moléculas de adesão celular e citocinas) não fazem parte ainda da rotina laboratorial, sendo que a proteína C reativa (PCR), por ser facilmente dosada por métodos comerciais de alta sensibilidade, parece ser claramente o melhor marcador de doença cardiovascular (19).

A utilização da proteína C reativa (PCR) como marcador inflamatório de utilidade clínica, além de todas as características anteriormente expostas, também apresenta vantagens, tanto pelo seu perfil de meia vida longo, de cerca de 18 horas, como também por não ser influenciada pelo ciclo circadiano. A proteína C reativa (PCR), produzida principalmente no tecido hepático em resposta a estímulos da IL-6 e TNF, é a responsável pela ativação da cascata do complemento que regula, em última análise, os processos inflamatórios. Desta forma, a proteína C reativa é um marcador sensível, embora de baixa especificidade, de inflamação tecidual e, pela sua íntima inter-relação com a IL-6 e TNF, pode inclusive servir como marcador da ação destas citocinas (49).

Esta sensibilidade da PCR pôde ser evidenciada por estudos clínicos prospectivos, que mostraram uma associação direta entre níveis elevados e aumento no risco da ocorrência de eventos cardiovasculares, em pessoas

aparentemente saudáveis, ou naquelas que apresentam fatores de risco associados, como obesidade e tabagismo (50).

Já outro grande estudo clínico prospectivo, onde se comparou a eficácia preditiva de quatro marcadores inflamatórios (PCR, SAA, Contagem Leucocitária e Albumina), após os ajustes necessários, revelou que os pacientes nos quintis superiores apresentavam ODDS RATIO, isto é, probabilidade aumentada para ocorrência de eventos cardiovasculares, de 2,13 vezes maior para a PCR, 1,65 para SAA, 1,12 para contagem de leucócitos e 0,67 para nível de albumina plasmática (51).

Existem, hoje em dia, fortes indícios que a PCR tem uma participação mais direta no processo aterogênico por sua atuação muito próxima com as citocinas, IL-1, IL-6 e TNF, assim como a influência que exerce mediando a captação do LDL-oxidado pelos macrófagos e a expressão das moléculas de adesão celular (52).

A proteína C reativa (PCR) demonstrou também ser um importante marcador independente de doença cardiovascular no estudo que utilizou amostra sanguínea de mulheres do The Nurses Health Study e homens participantes do The Health Professionals Follow-up Study. O estudo investigou simultaneamente o papel do TNF e seus subtipos (TNF 1 e TNF 2), PCR e IL-6 como preditores de eventos cardiovasculares<sup>39</sup>. Entre os participantes que não possuíam doença cardiovascular no início da análise, 239 mulheres e 265 homens apresentaram infarto agudo miocárdio não fatal ou doença coronariana fatal durante oito anos e seis anos de seguimento, respectivamente. Os resultados demonstraram que níveis elevados de IL-6 e a PCR (acima de 3mg/l) foram relacionados significativamente a risco aumentado da doença

coronariana em ambos os sexos, e os níveis elevados de TNF, foram significativos somente entre mulheres (53).

Recentemente, a continuação do estudo ARIC40 também comprovou que o risco cardiovascular está aumentado para valores de PCR acima de 3mg/l e de Lp-PLA2 acima de 422 µg/l. Destaca-se que a Lp-PLA2 tem grande importância por ser uma lipoproteína associada à fosfolipase 2, que é uma enzima derivada de macrófagos que cataliza moléculas pró-inflamatórias do LDL-oxidado que contribuem diretamente para o processo aterogênico (54).

Além disto, a PCR parece ser um fator de equilíbrio vascular, pois está implicada tanto na expressão do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI -1), como também influencia a produção do óxido nítrico pelas células endoteliais, sendo membro da família dos inibidores das proteases, é derivado de diversos locais incluindo o fígado, o endotélio vascular e o tecido adiposo, tem sua importância por contribuir diretamente na trombose arterial (55).

Diversos estudos ligaram anormalidades da fibrinólise ao risco aumentado de trombose arterial futura. Os níveis elevados de PAI-1 predizem o risco cardiovascular nos homens de meia idade e as concentrações de PAI-1 circulantes elevadas predizem risco aumentado para o infarto recorrente em homens jovens (56).

Pelo fato do processo fisiopatológico da aterosclerose envolver oxidação e inflamação, os marcadores inflamatórios assumem um papel muito importante na predição dos riscos de doenças coronarianas. Alguns marcadores, como a PCR ultra-sensível, se mostraram úteis como adjuntos aos fatores de risco tradicionais para determinação da intensidade de intervenção. À exceção da proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade e da IL-6, os pesquisadores não

conseguiram demonstrar que outros marcadores inflamatórios como moléculas de adesão celular (VCAM e ICAM), citocinas (TNF, CD 40) e outras proteínas de fase aguda (Fibrinogênio, Soro Amilóide A) acrescentam valor preditivo maior ou igual que os fatores risco de Framingham para desenvolvimento de doença cardiovascular. Tal fato pode ser justificado por não existirem ainda exames laboratoriais de fácil aplicabilidade e custo baixo que determinem níveis apropriados de exatidão para o uso clínico. Entretanto, muitos destes biomarcadores são importantes na fisiopatologia da aterosclerose e servem como ferramentas fundamentais de pesquisa (19).

Homocisteína é um aminoácido contendo enxofre, formado durante o metabolismo da metionina. Segue dois caminhos finais: parte retorna para formação de metionina e parte é excretada na urina, sendo assim, a homocisteína, que faz parte do ciclo da metionina, contribui, ao mesmo tempo, para sua manutenção, metionina e homocisteína são precursoras uma da outra. Distúrbio em qualquer etapa desse metabolismo induz à elevação de homocisteína (56).

A associação entre concentração de homocisteína plasmática e aterosclerose tem sido investigada em alguns estudos clínicos, com resultados controversos. Essa discordância existente na literatura médica atraiu atenção para a pesquisa da hiper-homocisteinemia como fator de risco independente para doença coronária em idosos (57).

Alguns pesquisadores identificaram a importância clínica de hiper-homocisteinemia, sugerindo, pela primeira vez, a ligação entre distúrbio metabólico genético, provocado por deficiência homozigótica de cistationina B-

sintase, e aparecimento de aterosclerose precoce em crianças submetidas à necropsia (58).

Os mecanismos de ação pelos quais a hiper-homocisteína provocaria efeitos deletérios ainda não estão elucidados. Acredita-se que disfunção endotelial, proliferação de células lisas vasculares e distúrbios da coagulação constituam fatores importantes nesse processo (59).

A definição de hiper-homocisteinemia em uma população é realizada usando um ponto de corte arbitrário, por exemplo, acima do percentil, método similar aos métodos iniciais de avaliação dos níveis de colesterol e hipertensão arterial. De acordo com alguns, os limites "normais" da homocisteína sanguínea oscilam entre 5 e 15  $\mu\text{mol/l}$ . De acordo com outros, o valor médio para a homocisteína plasmática gira em torno de 9 a 10  $\mu\text{mol/l}$ . Valores iguais ou maiores que 16  $\mu\text{mol/l}$  são, arbitrariamente, denominados de hiper-homocisteinemia, que pode ser moderada (16-30  $\mu\text{mol/l}$ ), intermediária (31-100), ou grave (>que 100  $\mu\text{mol/l}$ ). Entre os idosos, os limites da variação normal não estão ainda estabelecidos. A deficiência homozigótica de cistationina B-sintase associou-se a níveis elevados (>100  $\mu\text{mol/l}$ ) de homocisteína plasmática e urinária, acompanhados por aterosclerose difusa, levando ao aparecimento, em crianças, de doença aterosclerótica coronariana, doença vascular periférica e acidente vascular cerebral. Observou-se, ainda, que indivíduos com elevação apenas moderada de níveis de homocisteína apresentavam também risco aumentado de doença cardiovascular. Este aumento moderado resultava de deficiência heterozigótica de cistationina B-sintase (CBS) ou de metilenetetrahydrofolato redutase (MTHFR), enzima envolvida na remetilação de homocisteína em metionina (56).

