KELLY THAYANE SOUZA CORREIA

Efeito do treinamento físico em pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva: avaliação dos biomarcadores inflamatórios sanguíneos e fluxo sanguíneo periférico endotélio-dependente

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves

São Paulo

2019

KELLY THAYANE SOUZA CORREIA

Efeito do treinamento físico em pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva: avaliação dos biomarcadores inflamatórios sanguíneos e fluxo sanguíneo periférico endotélio-dependente

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Correia, Kelly Thayane Souza
Efeito do treinamento físico em pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva : avaliação d os biomarcadores inflamatórios sanguíneos e fluxo sanguíneo periférico endotélio-dependente / Kelly Thayane Souza Correia. -- São Paulo, 2019.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientadora: Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves.

Descritores: 1.Doença da artéria coronariana 2.Angioplastia 3.Exercício 4.Reabilitação cardíaca 5.Ultrassonografia Doppler em cores 6.Velocidade do fluxo sanguíneo 7.Pletismografia

USP/FM/DBD-492/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, **Neuza** e **José**, por tudo que eles representam pra mim, pelo exemplo de vida, pela dedicação e pela luta que tiveram a vida toda para me proporcionar o melhor. Se não fosse pelo incentivo e amor deles eu, com certeza, não estaria onde estou. Me sinto muito realizada como profissional e como pessoa e sei que devo tudo isso a eles.

Agradecimentos

Primeiramente, eu quero agradecer *aos meus pais*, pelo apoio, força e pelo amor incondicional. Aos *meus irmãos*, *Leandro* e *Gilmar*, por todo apoio de irmãos mais velhos, pelos cascudos e pontapés, pelo amor e por sempre estarem ao meu lado, sem criticar minhas decisões, me apoiando ("se você ta feliz..."). Aos meus irmãos caçulas (obrigada, pai!) *Henrique* e *Larissa*, que apesar do pouco convívio, eu tenho muito amor e quero a felicidade deles acima de tudo. Às minhas cunhadas, *Tati e Maria*, pelo companheirismo e felicidade que trazem aos meus irmãos. E aos meus sobrinhos, *Laurinha*, *Bia* e *Marcelinho*, por serem as coisas mais gostosas da tia. Amos vocês. Aos companheiros dos meus pais, que fazem eles felizes, obrigada.

Ao meu namorado*, Gabriel Morais*, que incentiva dia após dia, me põe pra cima, me faz lembrar quem eu sou e a capacidade que eu tenho. Por todo amor, confiança, apoio e paciência.

À família *Gonçalves-Morais (Marina, Cris, Luiz, tia Ana, Chico, vô El e vó Duda e Deeeexte*r, pelo carinho imenso e apoio.

Ao *Paçoca* e a *Lacta*, meus amorzinhos cheios de lambeijos.

Aos meus amigos, *Carol Quinones, Mari Fabris (e Mexericota), Leo Novaes, Thais Nagano, Mia Pacioni, Pami Lima, Mah Sawaya, Gabi Amadori* por todas as sessões de terapia, todo carinho, amizade, incentivo, apoio, cervejas, por todos os momentos bons que passamos juntos e todos os ruins também, por aguentarem falar por horas, por todas as verdades que me jogam na cara.

À minha orientadora, *Dra. Maria Janieire*, por me aceitar em seu grupo, confiar em mim e por todo ensinamento e esforço em me fazer amadurecer na marra e correr atrás do meu trabalho, pela orientação e pela oportunidade de poder crescer perto de você.

Ao *Marcelo Rodrigues*, que eu considero o co-orientador dessa tese e da minha formação. Você me ajudou muito mais do que você pensa. Muito obrigada por me forçar a pensar e por me mostrar que meu desempenho depende primeiro de mim. Por todos os cafés, almoços e momentos de descontração. E desde já agradeço também pelas parcerias futuras que teremos. Quando eu crescer, eu quero ser igual a você.

