
Artigo original

Marcadores inflamatórios em pacientes com doença arterial coronariana submetidos a um programa regular de exercícios físicos

Inflammatory markers in patients with coronary artery disease submitted to a regular program of physical exercises

Sonia Aparecida de Moraes, Ft.*, Antonio Carlos da Silva Martins, M.Sc.***, Edison Sandoval Peixoto, D.Sc.***, Sebastião David Santos-Filho, Ft., D.Sc.****

*Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Cardiologia da UFF, Professora de Fisioterapia Aplicada a Cardiologia do Centro Universitário de Volta Redonda RJ, Responsável Técnica da Reabilitação Cardíaca do Centro de Cardiodiagnóstico do Méier, **Médico, Professor de Fisioterapia Aplicada à Cardiologia do Centro Universitário de Volta Redonda RJ, Responsável administrativo do Centro de Cardiodiagnóstico do Méier, ***Médico, Professor Titular de Cardiologia da UFF, Niterói RJ, ****Professor Adjunto de Biofísica e Fisiologia da Universidade Severino Sombra, Vassouras RJ*

Resumo

As doenças coronarianas, entre elas a aterosclerose, tornaram-se a principal causa de morte. Esse problema é decorrente de aspectos do estilo de vida moderno, entre eles alimentação irregular, tabagismo, ingestão de bebidas alcoólicas, estresse e o sedentarismo. 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 na diminuição dos marcadores inflamatórios assim como no controle dos fatores de risco e na morbidade cardiovascular. Os dados deste estudo demonstram a importância dos marcadores inflamatórios como preditores de risco para doença cardiovascular. 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

The coronary diseases, among them the atherosclerosis, are the main cause of death. This problem is due to aspects of modern life style, such as irregular dietary, tobacco, alcohol ingestion, stress, and sedentarism. Our study aims at evaluating the importance of physical exercise as a therapeutic tool to treat patients with coronary artery disease, correlating benefits on inflammatory markers decrease as well as risk factors control and cardiovascular morbidity. Data showed the importance of inflammatory markers as predictors of cardiovascular disease risk. The effectiveness of physical exercise on prevention and control of cardiovascular disease risk factors, and the inflammatory markers as a parameter, achieve multiple benefits that can be reached with high security level.

Key-words: atherosclerosis, inflammatory markers, physical exercise, rehabilitation.

Introdução

As doenças coronarianas, entre elas a aterosclerose, tornaram-se 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, estresse cotidiano e o sedentarismo [1].

Esses hábitos causam o desenvolvimento de fatores de risco relacionados à aterosclerose. A formação de placas ateroscleróticas ou ateromas está diretamente relacionada a acidentes coronarianos, como o infarto, a doença isquêmica do coração e a apoplexia [2].

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte entre homens e mulheres, nos países desenvolvidos [3].

No início do século XX, a doença cardiovascular foi responsável por menos de 10% das mortes em todo o mundo e, ao final deste século, responde por 50% de todas as mortes em países desenvolvidos e 25% nos países em desenvolvimento [4,5].

Os mediadores inflamatórios mais estudados como prováveis fatores prognósticos de risco de doenças cardiovasculares são a proteína C-reativa (PCR), ICAMs, IL6, TNF alfa e a P-selectina [6]. 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 [7,8].

Vários estudos têm evidenciado uma associação entre a atividade física regular e a redução nos níveis dos diferentes marcadores inflamatórios. Um dos prováveis mecanismos de diminuição no risco cardiovascular relacionado com a prática do exercício se relaciona com o impacto deste sobre os diferentes marcadores inflamatórios [9,10].

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 na diminuição dos marcadores inflamatórios arteriais assim como no controle dos fatores de risco e na morbidade cardiovascular.

Material e métodos

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

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.

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação médica e físico-funcional, além de exame bioquímico específico – lipidograma, glicemia, proteína C reativa, cardiolipina, homocisteína, imunoglobulina e fibrinogênio. Todos os exames foram realizados em um mesmo laboratório sugerido pelos pesquisadores para evitar erros de metodologia. Os mesmos realizaram teste ergométrico para avaliação clínica e funcional. 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. Após 12 semanas de realização do programa, os pacientes foram reavaliados individualmente.