Além dos fatores congênitos (deficiência homocigótica ou heterocigótica de CBS, e heterocigótica de MTHFR), outros fatores podem provocar elevação da homocisteinemia em menor proporção, tais como os nutricionais (déficit de vitaminas B6, B12 e folato), os fisiológicos (idade, sexo), estilo de vida (tabagismo, uso excessivo de café, uso de álcool, sedentarismo), a ação de alguns fármacos (óxido nítrico, isoniazida, teofilina, carbamazepina, metotrexate, niacina, colestiramina), algumas doenças (insuficiência renal crônica, psoríase). Considera-se, ainda, que pode ocorrer diminuição relacionada ao envelhecimento na atividade de enzimas responsáveis pelo metabolismo da homocisteína. Sugeriu-se também que mudanças vasculares são induzidas pela própria homocisteína (60).

O fibrinogênio é uma proteína inflamatória de fase aguda, responsável por funções ímpares na cascata de coagulação, sua associação com fenômenos trombóticos e inflamatórios já foi extensamente estudada. Dentre elas, a associação com o infarto do miocárdio (IM) é, sem dúvida, a mais amplamente avaliada. O fibrinogênio atua através da ligação ao receptor plaquetário glicoprotéico IIb IIIa, exposto na superfície da plaqueta quando esta se encontra ativada. Dessa forma, ele proporciona a agregação entre duas ou mais células e a formação do trombo plaquetário. Além disso, o fibrinogênio também possui um papel fundamental no estágio final da cascata de coagulação, quando da elaboração da rede de fibrina, formando monômeros de fibrina ao ser clivado pela trombina (outro importante ativador plaquetário), formada a partir da ativação do fator X, que, por sua vez, se origina da ativação do fator tecidual (61).



Apesar de determinadas terapêuticas serem bem sucedidas na redução dos marcadores inflamatórios, ainda não podemos precisar os reais benefícios clínicos destas intervenções. Não podemos desconsiderar que os dados advindos dos estudos clínicos representam, na realidade, nossos melhores e mais confiáveis guias para uma estratégia terapêutica bem sucedida. Entretanto, na prática clínica, não devemos considerar tais marcadores como fator único nas decisões a serem tomadas, principalmente nos casos iniciais. O desenvolvimento de novas tecnologias propicia o surgimento de outros marcadores que, apesar de já estarem disponíveis comercialmente, não estão sendo plenamente utilizados devido ao seu elevado custo, entre eles o Lp-PLA2. Os dados provenientes dos diversos estudos clínicos demonstram a importância dos marcadores inflamatórios como preditores de risco para doença cardiovascular. A plena utilização, entretanto, é limitada pelo alto custo e dificuldade de realização técnica (19).

## **2.5. ATIVIDADE FÍSICA E DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA**

Existem várias revisões da associação entre inatividade física e risco de doenças cardiovasculares. As meta-análises têm indicado o dobro de risco de doenças cardiovasculares em indivíduos inativos quando comparados com os ativos. Nos estudos que têm avaliado a atividade física ocupacional, a inatividade (ou sedentarismo) está associada a 90% de aumento de risco relativo (RR) de morte por doenças cardiovasculares (RR=1,90) (60).

O comportamento do paciente e as recomendações médicas também podem reduzir a capacidade ao exercício do paciente. Destreinamento ocorre

tanto por auto-indução como por restrições médicas exigidas à atividade. Medicamentos como bloqueadores beta-adrenérgicos, embora beneficiem pacientes sintomáticos, podem reduzir a capacidade ao exercício em alguns grupos de pacientes, especialmente se essas drogas são prescritas rotineiramente ou profilaticamente em pacientes assintomáticos (61).

Alguns dos mecanismos envolvidos no controle das doenças cardiovasculares através de exercício apresentados pelos trabalhos científicos incluem efeitos na arteriosclerose, trombose, pressão arterial, isquemia, perfil lipídico e arritmia. Estudos em animais têm demonstrado que o exercício protege contra os efeitos do excesso de colesterol e outros fatores envolvidos no desenvolvimento da aterosclerose. Da mesma maneira, estudos longitudinais em sujeitos com doença coronariana têm mostrado que o treinamento de endurance junto com dieta e outras alterações dos fatores de risco ajudam na prevenção da progressão da placa ou reduzem a gravidade da aterosclerose nas coronárias. Os mecanismos pelos quais o exercício a longo prazo tem efeito protetor da arteriosclerose incluem o incremento significativo da proporção de células T circulantes que têm propriedades ateroprotetivas. Nas pessoas com aterosclerose o exercício estimula um efeito protetor nas células endoteliais e nas células T. Existem também evidências de que o desenvolvimento da placa de aterosclerose está associado com o processo inflamatório e que o exercício está associado por sua vez com uma redução de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, células sangüíneas brancas, fibrinogênio, fator VIII) sugerindo que o exercício está relacionado com uma redução da inflamação (60).

Os mediadores inflamatórios mais estudados como prováveis fatores prognósticos de risco são a proteína C reativa (PCR), ICAMs, IL6, TNF alfa e a P-selectina. Desses, o que tem recebido maior atenção dos pesquisadores quando se trata do binômio inflamação-exercício é a PCR, a qual quando elevada está associada a um risco aumentado para infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular (62).

Com o objetivo de encontrar a melhor terapêutica para esta entidade em particular, o exercício físico tem sido utilizada como um método de intervenção promissor e que parece ser custo-efetivo. São inúmeras as evidências sugerindo que o exercício físico regular não somente melhora a capacidade funcional, expressa pelo aumento do VO<sub>2</sub>max, como também reduz a morbidade e, possivelmente, a mortalidade, justificando assim a sua utilização terapêutica (63).

O exercício aumenta a capacidade funcional e o consumo máximo de oxigênio (VO<sub>2</sub>máx) em coronariopatas através do aumento da diferença de oxigênio arterovenosa e, assim como em alguns casos, do volume cardíaco máximo. A contribuição relativa destes dois fatores para aumento do VO<sub>2</sub>máx varia com a população de pacientes e o tipo de programa de treinamento. O aumento no VO<sub>2</sub>máx em pacientes com doença arterial coronariana depois de 3 anos de treinamento varia de aproximadamente 10-60% nos artigos publicados, com média de 20% (61).

A efetividade do exercício com relação à função endotelial, entretanto, pode depender da duração, frequência e intensidade do exercício. Alguns estudos mostraram que as respostas do treinamento sobre a função endotelial podem ser atenuados quando a duração diária de exercício venha a ser

reduzida em relação a uma quantidade prévia que se mostre eficaz, por fim, mesmo na ausência de fatores de risco que poderiam ter influência sobre a função endotelial, uma melhora na vasodilatação endotélio-dependente, após seis meses de exercício, foi observada. Esse fato sugere que o efeito direto do aumento intermitente do estresse de cisalhamento venha a ser um dos possíveis mecanismos que explicam o benefício do exercício sobre a função endotelial em pacientes com DAC (64).

O programa de exercícios para o pacientes com doença coronariana é baseado na prescrição tradicional para o desenvolvimento do efeito do treino em pessoas saudáveis. Porém, é modificado como indicado pela condição cardiovascular e estado clínico geral do paciente. Isso envolve um adequado programa individual de exercícios com respeito ao modo, frequência, duração, intensidade e progressão do exercício (61).