A todo o meu grupo de pesquisa: *Guilherme, Rafael*, *Antônio, Brenda, Camila Salgado* por todo o apoio, solidariedade e carinho e em especial ao *Francis Ribeiro* por toda a ajuda, todo incentivo (mesmo que do coach de fracassos - *feat* Marcelo Rodrigues), todas as risadas, vídeos estúpidos, posts desnecessários. Meu primeiro shot é pra vocês. Sou muito grata por fazer parte desse grupo.

Ao colaboradores do projeto e todos que me ajudaram na realização dos exames, *Dr. Carlos Campos* e *Silvana* (secretária da Hemodinâmica) pela disposição e por me ajudarem na inclusão dos pacientes e coleta de amostras. Ao *Dr. Lu*, da Coronariopatia, pelas sessões de análise dos dados, pelas conversas científicas e pelo café. Agradeço também à *Camila Paixão Jordão*, não só por toda colaboração neste trabalho, mas também pelo apoio e amizade. Agradeço à *Adriana Sarmento*, pela ajuda, dedicação, organização de festas e por estar sempre disposta a ajudar. À *Fernanda Roberta*, da EEFE, agradeço imensamente pela análise das células, e pelo aprendizado.

Ao diretor da Unidade de Reabilitação, *profº Carlos Eduardo Negrão*, por abrir as portas da unidade pra mim e por confiar no meu trabalho.

Às meninas da secretária (e menino) *Sandroca, Fabi, Rô, Moniquinha, Mari e Patrick*, por toda ajuda (inclusive emocional) e por todas as risadas.

Aos amigos que fiz ao longo desses anos e parceiros da unidade: *Ana Sayegh* (me faz uma falta*), Edna*, *Yufuko* (#ficaYuko), *Larissa dos Santos*, *Daniela Agostinho*, *Ana Cláudia*, *Sara Rodrigues*, *Dra. Patrícia Oliveira*, *Verônica*, *Edgar*, *Denise*, *Dr. Marcel Costa*, *Dra. Amanda*, *Dra. Fabi Hodas*, *Rafaela Groehs*, Pedro Senger, Patricia Trevizan, Ligia Antunes-Correa, *Profª Urbana*, *Profª Ivani* (sim, eu considero da Unidade!), Dra. Ana Braga, *Akothirene Dutra*, *Alan Krusler*, *Aida Torquetto*, *Thiago Oliveira*, *Flora*, e *aprimorandos* amores que vem e vão e às vezes ficam.

À *equipe da secretaria da pós-graduação em cardiologia* e comissão científica do InCor, *Neuza Rodrigues*, *Juliana Lattari*, *Luana Guedes*, *Valdecira Ferreira*, *Monica Souto*, *Elaine Lagonegro*, *Fabiana Panham*, pela paciência, ajuda e pelos e-mails de todos os dias, amém!

Ao *"Partisans People"*, todos os que estão e quase todos os que já saíram, por todos os perrengues que passamos juntos ao longo desses anos, todas as risadas, todas as cervejas e paciência que têm comigo enquanto eu deixo vocês de lado e me dedico à tese. Ao *Alemão*, *Cilmara* e *Marcos*, pelo apoio e por me deixarem ficar ausente por vezes pra me dedicar aos estudos.

À *todos os meus amigos* que acompanharam a incrível jornada sem fim, com altos e baixos e sempre tiveram algo a dizer pra me incentivar.

À *Júlia*, minha terapeuta, por ajudar no turbilhonamento todo.

À *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior* (CAPES) pela bolsa de estudo e à *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP) pelo apoio financeiro à pesquisa. À *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* (FMUSP), ao *Instituto do Coração* (InCor) e à *Fundação Zerbini*.

À *Heineken*, à *Jagermeister* e ao *café*, pela existência.

"A única forma de chegar ao impossível é acreditar que é possível."

Lewis Carroll

“Entenda os seus medos, mas jamais deixe que eles sufoquem os seus sonhos.”

Lewis Carrol

“Onde fica a saída?", perguntou Alice ao gato que ria.

”Depende”, respondeu o gato.