Resultados

Na Tabela I mostramos os fatores de risco apresentados pelos pacientes na primeira avaliação. Todos os pacientes eram sedentários. Observa-se que 78% dos pacientes apresentaram histórico de hipertensão arterial enquanto que outros 28% eram tabagistas, 48% diabéticos, 42% acima do peso e todos apresentaram dislipidemia.

Tabela I - Fatores de risco associados à doença arterial coronariana.

Pacien- te	ID	HA	DB	OB/ SP	HD	TB	DP	SD
RCV	66	Sim	Não	SP	Sim	Não	Sim	Sim
JJB	72	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
AAB	78	Não	Não	Não	NS	Não	Sim	Sim
HPG	69	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
OPC	70	Sim	Sim	SP	Sim	Não	Sim	Sim
FG	79	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim
RFY	74	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
MGP	81	Sim	Não	Não	NS	Não	Sim	Sim
ACA	64	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim
JAS	74	Sim	Sim	SP	Não	Não	Sim	Sim
CVR	66	Sim	Sim	SP	Não	Sim	Sim	Sim
JB	77	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
ABS	75	Não	Não	SP	Não	Não	Sim	Sim
AAC	80	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim

ID – idade; HA – hipertensão arterial; DB – diabetes; OB – obesidade; SP – sobrepeso; HD – hereditariedade; TB – tabagismo; DP – dislipidemia; SD – sedentarismo; NS – não sabe informar.

Na Tabela II, apresentamos os parâmetros da avaliação físico-funcional dos pacientes após inclusão no programa. Aproximadamente 42% apresentaram índice de massa corporal (IMC) acima de 25, o que caracteriza sobrepeso. 50% apresentaram circunferência abdominal fora das metas.

Tabela II - Avaliação físico-funcional dos pacientes.

Paciente	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	CA* (cm)
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
JB	71	169	25	87
ABS	82	171	28	114
AAC	74	172	25	88

*Circunferência abdominal

Após o programa de reabilitação proposto, observamos que aproximadamente 71% dos pacientes atingiram valores de normalidade na maioria dos marcadores inflamatórios estudados (Tabela III).

Os marcadores inflamatórios de maior expressão verificados em nosso estudo foram a PCR ultra-sensível, homocisteína e fibrinogênio.

Tabela III - Marcadores inflamatórios.

Paciente	PCR (mg/dL)	HC (μmol/L)	IgG* (GPL/mL)	IgM* (MPL/mL)	FG (mg/dL)
RCV	0,06	11,3	8,9	7,8	318
JJB	0,07	17,0	3,8	0,7	295
AAB	1,41	12,7	9,3	0,2	440
HPG	0,14	13,0	2,0	4,0	540
OPC	0,15	14,0	2,6	4,5	600
FG	7,42	17,4	9,1	8,9	459
RFY	0,70	6,5	1,0	2,0	320
MGP	0,08	5,8	1,2	0,7	323
ACA	7,20	17,2	9,2	0,8	515
JAS	0,08	7,0	9,3	0,7	287
CVR	0,08	10,4	9,8	8,3	321
JB	7,10	16,9	1,3	0,8	395
ABS	2,43	7,1	9,3	0,5	540
AAC	7,42	9,4	8,9	0,8	451

*Tipos de Anti-cardiolepipina; Proteína C reativa (PCR); Homocisteína (HC); Lipoproteína de baixa densidade (LDL); Lipoproteína de alta densidade (HDL); Imunoglobulina G (IgG); Imunoglobulina M (IgM); Fibrinogênio (FG)

Na Tabela IV podemos observar que apesar de 48% dos pacientes apresentarem diagnóstico de diabetes, 93% alcançaram as metas de normalidade da glicemia de jejum.

Observamos ainda que 85,7% alcançaram valores satisfatórios de perfil lipídico e a maioria atingiu as metas de normalidade.

Tabela IV - Glicemia e perfil lipídico.