Exercício contínuo como andar, correr, pedalar, nadar, aeróbica em grupo e remar, são apropriados para o condicionamento de resistência cardiovascular. Exercícios da extremidade superior realizados com ergométricos de braço podem ser utilizados para aqueles que não podem tolerar atividade na extremidade inferior devido a razões ortopédicas ou outras, e para pacientes cujas atividades ocupacionais ou recreacionais são dominadas pelo trabalho de braço. Treinamento de força também é benéfico para pacientes selecionados. Exercícios de resistência geralmente são realizados numa abordagem de treinamento em circuito, até 10-12 exercícios usando 10-12 repetições de resistências que podem ser realizadas confortavelmente. Atividade com bicicleta pode também ajudar a reduzir problemas músculoesqueléticos e a aumentar a participação. A frequência

mínima é 3 dias não consecutivos na semana. Alguns pacientes preferem exercitarem-se diariamente. Entretanto, com freqüência aumentada de exercício, o risco de lesão musculoesquelética aumenta. Períodos de aquecimento e resfriamento de pelo menos 10 minutos, incluindo alongamento e exercícios de flexibilidade, devem preceder e seguir o exercício de 20-40 minutos realizados tanto continuamente ou em intervalos. O último pode ser especialmente útil para pacientes com doença vascular periférica e claudicação intermitente. Exercício em programas supervisionados é realizado em intensidade moderada, de maneira confortável, geralmente 40-85% da capacidade funcional máxima (VO<sub>2</sub>máx), que correlaciona com 40-85% da reserva de freqüência cardíaca máxima ([freqüência cardíaca máxima – freqüência cardíaca de repouso] x 40-85% + freqüência cardíaca de repouso), ou 55-90% da freqüência cardíaca máxima. O grau de esforço percebido pode também ser usado para monitorar a intensidade do exercício, com o objetivo de manter a intensidade em nível moderado. A intensidade do exercício deve ser abaixo do nível que provoque isquemia do miocárdio, arritmias significantes, ou sintomas de intolerância ao exercício, de acordo com achados clínicos ou pelo teste de exercício. A intensidade recomendada do exercício varia com o grau de supervisão disponível e o nível de risco do paciente. Baixas intensidades de exercício são indicadas para pacientes de alto risco (definidos acima), especialmente quando se exercitando fora de programas supervisionados ou sem monitoramento por ECG contínuo. Qualquer programa de exercício para pacientes com doença coronariana deve envolver uma progressão inicial lenta e gradual da duração e intensidade do exercício <sup>(61)</sup>.

É consenso do Colégio Americano de Medicina Esportiva(1994), que a maioria dos pacientes com doença arterial coronariana deva se engajar em programas individuais de exercício para atingir saúde emocional e física adequadas. É recomendado que os programas incluam uma abrangente avaliação médica pré-exercício, incluindo teste graduado e uma prescrição individualizada.

Programas de exercício apropriados para pacientes com Doença Coronariana possuem múltiplos benefícios documentados, que podem ser alcançados com o alto grau de segurança. Estes benefícios incluem capacidade funcional aumentada; redução dos sintomas de isquemia do miocárdio, e subsequente mortalidade da Doença Coronária; melhora no perfil lipídico sanguíneo, controle do peso e da hipertensão; e, em pacientes diabéticos, tolerância à glicose. Além de melhoras na perfusão do miocárdio, abandono do hábito de fumar e bem estar psicossocial (61).

## **3- OBJETIVOS**

### 3.1. Objetivo geral

1- Estudar os marcadores inflamatórios em pacientes coronariopatas incluídos em um programa regular de exercícios físicos;

### 3.2. Objetivo específico

2- Avaliar os efeitos de um programa regular de exercícios físicos em pacientes coronariopatas;

3- Avaliar a efetividade do exercício físico no controle dos fatores de risco e desenvolvimento da doença cardiovascular.

## **4- MATERIAS E MÉTODOS**

O estudo foi realizado com pacientes do Setor de Reabilitação Cardíaca no Centro de Cardiagnóstico do Méier, Rio de Janeiro, Brasil.

Em nosso estudo foram incluídos 14 pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana. Todos os pacientes incluídos apresentavam eventos anteriores, como angioplastia, revascularização do miocárdio, ou infarto e todos eram sedentários. Dez pacientes do sexo masculino (71%) e quatro pacientes do sexo feminino (29%) com idades que variaram de 60 a 80 anos. Todos os pacientes assinaram um termo de consentimento esclarecido e receberam informações a respeito dos procedimentos e objetivos da pesquisa.

Todos os pacientes participaram de um programa de reabilitação cardíaca. O programa proposto foi de 60 minutos de exercício físico aeróbico três vezes na semana durante doze semanas. Os pacientes iniciavam com 30 minutos de caminhada na esteira e a seguir, 30 minutos de pedalada na bicicleta, seguidos de alongamento global. Todos os pacientes foram acompanhados e supervisionados durante a realização do programa de exercícios.

Reavaliamos os pacientes individualmente após 12 semanas de realização do programa. Os pacientes foram submetidos a uma avaliação médica e físico-funcional, além de exame bioquímico específico (lipidograma, glicemia, proteína C reativa, homocisteína, e fibrinogênio). Todos os exames foram realizados em um mesmo laboratório sugerido pelos pesquisadores para evitarmos erros de metodologia. Os dados obtidos após o protocolo de tratamento foram tabulados e analisados para melhor compreensão dos resultados.



## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Após a coleta de todos os dados, os mesmos foram tabulados no programa Excel e posteriormente analisados pelo programa estatístico GraphPad intat versão 3.01 para Windows 95/NT.

## 5- RESULTADOS

O estudo teve uma amostra de 14 pacientes, com idade média de 73,2  $\pm$  5,5 (anos) variando de 60 a 80 anos, estatura média de 168,4  $\pm$  3,25 (cm), peso médio de 75,6  $\pm$  8,7 (Kg) e IMC médio de 26,5  $\pm$  3,4 (IMC). Na tabela I mostramos os fatores de risco apresentados pelos pacientes na primeira avaliação. Todos os pacientes eram sedentários, Observa-se que 78,57% dos pacientes apresentaram histórico de hipertensão arterial enquanto que outros 21,43% eram tabagistas, 50% diabéticos, 35,41% estavam acima do peso, 7,14% eram obesos e 100% apresentaram dislipidemia e sedentarismo.

**Tabela I** – Fatores de risco associados à doença arterial coronariana

Paciente	ID	HA	DB	OB	SP	HD	TB	DP	SD
RCV	66	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
JJB	72	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM
AAB	78	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NS	NÃO	SIM	SIM
HPG	69	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM
OPC	70	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM
FG	79	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	SIM
RFY	74	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
MGP	81	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NS	NÃO	SIM	SIM
ACA	64	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM
JAS	74	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
CVR	66	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
JB	77	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
ABS	75	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
AAC	80	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	SIM
%FR		78,57	50	7,14	35,71	57,14	21,43	100	100

ID – idade; HA – hipertensão arterial; DB – diabetes; OB – obesidade; SB – sobrepeso; HD – hereditariedade; TB – tabagismo; DP – dislipidemia; SD – sedentarismo; NS – não sabe informar; %FR – Percentil de fatores de risco.

Na tabela II, apresentamos os parâmetros da avaliação físico-funcional dos pacientes após inclusão no programa. Aproximadamente 42% apresentaram índice de massa corporal (IMC) elevados. 50% apresentaram circunferência abdominal fora das metas.

**Tabela II – Avaliação físico-funcional dos pacientes**

<b>Paciente</b>	<b>Peso (kg)</b>	<b>Altura (cm)</b>	<b>IMC</b>	<b>CA* (cm)</b>
RCV	78	169	27	104
JJB	72	169	25	96
AAB	57	164	21	82
HPG	89	162	34	116
OPC	89	172	30	109
FG	68	168	24	86
RFY	73	172	24	104
MGP	70	170	24	99
ACA	72	170	25	87
JAS	84	166	30	121
CVR	80	164	30	118
JBj	71	169	25	87
ABS	82	171	28	114
AAC	74	172	25	88
**Média+DP	75,64±8,71	168,43±3,25	26,57±3,44	100,79±13,42

\*Circunferência abdominal; \*\*Média e Desvio-Padrão (DP)

Na tabela III demonstramos os resultados dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios de maior expressão verificados em nosso estudo a PCR ultra-sensível, homocisteína e fibrinogênio.

**Tabela III – Marcadores inflamatórios**

<b>Paciente</b>	<b>PCR (mg/dL)</b>	<b>HC (<math>\mu</math>mol/L)</b>	<b>FG (mg/dL)</b>
RCV	0,06	11,3	318
JJB	0,07	17,0	295
AAB	1,41	12,7	440
HPG	0,14	13,0	540
OPC	0,15	14,0	600
FG	7,42	17,4	459
RFY	0,70	6,5	320
MGP	0,08	5,8	323
ACA	7,02	17,2	515
JAS	0,08	7,0	287
CVR	0,08	10,4	321
JBJ	7,01	16,9	395
ABS	2,43	7,1	540
AAC	7,42	9,4	451
MD $\pm$ DP	2,45 $\pm$ 3,24	11,84 $\pm$ 4,28	414,57 $\pm$ 106,07
Valores Normais	<0,5	4,0 – 14,0	200 - 400

Proteína C reativa (PCR); Homocisteína (HC); Fibrinogênio (FG); Média e Desvio-Padrão (MD $\pm$ DP).