”De quê?”, replicou Alice.

”Depende de para onde você quer ir...”

Lewis Carrol

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

1. INTRODUÇÃO 1

1.1. Doença arterial coronariana 1

1.2. Anatomia e fisiologia das artérias coronárias 3

1.3. Endotélio vascular 4

1.4. Disfunção endotelial 7

1.5. Aterosclerose 8

1.6. Marcadores inflamatórios 10

1.7. Diagnóstico 13

1.8. Tratamento 14

1.9. DAC e exercício físico 15

2. OBJETIVOS 18

3. MÉTODOS 19

4. RESULTADOS 38

4.1 Dados Gerais 38

4.2 Características clínicas basais 40

4.3 Avaliação pós intervenção 45

4.3.1 Avaliação bioquímica 45

4.3.2 Biomarcadores inflamatórios 46

4.3.3 Avaliação da Degradação do Óxido nítrico 48

4.3.4 Avaliação da capacidade funcional 50

4.3.5 Avaliação da função vascular endotélio-dependente 54

4.3.6 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular – Pletismografia 58

4.3.7 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca durante a pletismografia de oclusão venosa 61

4.3.8 Reestenose 63

5. DISCUSSÃO 64

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO 73

7. CONCLUSÃO 75

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

apoE	Apolipoproteína E
ATC	Angioplastia
bFGF	Fator de crescimento de fibroblasto básico
Ca	Cálcio
CATE	Cineangiocoronariografia
CO_2	Dióxido de carbono
COx	Ciclooxigenase
CVP	Condutânciua vascular da perna
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
EDCF	Fatores de contração derivdados do endotélio
EDRF	Fatores relaxantes derivados do endotélio
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
EROs	Espécies reativas de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
FMD	Dilatação fluxo mediada (Flow mediated dilation)
GMPc	Guanosina monofosfato cíclica
GS	Grupo sedentário
GT	Grupo Treinamento
GTP	Guanosina trifosfasto
H_2	Hidrogênio
H_2O_2	Peróxido de hidrogênio
HDL	Lipoproteína de alta densidade

HOCl	ácido hipocloroso
HPR	Hiperemia reativa
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IL	Interleucina
IMC	índice de massa corpórea
IQR	intervalo interquartil
K+	Potássio
KI	Iodeto de potássio
LA	Limiar aneróbio
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-ox	Lipoproteína de baixa densidade oxidada
MCP-1	Proteína quimiotática de leucócitos-1
NO	Óxido nítrico
NO_2	Nitrito
NO_3	Nitrato
O_2	Oxigênio
O_3	Ozônio
OH	Radical hidroxila
ONOO	Peroxinitrito
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial sistólica
PAM	Pressão arterial média

PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Ponto de compensação respiratório
PDGF	Fator de crescimento derivado de plaquetas
$PetO_2$	Pressão expirada de oxigênio
PKG	Proteína G quinase
RER	Razão de troca respiratória
ROI	Região de interesse
SOD	Superóxido dismutase
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
VCAM-1	Molécula de adesão de célula vascular
VCO_2	Produção de dióxido de carbono
VE	Ventilação pulmonar
VEGF	Fator vascular de crescimento endotelial
VO_2	Consumo de oxigênio

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
±	mais ou menos
Δ	delta
°	grau
au	unidade arbitrária
bpm	batimentos por minuto
cm	centímetro
dL	Decilitros
Hz	Hertz
kg	Kilograma
L	Litro
m	metro
m^2	metros quadrados
mg	Miligrama
ml	Mililitros
mmHg	milímetro de mercúrio
pg	Picograma
s	Segundos
α	Alfa
β	Beta
μM	Micromolar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Desenho do estudo 20

Figura 2 - Score de Gensini Lesões 21

Figura 3 - Analisador BA-6, análise de fluxo anterógrado 31

Figura 4 - Técnica de pletismografia de oclusão venosa 32

Figura 5 - Técnica não invasiva para medida de pressão arterial 34

Figura 6 - Fluxograma de randomização dos pacientes 40

Figura 7 - Distribuição dos pacientes com relação ao grau de lesão aterosclerótica acumuladas de acordo com o Score de Gensini 43