Paciente	GCM	TGC	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	VLDL	CT
RCV	74	88	60	40	7	110
JJB	107	35	43	63	7	113
AAB	104	52	47	44	10	101
HPG	97	112	80	60	22	164
OPC	94	193	82	38	39	159
FG	84	138	64	39	28	131
RFY	98	101	73	47	18	121
MGP	87	46	53	72	9	134
ACA	101	247	147	35	20	202
JAS	114	46	50	62	20	121
CVR	80	120	62	38	15	103
JB	74	115	53	73	9	115
ABS	78	80	77	44	7	105
AAC	86	82	74	45	11	110

Glicemia (GCM); Triglicerídeos (TGC); Lipoproteína de baixa densidade de molecular (LDL); Lipoproteína de alta densidade molecular (HDL); Colesterol total (CT); Colesterol (VLDL).

Discussão

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 [11,12].

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 [13,14]. Em nosso estudo, todos os pacientes apresentaram estilo de vida sedentário na primeira avaliação.

Para Abramson *et al.* [10] alguns dos mecanismos envolvidos no controle das doenças cardiovasculares utilizando a atividade física, que foram apresentados em 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.

Para Ford [9] 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. 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 [15].

Nossos resultados mostraram que 71% dos pacientes atingiram valores de normalidade dos marcadores inflamatórios, além de alcançarem níveis satisfatórios de glicemia de jejum e no lipidograma, com um programa de reabilitação com exercício físico aeróbico.

Segundo Sigal *et al.* [13], o programa de exercícios para pacientes com doença arterial 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. O programa de exercício proposto em nosso estudo foi individualizado e adaptado ao paciente respeitando as suas limitações.

Para Pescatello *et al.* [15] o exercício contínuo como andar, correr, pedalar, nadar, aeróbica em grupo e remar são apropriados para o condicionamento de resistência cardiovascular. A frequência mínima é de 3 dias não consecutivos na semana. 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 [15,16].

Exercício em programas supervisionados é realizado em intensidade moderada, de maneira confortável, geralmente 40-85% da capacidade funcional máxima ($VO_{2máx}$), que correlaciona com 40-85% da reserva de frequência cardíaca máxima ($[(\text{frequência cardíaca máxima} - \text{frequência cardíaca de repouso}) \times 40-85\% + \text{frequência cardíaca de repouso}]$, ou 55-90% da frequência cardíaca máxima [17,18].

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. Qualquer programa de exercício deve envolver uma progressão inicial lenta e gradual da duração e intensidade do exercício [19,20].

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 custo-efetivo. São inúmeras as evidências sugerindo que o exercício físico regular não somente melhora a capacidade funcional, expressa pelo aumento do $VO_{2máx}$, como também reduz a morbidade

e, possivelmente, a mortalidade, justificando assim a sua utilização terapêutica.

Conclusão

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.

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. Embora em nosso estudo não tenhamos observado respostas significativas na redução de peso e da circunferência abdominal dos pacientes, 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, 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.

Referências

1. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis I. *New Engl J Med* 1976;295:369-77.
2. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.
3. Mansur AP, Favarato D, Souza MFM, Avakian SD, Aldrighi JM, Cesar LAM, et al. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias no Brasil, de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001;76:497-503.
4. Mansur AP, Souza MFM, Timerman A, Ramires JAF. Tendência do risco de morte por doenças circulatórias, cerebrovasculares e isquêmicas do coração em 11 capitais do Brasil de 1980 A 1998. *Arq Bras Cardiol* 2002;79:269-76.
5. Souza MFM, Timerman A, Serrano Junior CV, Santos RD, Mansur AP. Tendências do risco de morte dor doenças circulatórias nas cinco regiões do Brasil no período de 1979 a 1996. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:562-8.
6. Framer JA, Torre, Amione G. Aterosclerose e inflamação. *Curr Atheroscler Rep* 2002;2:132-38.
7. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
8. Ridker PM: High sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001;103:1813-18.
9. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology* 2002;13:561-8.

10. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between activity and inflammation among apparently middle-aged and older US adults. *Arch Intern Med* 2002;162: 1286-92.
 11. Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens* 2005;23:265-7.
 12. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005;23(2):251-9.
 13. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006;29:1433-8.
 14. Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004;12:789-98.
 15. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:533-53.
 16. Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;21:941-7.
 17. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E et al. American College of Sports Medicine position stand. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33: 2145-56.
 18. Marcus BH, Albrecht AE, King TK. The efficacy of exercise as an aid for smoking cessation in women: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 1999;159:1229-34.
 19. Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:551-5.
 20. Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.
-