Na tabela IV podemos observar que apesar de 50% dos pacientes apresentarem diagnóstico de diabetes, 71% alcançaram as metas de normalidade da glicemia de jejum.

**Tabela IV - Glicemia e perfil lipídico**

<b>Paciente</b>	<b>GCM (mg/dL)</b>	<b>TGC (mg/dL)</b>	<b>LDL (mg/dL)</b>	<b>HDL (mg/dL)</b>	<b>CT (mg/dL)</b>
RCV	74	88	60	40	110
JJB	107	35	43	63	113
AAB	104	52	47	44	101
HPG	97	112	80	60	164
OPC	94	193	82	38	159
FG	84	138	64	39	131
RFY	98	101	73	47	121
MGP	87	46	53	72	134
ACA	101	247	147	35	202
JAS	114	46	50	62	121
CVR	80	120	62	38	103
JBj	74	115	53	73	115
ABS	78	80	77	44	105
AAC	86	82	74	45	110
MD±DP	91,29±12,72	103,93±59,15	68,93±25,82	50±13,20	127,79±28,82
Valores Normais	<99,00	<150,00	<100,00	>40,00	<200,00

Glicemia (GCM); Triglicerídeos (TGC); Lipoproteína de baixa densidade molecular (LDL); Lipoproteína de alta densidade molecular (HDL); Colesterol total (CT); Média e Desvio-Padrão (MD±DP).

Quanto ao perfil lipídico 15% dos pacientes estão fora das metas. Enquanto 85% alcançaram valores dentro dos limites de normalidade. Os valores séricos do HDL encontram-se nos níveis desejáveis.

## 6- DISCUSSÃO

Existem várias revisões da associação entre inatividade física e risco de doenças cardiovasculares. Algumas metas-análise têm indicado o dobro de risco de doenças cardiovasculares em indivíduos inativos quando comparados com os ativos (65,66).

Nos estudos que têm avaliado a atividade física ocupacional, a inatividade (ou sedentarismo) está associada a 90% de aumento de risco relativo de morte por doenças cardiovasculares (73).

Em nosso estudo, 100% dos pacientes apresentaram estilo de vida sedentário logo na primeira avaliação, o que os coloca dentro do grupo de risco. Com o objetivo de encontrar a melhor terapêutica para esta entidade em particular, a investigação clínica, por meio do exercício físico, tem sido utilizada como um método de intervenção promissor e que parece ser de custo-efetivo.

Alguns dos mecanismos envolvidos no controle das doenças cardiovasculares através de exercício apresentados pelos trabalhos científicos incluem efeitos de diminuição da progressão da arteriosclerose e da trombose, diminuição da pressão arterial e isquemia, através de melhora da hemodinâmica local, e também diminuição do perfil lipídico e melhora do quadro de arritmia. Os mecanismos pelos quais o exercício a longo prazo tem efeito protetor na arteriosclerose incluem o incremento significativo da proporção de células T circulantes que têm propriedades ateroprotetivas (69).

O exercício estimula um efeito protetor nas células endoteliais e nas células T em pessoas com aterosclerose. Existem também evidências de que o desenvolvimento da placa de aterosclerose está associado com o processo

inflamatório e que o exercício está associado por sua vez com uma redução de marcadores inflamatórios (proteína C-reativa, células sangüíneas brancas, fibrinogênio, fator VIII) sugerindo que o exercício está relacionado com uma redução da inflamação. O presente estudo não tem intenção de provar a diminuição dos marcadores inflamatórios endoteliais associados aos exercícios e sim analisar o resultado dos mesmos em pacientes coronariopatas submetidos a um programa regular de exercícios físicos (70).

A melhor compreensão da fisiopatologia e o desenvolvimento de tecnologias sensíveis e específicas tornaram cada vez mais evidentes as possibilidades de detecção precoce e monitoração das doenças cardiovasculares. Assim, o conceito dos marcadores foi introduzido nos últimos anos. Um marcador pode refletir a fisiopatologia da doença, predizer eventos futuros, bem como indicar a presença da afecção ou danos a um órgão. Um marcador pode também ser medido para avaliar o progresso do tratamento (82).

A Proteína C-Reativa (PCR), é uma proteína de fase aguda, sendo um marcador inespecífico de inflamação sistêmica. Seu valor prognóstico está bem estabelecido em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) (71).

É o protótipo das proteínas de resposta de fase aguda e foi a primeira a ser descrita. É produzida pelo hepatócito, sob estímulo e controle de citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6 (75).

Estudos epidemiológicos experimentais indicam que as citocinas e outras proteínas inflamatórias não só são propícios a danos cardiovasculares mas também modelos preditivos de eventos cardiovasculares em doentes com DAC (72).

A PCR, é um forte preditor de eventos cardiovasculares. Nesse estudo observamos alteração significativa da PCR e ressaltamos que os pacientes incluídos na pesquisa apresentavam eventos cardiovasculares anteriores como, por exemplo: IAM, revascularização do miocárdio e ou angioplastia. Nos métodos de análise rotineiros, o limite de detecção da PCR é de 0,5 mg/dl, enquanto que utilizando os métodos ultra-sensíveis (PCRus), é possível detectar níveis de PCR a partir de 0,8mg/dl. Estudos recentes mostraram que mesmo um discreto aumento da PCR é um fator de risco cardiovascular independente de outros já conhecidos (homocisteína, apoB, etc). Na avaliação de risco de doença cardiovascular, valores de PCR inferiores a 0,3 mg/dl são considerados satisfatórios, enquanto que níveis elevados se associam a maior risco cardiovascular. Nesse estudo todos os pacientes incluídos na pesquisa são portadores de doença cardiovascular e aproximadamente 64% apresentou PCRus acima de 0,7 mg/dl. O teste PCR-us pode contribuir tanto para identificar indivíduos assintomáticos com risco de doença cardiovascular por aterosclerose, como para o acompanhamento de pacientes já portadores de doença cardiovascular. Nossos resultados mostram PCRus media 2,45mg/dl  $\pm$  3,24mg/dl (76).

Após analisarmos os resultados individuais apresentados nos exames dos pacientes notamos que aqueles que apresentaram níveis de PCRus acima de 0,7 mg/dl apresentaram mais de um evento coronariano agudo como IAM. Em um estudo conduzido com 5417 participantes, com idade superior a 65 anos, após excluir sujeitos com histórico de derrame ou de fibrilação arterial crônica, durante monitoração por um período médio de 10,2 anos, encontrou 469 incidentes isquêmicos e sugeriu que a elevação nos níveis de proteína C-



reativa (PCR) é um fator de risco independente de isquemia em idosos, mesmo sem considerar a severidade da aterosclerose, o que foi corroborado por vários outros estudos, que sugerem associação de altos níveis de PCR com o aumento de calcificação coronariana (77, 78, 79).

Nossos resultados confirmam que quando temos altos níveis de PCRus podemos relacionar com o aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Em um estudo de caso-controle a partir de uma amostra de idosos ( $\geq 65$  anos) do Cardiovascular Health Study (coorte com 5.201 idosos, seguidos por 2,4 anos). Os casos ( $n=146$ ) foram idosos com angina, IAM ou morte. Os níveis elevados de PCR apresentaram associação mais forte com IAM, especialmente entre mulheres com doença subclínica (razão de chances 4,5). Entretanto, essas associações devem ser consideradas com cautela, pois não sofreram ajustes para fatores de risco (80).