Figura 8 - Apresentação gráfica de comparação do Score de Gensini 44

Figura 9 - Delta de variação (Δ) das Interleucinas (IL)- 1β, 6, 10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) 47

Figura 10 - Dosagem plasmática de NOx 48

Figura 11 – Delta de variação de nitrito e nitrato 49

Figura 12 – S*hear rate* corrigido área sob a curva (AUC) 56

Figura 13 – Padrão de fluxo laminar (shear rate anterógrado) 57

Figura 14 – Padrão de fluxo (shear rate) retrógrado 58

Figura 15 - Fluxo sanguíneo muscular (FSM) da perna 59

Figura 16 - Condutância vascular da perna 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características basais 41

Tabela 2 – Características clínicas e uso de medicamentos 42

Tabela 3 – Dados angiográficos, angioplastia e score de Gensini 45

Tabela 4 – Dados laboratoriais dos pacientes..... 46

Tabela 5 – Valores de variação de biomarcadores inflamatórios 47

Tabela 6 – Valores de variação de NO_2 e NO_3..... 49

Tabela 7 – Variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas, na condição basal do teste ergoespirométrico, nos momentos pré e pós intervenção 50

Tabela 8 – Consumo de oxigênio no limiar aeróbio..... 52

Tabela 9 – Variáveis da resposta hemodinâmica, ventilatórias e metabólicas durante o teste ergoespirométrico, nos momentos pré e pós intervenção, no pico máximo do esforço 53

Tabela 10 – Dados da função vascular endotélio dependente 55

Tabela 11 – Dados do fluxo sanguíneo muscular..... 59

Tabela 12 – PAS, PAD e PAM e FC basal - Pletsmografia 61

Tabela 13 – PAS, PAD e PAM e FC Hipremia - Pletsmografia..... 62

Tabela 14 – PAS, PAD e PAM e FC Liberação - Pletsmografia 63

Tabela 15 – Sumário dos resultados encontrados no estudo 72

Resumo

Correia KTS. *Efeito do treinamento físico em pacientes submetidos à angioplastia coronariana eletiva*: avaliação dos biomarcadores inflamatórios sanguíneos e fluxo sanguíneo periférico endotélio-dependente [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCVs) são responsáveis por cerca de 17,65 milhões de mortes no mundo, e representam um custo global de aproximadamente U$ 957 bilhões ao ano, e a principal causa de morte é a doença arterial coronariana (DAC). Em mais de 90% dos pacientes com DAC, a isquemia miocárdica é decorrente de causa aterosclerótica, caracterizada por uma formação de placas arteriais, compostas de lipídeos, e inflamação crônica e o bloqueio parcial ou total da artéria pode levar a um infarto agudo do miocárdio (IAM). O tratamento da DAC consiste em 3 abordagens: uso de medicamentos, revascularização que pode ser por meio de angioplastia coronária (ATC), além de modificações no estilo de vida, como abandono do sedentarismo. O exercício físico regular tem se mostrado uma opção não farmacológica relativamente segura e de baixo custo como tratamento adicional para controlar os fatores de risco cardiovascular e prevenir eventos cardiovasculares. A melhora atribuída ao treinamento físico deve-se principalmente à melhora da função endotelial e capacidade funcional. **Objetivos:** Avaliar o efeito do treinamento físico de intensidade moderada sobre o fluxo sanguíneo periférico vascular e muscular, biomarcadores inflamatórios e anti-inflamatórios, atividade do óxido nítrico e dilatação fluxo-