Nossa pesquisa mostrou associação da PCRus aumentada e IAM entre homens com idade superior a 64 anos, no entanto os mesmos apresentavam fatores de risco associados como hipertensão arterial, dislipidemia e sedentarismo. Dessa forma constatamos que diversos fatores, agindo sinergicamente ou não, estão associados à presença de placas ateroscleróticas, além disso, quanto maior o número e a gravidade dos fatores de risco, maior a probabilidade de morbidade e mortalidade precoce. Um aspecto importante a ser considerado é a relação da prática de exercícios físicos e a redução dos níveis de PCR e conseqüentemente redução de risco cardiovascular associado. Vários autores ressaltam que existem indicações de associação entre altos níveis de atividade aeróbica intensa com baixos níveis de proteína C-reativa, o que indica ser este tipo de atividade um fator de

prevenção contra estas doenças. Embora o programa de atividade física aeróbica proposta pelo nosso estudo tenha sido de intensidade moderada considerando a idade e a história de doença cardíaca prévia, notamos que 36% dos pacientes apresentaram resultados da PCR dentro dos limites de normalidade (81, 82,83)).

Em nosso estudo todos os pacientes apresentaram mais de dois fatores de risco associados. Entre eles podemos destacar diabetes, Hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, sedentarismo e tabagismo. No entanto, deve-se considerar, com bastante cuidado que fatores de risco independentes podem estar associados à elevação dos níveis séricos de PCR e podem prever, significativamente, o risco futuro de isquemia ou ataque cardíaco. Estes dados reforçam o que tem sido apresentado na literatura sobre a importância da associação dos fatores de risco na determinação do risco de um indivíduo sofrer um evento coronariano e não somente da avaliação de um fator de risco isoladamente (83).

Em um estudo com 2.025 homens sem doença cardiovascular (DC), após monitoramento de cinco anos, concluiu que houve pequena, porém significativa, relação entre o tamanho da partícula de LDL com a concentração de PCR, relacionando o aumento desta concentração com a elevação dos níveis de pequenas e densas partículas de LDL. Todos os pacientes estudados tratavam-se de coronariopatas, porém somente 1 paciente apresentou alto nível de PCR associado a alto nível de LDL. Não se comprovou portanto relação entre aumento dos níveis de PCR associado ao aumento dos níveis de LDL em pacientes com doença arterial coronariana incluídos nesse estudo (84).

Um aumento dos níveis séricos de colesterol total (CT) está frequentemente associado com situações de potencial aterogênico aumentando dessa forma o risco cardiovascular (65).

Em nosso estudo a avaliação dos níveis de colesterol total no grupo estudado mostrou que o CT dos pacientes apresentou média de 127,79 mg/dl  $\pm$  28,82 mg/dl. Na década de 1990, alguns estudos observacionais questionaram a validade do CT como preditor de risco cardiovascular no idoso, se a abordagem para o seu controle deveria ser a mesma de indivíduos mais jovens e se a diminuição de seus níveis abaixo de um determinado valor não seria prejudicial (65).

O estudo observacional EPESE que avaliou 4.056 homens e mulheres, após o ajuste de fatores de risco cardiovasculares e indicadores de qualidade de saúde como ferro e albumina séricos, demonstrou que o CT foi preditor de risco de mortalidade por DAC, havendo diminuição do risco de DAC com o controle dos seus níveis (85).

O papel dos lipídios na causa de aterosclerose tem sido demonstrado por vários estudos onde o aumento do colesterol total e do LDL, associado à diminuição do HDL e outras alterações lipídicas, tem se constituído em importantes fatores de risco de doença coronariana e morte (86, 87).

O HDL deve ser visto como tendo um papel vital no transporte do excesso de colesterol dos tecidos extra-hepáticos de volta para o fígado, por onde é excretado na bile (transporte reverso do colesterol), salienta também que a remoção do excesso de colesterol celular das paredes arteriais pode ter um papel crucial em diminuir o acúmulo de colesterol nas paredes arteriais, inibindo a aterogênese (85).

Em relação ao HDL os dados mostraram média de 50mg/dl  $\pm$  13,20mg/dl. Na avaliação do LDL achamos média de 68,95mg/dl  $\pm$  25,82mg/dl. Em relação aos triglicerídeos encontramos média 103,93mg/dl  $\pm$  59,15mg/dl. Portanto os dados do presente estudo demonstram que o perfil lipídico dos pacientes encontram-se nos níveis desejáveis. No entanto devemos levar em consideração o uso de hipolipemiantes.

A relação entre o perfil lipídico e o risco de doenças cardiovasculares já foi bem demonstrada por meio de estudos clínicos e observacionais. Existem evidências de que o marcador mais estudado tem sido a Proteína C reativa de alta sensibilidade, que está associada ao aumento do risco cardiovascular em vários estudos prospectivos. Este marcador inflamatório é um aditivo aos marcadores lipídicos para prever risco cardiovascular, pois, sabe-se que ela é capaz de ativar o sistema complemento, intimamente relacionado aos estágios iniciais do processo de formação da placa aterosclerótica e, também, relacionado ao estímulo da síntese de fator tecidual pelos monócitos (efeito pró-coagulante) (86, 99).

A homocisteína foi descoberta por Vincent DuVigneaud em 1932, que publicou um trabalho pioneiro sobre a importância desse aminoácido na bioquímica e na nutrição. Estudos posteriores em crianças com homocistinúria mostraram associação entre a elevação da homocisteína sanguínea e fenômenos ateroscleróticos e tromboembólicos, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte precoce (87).

Recentemente, foi demonstrada associação entre elevação moderada da homocisteína no sangue e doença vascular prematura em adultos. A homocisteína pode promover a proliferação de células musculares lisas, a

ativação de plaquetas e de fatores de coagulação e a disfunção endotelial, lesão na íntima e oxidação do LDL-colesterol com potenciais efeitos citotóxicos, além da inibição da proteína C-reativa e da diminuição da expressão de trombosmodulina na superfície celular (88, 89).

Os mecanismos propostos para explicar como a homocisteína poderia aumentar o risco de doenças vasculares incluem o efeito direto no endotélio vascular e o seu papel aumentando o risco de trombose (90).

Inúmeras pesquisas epidemiológicas têm demonstrado que a elevação das concentrações sanguíneas de homocisteína pode ser um fator de risco adicional para doença vascular coronariana ou periférica, bem como para a trombose venosa. A hiperhomocisteinemia foi detectada em 28 a 30% dos pacientes com Doença arterial periférica (DAP). Registrou-se homocisteína elevada em 30% dos pacientes nesse estudo. Dessa forma encontramos média de  $11,84\mu\text{mol/dl} \pm 4,28 \mu\text{mol/dl}$ . Portanto apesar de frequentemente mencionada na literatura como fator de risco cardiovascular esse resultado não foi significativo para esse estudo. Porém embora os resultados estatísticos não tenham sido significantes chama-se a atenção para o fato de que 30% dos pacientes tem aumento da homocisteína e todos com histórico de doença cardíaca (73, 98, 88, 92, 93, 94).

Estudos recentes realizados em humanos e em animais de laboratório sugeriram que a hiper-homocisteinemia moderada alteraria a produção do óxido nítrico no endotélio, um potente inibidor plaquetário e vasodilatador. A homocisteína teria o efeito de diminuir a biodisponibilidade do óxido nítrico de maneira dose dependente, ao alterar sua síntese por inibição da óxido nítrico sintetase endotelial, o que provocaria eventos vasculares agudos,

particularmente em indivíduos com outros fatores de risco. Outro aspecto a ser considerado quanto à elevação da concentração de homocisteína é a influência de fatores relacionados ao estilo de vida. O hábito tabágico, a inatividade física, o consumo excessivo e crônico de bebida alcoólica e café e a presença de fatores de risco conhecidos para doença vascular arterial, incluindo hipertensão arterial elevado de colesterol total e LDL-c, nível reduzido de HDL-c e obesidade, podem estar associados ao aumento da homocisteína em adultos (95, 96).

As evidências atuais são consistentes para a relação entre a elevação nas concentrações de homocisteína e doença arterial coronariana. Dessa forma a solicitação desse marcador deve ser recomendado para melhorar a predição de eventos coronarianos entre pacientes com associação de fatores e rico e ou eventos agudos anteriores. No entanto a solicitação desse marcador deve ser considerada individualmente (97).

O fibrinogênio é um componente da coagulação e determinante da viscosidade sangüínea. Níveis elevados de fibrinogênio também aumentam a reatividade plaquetária. Durante a fase aguda de inflamação, seus níveis podem aumentar de 100% a 200%. Existe uma forte interação entre o sistema inflamatório e o hemostático (98).

Estudos prospectivos com indivíduos saudáveis demonstraram uma direta e independente associação entre os níveis de fibrinogênio plasmático e o risco de eventos coronarianos, de mortalidade total e cardiovascular. Entre os idosos, ele parece ser um fator de risco para mortalidade geral e cardiovascular, AVC isquêmico e trombose venosa profunda (99).

Em relação ao fibrinogênio nesse estudo os dados avaliados mostraram média 414,57 mg/dl  $\pm$  106,07 mg/dl. Existem evidências de uma alta morbimortalidade cardiovascular em indivíduos com altas taxas de fibrinogênio, o que permite, portanto, classificação como de alto risco (103).

Em uma metanálise, após avaliarem 18 estudos com 4.018 casos de DAC, estimaram que o RR para DAC, entre aqueles com fibrinogênio no tercil superior de distribuição ( $> 350$  mg/dL), foi 80% mais elevado comparado com aqueles nos tercis mais baixos ( $< 250$  mg/dL). Essa foi uma associação mais forte do que a encontrada para PCR (razão de risco de 1,7; 95% IC:1,4-2,1) (100,101).

Em estudo onde avaliaram a associação entre a combinação de PCR e fibrinogênio com mortalidade precoce (três anos) e tardia (quatro a oito anos) em 5.828 idosos. Para os homens que possuíam ambos os marcadores nos quartis mais elevados, a razão de risco para mortalidade precoce foi de 9,6 (95% IC:4,3-21,1) e para morte cardiovascular precoce foi de 13,5 (95% IC:3,2-56,5). Essas associações foram atenuadas nos anos seguintes. Para as mulheres, houve associação apenas entre PCR e mortalidade geral ou cardiovascular precoces com razão de risco de 2,3 (95% IC:1,4-3,9) (102).

Em um estudo onde acompanharam 5.888 pacientes de ambos os sexos do Cardiovascular durante cinco anos. Nesses pacientes foram dosados fibrinogênio, fator VIII e fator VII. Os desfechos avaliados foram mortalidade total e novos eventos cardiovasculares. Após o ajuste para fatores de risco e doença cardiovascular subclínica, o fibrinogênio foi significativamente associado em homens com DAC (RR=2,1), AVC ou episódio isquêmico transitório (RR=1,3), também com mortalidade (RR=5,8) no período de 2,5

anos de seguimento e mortalidade tardia (RR=1,7). O fator VIII também esteve associado, significativamente em homens, com eventos coronarianos (RR=1,5) e com mortalidade (RR=1,8), e em mulheres com AVC e/ou episódio isquêmico transitório (RR=1,4). O fator VII, de uma forma geral, não foi consistentemente associado com eventos cardiovasculares nessa população (103).

Segundo os estudos citados, os marcadores avaliados representam uma importante parte do conhecimento e embora exista grande interesse destes como preditores de risco cardiovascular, esses marcadores são preditores de todas as causas de mortalidade. Podendo reduzir o seu impacto na predição do risco cardiovascular.



## 7- CONCLUSÃO

A efetividade do exercício físico no controle dos fatores de risco de doença cardiovascular, tendo como parâmetro os marcadores inflamatórios arteriais, atinge múltiplos efeitos, que podem ser alcançados com alto grau de segurança. Inúmeros estudos apontam para os benefícios de um programa regular de exercícios. Estes benefícios incluem capacidade funcional aumentada, diminuição dos fatores de risco, redução dos sintomas de isquemia do miocárdio, e subsequente morbidade da doença coronária, controle do peso e da hipertensão. Além de melhoras na perfusão do miocárdio, abandono do hábito de fumar e bem estar psicossocial.

Os dados do nosso estudo demonstram a importância dos marcadores inflamatórios como preditores de risco para doença cardiovascular. No entanto comparando com os dados relatados na literatura notamos que sua plena utilização é limitada pelo alto custo e dificuldade de realização técnica.

Chamamos a atenção para a disponibilidade de novos marcadores de DAC, com custos menores e de fácil dosagem. Sugerimos a realização de estudos prospectivos, com metodologia cuidadosa que mostra melhor essa relação.

## 8- Referências bibliográficas

1. Alexander R. W.; Pratt C. M.; Ryan T. J.; Roberts R. **ST- segment- elevation myocardial infarction: Clinical presentation, diagnostic evaluation and medical management.** In Fuster V, Alexander R. W, O'Rourke R. A ed. Hurst's The Heart 11th ed. Philadelphia: McGraw- Hill. 2004; p.1277-1278.
2. Gontijo R. V.; Rezende A. N. **Comparação da Adequação das Indicações de Cinecoronariografias Diagnósticas eletivas entre os Sistemas de Saúde Público e Privado no Estado de Minas Gerais.** Universidade Federal de Minas Gerais. Tese em doutorado em Clínica Médica. Belo Horizonte. 2006; 78-90.
3. Cotran R. S, Munro J. M. **Pathogenesis of Atherosclerosis: Recent Concepts.** In: Grundy S. M, Bearn A. G. **The Role of Cholesterol in Atherosclerosis.** Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc. 1987; p. 5-15.
4. Ross R. **The Pathogenesis of Atherosclerosis.** In: Braunwald E. Heart Disease. **A Textbook of Cardiovascular Medicine.** Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1992; 36: p. 1106-1124.
5. Bhattacharya G, Libby P. In: Lilly L. S. **Atherosclerosis. Pathophysiology of Heart Disease.** 2nd ed. Media: Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins. 1998; 5: p. 101-118.
6. Boyle E. M; Lille S.T.; Allaire E.; Clowes A. W.; Verros E. D. **Atherosclerosis.** Ann Thorac Surg. 1997; 64: 47-56.
7. Manuel A F. **Doenças cardiovasculares constituem primeira causa de morte em Campinas.** Universidade Estadual de Campinas. J. UNICAMP. 2006; 55-62.
8. Zureik M.; Pierre D.; Pierre J. T.; Dominique C.; Claire B. K.; Claudine B, et al. **Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques Longitudinal Results From the Aging Vascular Study (EVA) Study.** Arteriosclerosis, Thrombosis Vascular Biology. 2000; 20: 1622-1629.
9. Harker L.R. **Hyperlipidemia and atherosclerosis.** Science. 1976; 193: 1094-100.
10. Hackam G. D, Anand S. S. **Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence.** JAMA. 2003; 290: 932-40.

11. Gonzales M. A and Selwyn A. P. **Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease.** Am J Med. 2003; 115: 99-106.
12. Moncada S.; Herman A. G.; Higgs E. A.; Vane J. R. **Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI<sub>2</sub>) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium.** Thromb Res. 1977; 11: 323-344.
13. Furchgott R. F, Zawadzki J. V. **The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.** Nature publishing group.1980; 288: 373-376.
14. Anderson T. J. **Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans.** J Am Coll Cardiol. 1999; 34: 631-638.
15. Ross R. **Atherosclerosis: an inflammatory disease.** N Engl J Med. 1999; 340: 115-26.
16. Blake G. J, and Ridker P. M. **Novel clinical markers of vascular wall inflammation.** Circ Res. 2001; 89: 763-71.
17. Belardinelli R.; Georgiou D.; Cianci G.; Purcaro A. **Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome.** Circulation. 1999; 99: 1173-1182.
18. Myers J.; Manish P.; Victor F.; Dat D.; Sara P.; Edwin A. **Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing.** N Engl J Med. 2002; 346: 793-801.
19. Casella A.; Araújo R. G.; Galvão T. G.; Chagas A. C. **Inflamação e Aterosclerose: Integração de Novas Teorias e Valorização dos Novos Marcadores.** Rev Bras Card Invas. 2003; 11: 14-19.
20. Bhagat K. **Endothelial function and myocardial infarction.** Card. Res. 1998; 39: 312-7.
21. Furchgott R. F, Zawadzki J. V. **The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.** Nature publishing group. 1980; 288: 373-6.
22. Libby P, Ridker P. M, Maseri A. **Inflammation and atherosclerosis.** Circulation. 2002; 105: 1135-43.
23. Kinlay S, Libby P, Ganz P. **Endothelial function and coronary artery disease.** Curr Opin Lipidol. 2001; 12: 383-9.

24. Terra L. N, Ehlers OR. **Ácidos graxos ômega 3 e aterosclerose**. In: Clemente E, Jeckel-Neto EA. **Aspectos Biológicos e Geriátricos do Envelhecimento**. Scient Med. Porto Alegre: PUCRS. 1998. p. 135-47.
25. McGill H. C.; McMahan C. A.; Zieske A. W.; Tracy R. E.; Malcom G. T.; Herderick E. E. **Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth**. Circulation. 2000; 102: 374-9.
26. Ross R, Glomset J. A. **The pathogenesis of atherosclerosis I**. New Engl J Med. 1976; 295: 369-77.
27. Faggiotto A, Ross R, Harker L. **Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate: changes that lead to fatty streak formation**. U. S. Natio Libr of Med and the Nat Insto f Health Arter. 1984; 4: 323-40.
28. Higuchi M. L, Gutierrez P. S. **Avanços na patologia da placa aterosclerótica**. Rev SOCESP. 2002; 12: 694-704.
29. Libby P. **Inflammation in atherosclerosis**. Nature. 2002; 420: 868-74.
30. Pober J. S.; Gimbrone J. M. A.; Lapierre L. A.; Mendrick D. L.; Fiers W.; Rothlein R. **Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin 1, tumor necrosis factor, and immune interferon**. The J of Imm. 1986; 137: 1893-6.
31. Farmer J. A, Torre-Amione G. **Atherosclerosis and inflammation**. Curr Atheroscler Rep. 2002; 4: 92–8.
32. Maria G. V. Gislaine B. Emilio H. M. **Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose**. Scient Med. Porto Alegre: PUCRS. 2005; p.15-3.
33. Luz L. P, Favarato D. **Doença coronária crônica**. Arq Bras Card. 1999; 72: 5-21.
34. Nicolletti A, Caligiuri G, Hansson G. K. **Immunomodulation of atherosclerosis: myth and reality**. J Intern Med. 2000; 247: 397-405.
35. Ross R. **Atherosclerosis: an inflammatory disease**. N Engl J of Med. 1999; 340: 115-26.
36. Hulthe J, Fagerberg B. **Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study)**. Arter Thromb Vasc Biol. 2002; 22: 1162-7.
37. Ross R. **The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s**. J Home Current Iss Aop Arch Nat. 1993; 362: 801-9.

38. Steinberg D. Lewis A. **Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis.** *Circulation.* 1997; 95: 1062-71.
39. Cybulsky M. I, Gimbrone M. A Jr. **Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis.** *Amer Ass for The Advanc of Science.* 1991; 251: 788-91.
40. Li H.; Cybulsky M. I.; Gimbrone M.A.; Libby P. J. **An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokineregulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium.** *Arter Thromb.* 1993; 13: 197-204.
41. Cybulsky M. I.; Nadia V.; Jaap D.; Frederik P. J.; Ingrid L.; Rogier M. et al. **A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis.** *J Clin Invest.* 2001; 107: 1255-62.
42. Collins T.; Myron I. C. **Pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis?** *J Clin Invest.* 2001; 107: 255-64.
43. Stampfer M. J, Ridker P. M, Dzau V. J. **Markers of malign across the cardiovascular continuum: interpretation and application: risk factors.** *Circulation.* 2004; 109: 4-3-5.
44. Blankenberg S.; Hans J. R.; Christoph B.; Dirk P.; Gerd H.; Laurence T. et al. **Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease.** *Circulation.* 2001; 104: 1336-42.
45. Ridker P. M.; Nader R.; Marc P.; Frank S.; Serge L.; Eugene B. **Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction.** *Circulation.* 2000; 101: 2149-53.
46. Ridker P. M.; Rifai N.; Meir J. S.; Hennekens H. C. **Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men.** *Circulation.* 2000; 101: 1767-72.
47. Ikeda U, Ito T, Shimada K. **Interleukin-6 and acute coronary syndrome.** *Clin Card.* 2001; 24: 701-4.
48. Van Kooten C, Bancherlau J. **Functions of CD40 on B cells, dendritic cells and other cells.** *Curr Opin Imm.* 1997; 9: 330-7.
49. Mortensen R. F. **C-reactive protein, inflammation, and innate immunity.** *J Article Imm Res.* 2001; 24: 163-76.
50. Ridker P. M.; Nader R.; Marc A. P.; Frank M. S.; Lemuel A. M.; Steven G. et al. **Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.** *Circulation.* 1998; 98: 839-44.

51. Danesh J.; Peter W.; Mary W.; Lucy L.; Andrew T.; Paul A. et al. **Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses.** *BMJ.* 2000; 321: 199-204.
52. Pasceri V.; Chang B. S.; Willerson T. J.; Yeh T. H. **Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein- 1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs.** *Circulation.* 2001; 103: 2531-4.
53. Pai J. K.; Tobias P.; Jing M.; Joann E. M.; Susan E. H.; Kaumudi J.; et al. **Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women.** *N Engl J Med.* 2004; 351: 2599-610.
54. Ballantyne C. M.; Ron C. H. P.; Heejung B. P; Josef C. M. P.; Aaron R. F.; Gerardo H. et al. **Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.** *Circulation.* 2004; 109: 837-42.
55. Verma S. Chao H. W.; Shu H. L. M.; Aaron S. D.; Paul W.M. F.; Mitesh V. et al. **A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis.** *Circulation.* 2002; 106: 913-9.
56. Collet J. P.; Montalescot M. D.; Vicaut D. P.; Ankri A.; Walylo F.; Lesty C. et al. **Acute release of plasminogen activator inhibitor- 1 in ST-segment elevation myocardial infarction predicts mortality.** *Circulation.* 2003; 108: 391-4.
57. Aronow W, Ahn C. **Association between plasma homocysteine and older person.** *Am J Cardiol.* 1997; 80: 1216-8.
58. Stampfer M, Malinow R. **Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk?** *N Engl J Med.* 1995; 332: 328-9.
59. Woo K. S.; Chook P.; Lolín Y. I.; Cheung A. S.; Chan L. T.; Sun Y. Y. et al. **Hiperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans.** *Circulation.* 1997; 96: 2542-4.
60. Volssset S.; Nygard O.; Kvale G. **The Hordaland Homocysteine Study: lifestyle and total plasma homocysteine in Western Norway.** In: Graham I. **Homocysteine Metabolism: from Basic Science to Clinical Medicine.** Massachusetts: Kluwer Academic. 1997; 177-82.
61. Steven F. **Colégio Americano de Medicina Esportiva – Posicionamento Oficial Exercício para Pacientes com Doença Arterial Coronariana.** *Med Sci Sports Exerc.* 1994; 26: 1-5.
62. Blake G. J, Ridker PM. **Novel clinical markers of vascular wall inflammation.** *Circ Res.* 2001; 89: 763-71.

63. Myers J.V.; Manish P.; Victor F.; Dat D.; Sara P.; Edwin A. **Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing.** N Engl J Med. 2002; 346: 793-801.
64. Perticone F.; Roberto C.; Arturo P.; Giorgio V.; Saverio I.; Angela S.; et al. **Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients.** Circulation. 2001; 104: 191-196.
65. Klafke A.; Moriguchi E.; Barros E. J. G. **Perfil Lipídico de Pacientes com Insuficiência Renal Crônica em Tratamento Conservador, Hemodiálise ou Diálise Peritonial.** J Bras nefrol. 2005; 27: 116-123.
66. Lima L. M. Araújo, A. H. ; Oliveira A. S. ; Pereira, R. A. ; Miranda M. R. A. ; Maurício P. S. et al. **Proteína C-reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia.** J Bras de Patolog e Medic Laborat, 2007; 43: 83-86.
67. Malinow M. R.; Gatautis D. W.; Green V. J.; Robinson K.; Savon S. R.; Jacobsen S. et al. **Prevalence of hyperhomocyst(e)inemia in patients with peripheral arterial occlusive disease.** Circulation. 1989; 79: 1180-8.
68. Kang S. S.; Wong P. W. K. **Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease.** Ann Rev Nutr. 1992; 12: 279-98.
69. Villacorta H.; Masetto C. A; Mesquita T. E. **Proteína C-reativa: marcador inflamatório com valor prognóstico em Pacientes com Insuficiência cardíaca descompensada.** Arq Bras Card. 2007; 88, p. 585-589.
70. Clarke R. D.; Wong P. W. K.; Coull B.; Inahara T.; Mukerjee D.; Sexton G. et al. **Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease.** The N Eng J Med. 1991; 324: 1149-55.
71. Adriane R. M.; Pellanda C. L.; Iseu G.; Vera L. P. **Marcadores inflamatórios da Doença Cardiovascular em idosos.** Arq Bras Card. 2009; 92: 233-240
72. Gláucia B.; Romani P. L. M.; Barancelli G.; Paraboni M. L. R. **Associação entre marcadores inflamatórios e lipídicos como preditores de risco cardiovascular em pacientes com insuficiência renal crônica que realizam hemodiálise.** Curso de graduação em Farmácia. Depart de Ciênc Saúd Univ Reg Integr do Alto Uruguai e das Missões. 2005.
73. Marques A. B.; Pereira C. R.; Rita C. H. M. **Motivos e frequência de internação dos pacientes com IRC em tratamento hemodialítico.** Arq Ciênc Saúd. 2005; 12, p. 67-72.
74. Moura P. A. **Concentrações séricas de fibrinogênio e de proteína C reativa como biomarcadores inflamatórios na predição de risco da doença aterosclerótica em pacientes com sobrepeso.** Rev Bras Nutr Clín. 2006; 21, p. 290-295.

75. Dummer C. D.; Thomé S. F.; Veronese V. F. **Doença Renal Crônica, Inflamação e Aterosclerose: Novos Conceitos de um Velho Problema.** Rev Ass Med Bras. 2007; 53, p. 446- 450.
76. Stenvinkel P.; Pecoits F. R.; Bengt L. **Coronary Artery Disease in End-Stage Renal Disease: No Longer a Simple Plumbing Problem.** Amer Societ Nephrol. 2003; 14, p.1927-1939.
77. Cao J. J.; Thach C.; Manolio T. A.; Psaty B. M.; Kuller L. H.; Chaves P. H. et al. **C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study.** Circulation. 2003; 108: 166-70.
78. Ridker P. M. **C-reactive protein, inflammation and cardiovascular disease – Clinical Update.** Tex Heart Inst J. 2005; 32: 384-6.
79. Wang T. J.; Nam B. H.; Wilson P. W.; Wolf P. A.; Levy D.; Polak J. F. et al. **C-reactive protein is associated with subclinical epicardial coronary calcification in men and women – The Framingham Heart Study.** Circulation. 2002; 106: 1189-91.
80. Tracy R. P.; Lemaitre R. N.; Psaty B. M. **Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project.** Arter Thromb Vasc Biol. 1997; 17: 1121-7.
81. Albert M. A.; Glynn R. J.; Buring J.; Ridker P. M.; Jarvisalo M. J.; Hartiala A. et al. **Effect of physical activity on serum C-reactive protein.** American J Cardiol. 2004; 93: 221-5.
82. Milani R. V.; Carl J. L.; Mandeep R. M. **Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training.** J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1056-61.
83. Colhoun H. M.; Döring A.; Schalkwijk C.; Rubens M. B.; Stehouwer C. D. A. **C-reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification.** Amer Diabet Care. 2002; 25: 1813-7.
84. Pierre A. C.; Wang T. J.; Larson M.G.; Levy D.; Benjamin E. J.; Kurpa M. J. et al. **Effect of plasma C-reactive protein levels in modulating the risk of coronary heart disease associated with small, dense, low-density lipoproteins in men (The Quebec Cardiovascular Study).** Am J Cardiol. 2003; 91: 555-8.
85. Corti M. C.; Guralnik J.M.; Salive M. E.; Ferrucci L.; Pahor M.; Wallace R. B. et al. **Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons – EPESE.** Ann Intern Med. 1997; 126: 753-60.



86. Manolio T. A.; Ettinger W. H.; Wahl P. W.; Kuller L. H.; Bush T. L.; Tracy R. P. **Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop.** Ann Epidemiol. 1992; 2: 161-76.
87. Libby P.; Ridker M. P.; Maseri A. **Inflammation and atherosclerosis.** Circulation. 2002; 105: 1135-43.
88. Malinowmr B.; Bostom G. A.; Krauss M. R. **Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases: a statment for healthcareprofessionals from the Nutrition Committee American Heart Association.** Circulation. 1999; 99: 178-82.
89. Moghadasian M. H.; Bruce M. M.; Frohlich J. J. **Homocysteine and coronary artery disease. Clinical evidence and genetic and metabolic background.** Arch Intern Med. 1997; 157: 2299-308.
90. Lagrand W. K.; Visser C. A.; Hermens W. T.; Niessen H. W.; Verheugt F. W.; Wolbink G. J. et al. **C-reactive protein asa cardiovascular risk factor: more than epiphenomenon.** Circulation. 1999; 100: 96-102.
91. Rosendo A. B.; Pizzol F.; Fiegenbaum M.; ALMEIDA S. **Farmacogenética e Efeito Antiinflamatório dos Inibidores da HMG-CoA Redutase.** Arq Bras Endocr Metab. 2007; 51, n.4, p. 520- 525.
92. Santos W. B.; Lima L. M.; Mesquita E.T.; Vieira R. M. R.; Olej B.; Coutinho M. **Proteína-C-Reativa e Doença Cardiovascular. As Bases da Evidência Científica.** Arq Bras Card. 2003; 80, p. 452-456.
93. Gowdak L. H. W.; Paula F. J.; Giorgi D. M. A.; Vieira M. L. C.; Krieger E. M.; Lima J. J. G. **Doença Cardiovascular e Fatores de Risco Cardiovascular em Candidatos a Transplante Renal.** Arq Bras Card. 2005; 84, p. 156-160.
94. Gus I.; Fischmann A.; Medina C.; Klafke A. Moriguchi E.; Barros E. J. G. **Prevalência dos Fatores de Risco da Doença Arterial Coronariana no Estado do Rio Grande do Sul.** Arq Bras Card. 2002; 78, p. 478- 483.
95. Danesh J.; Lewington S.; Thompson S. G.; Lowe G. D.; Collins R.; Kostis J. B. et al. **Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis.** JAMA. 2005; 294: 1799-809.
96. Tracy R. P. **Hemostatic and inflammatory markers as risk factors for coronary disease in the elderly.** Am J Geriatr Cardiol. 2002; 11: 93-100,107.
97. Kamath S.; Lip G. Y. **Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants.** QJM. 2003; 96: 711-29.

98. Levi M.; Poll D. T.; Büller R. H. **Bidirectional relation between inflammation and coagulation.** Circulation. 2004; 109: 2698-704.
99. Van H.; Rosendaal, F. R. **High levels of fibrinogen are associated with the risk of deep venous thrombosis mainly in the elderly.** J Thromb Haemost. 2003; 1: 2677-8.
100. Danesh J. C.; Collins R.; Paul Appleby P.; Peto R. **Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leucocyte count with coronary heart disease:meta-analyses of prospective studies.** JAMA. 1998; 279: 1477-82.
101. Mendall M. A.; Strachan D. P.; Butland B. K.; Hear J.; Magadle R.; Weiner P. et al. **C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men.** Eur Heart J. 2000; 21: 1584-90.
102. Jenny N. S. Tracy R. P.; Ogg M. S.; Luong L. A.; Kuller L. H.; Arnold A. M. **Inflammation biomarkers and near-term death in older men.** Am J Epidemiol. 2007; 165: 684-95.
103. Filho R. P.; Lindholm B. **Revisão: Desnutrição, Inflamação E Aterosclerose (Síndrome Mia) Em Pacientes Portadores De Insuficiência Renal Crônica.** J Bras Nefr. 2003; 24: 448-463.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)