mediada-endotélio-dependente, em pacientes submetidos à angioplastia coronária eletiva, sem disfunção ventricular. **Métodos:** Vinte pacientes com DAC documentada pelo cateterismo submetidos à ATC eletiva foram randomizados em 2 grupos: GS (n=10), grupo sedentário; GT (n=10), grupo treinamento físico. Os pacientes realizaram exercício físico regular de moderada intensidade por 40 minutos, 3 vezes por semana, por um período de 6 meses. Foram avaliados pré e pós-intervenção: perfil lipídico (colesterol total e frações), biomarcadores inflamatórios (Interleucina(IL)-1, IL-6), fator de necrose tumoral (TNF)-α), e anti-inflamatórios (IL-10), dosagem de nitrito e nitrato, capacidade funcional, dilatação fluxo-mediada, bem como, padrão de fluxo de cisalhamento (SR) anterógrado, retrógrado e oscilatório por meio do ultrassom vascular com *Doppler* colorido Também foram realizados pletismografia de oclusão venosa para medida de fluxo sanguíneo muscular periférico (FSM) na perna dominante e condutância vascular (CVP). **Resultados:** Vinte pacientes pré-selecionados, sub-divididos em 2 grupos; GS(n=10) e GT(n=10). A idade média entre o GC e GT foi de 57,20 ± 7,13 vs. 55,80 ± 7,28, p=0,67, respectivamente. O IMC (kg/m²) foi 26,76 ± 3,40 vs 27,97 ± 3,95 p=047; o grau de lesão aterosclerótica, *score de Gensini* foi de 50,25 ± 29,68 vs 55,72 ± 50,01. p=0,36, respectivamente. Não houve diferença significativa entre períodos pré e pós-intervenção e entre os grupos para o perfil lipídico, IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α, NOx, nitrito, nitrato, frequência cardíaca de repouso e capacidade funcional (VO2máx). Apesar da redução do SR anterógrado (63,92 ± 22,48 vs pré 96,86 ± 49,34 p<0,05), foi possível observar uma redução do SR retrógrado (42,13 ± 35,05 vs pré 19,50 ± 12,85 p<0,05). Além disso, o GT apresentou um aumento do FSM basal da perna (2,29 ± 0,59

vs. pré 1,85 ± 0,71) e a CVP (2,56 ± 0,69 vs pré 2,03±0,83) no GT. Adicionalmente, apesar de se observar tendência para aumento da incidência de reestenose no GS (p=0,06) comparado ao GT, não foram diferentes no seguimento clínico de 6 meses pós intervenção. **Conclusão:** Nesse estudo ficou demonstrado que o treinamento físico reduz o fluxo retrógrado, medida importante no processo de desenvolvimento de aterosclerose, bem como, melhorou a vasodilatação muscular periférica no GT, sugerindo uma redução da disfunção endotelial em resposta ao treinamento físico.

Descritores: Doença da artéria coronariana; Angioplastia; Exercício; Reabilitação cardíaca; Ultrassonografia Doppler em cores; Velocidade do fluxo sanguíneo; Pletismografia.

Abstract

Correia KTS. *Effect of physical training in patients undergoing elective coronary angioplasty*: evaluation of inflammatory blood biomarkers and flow-mediated dilation [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Background: Cardiovascular diseases (CVDs) are responsible for about 17.65 million deaths worldwide, representing a global cost approximately $ 957 billion a year, and the leading cause of death is coronary artery disease (CAD). In more than 90% of case with CAD, ischemia is due to atherosclerotic cause, characterized by plaque formation in the arteries mainly lipids, and chronic inflammation resulting on artery partial or total oclusion and leading to acute myocardial infarction (AMI). The treatment of CAD consists of 3 approaches: pharmacological, revascularization by percutaneous intervention and lifestyle changes, such as abandonment of sedentary habits. Exercise training has been shown to be a inexpensive non-pharmacological relatively safe and option for treating CVD risk factors and preventing future CVD events.

The improvement attributed to physical training is mainly due to the improvement of endothelial function and functional capacity. **Aim:** Evaluate the effect of moderate-intensity exercise training on peripheral vascular and muscle blood flow, inflammatory and anti-inflammatory biomarkers, nitric oxide activity, and endothelium-dependent flow-mediated dilation in CAD patients submit to angioplasty, without ventricular dysfunction. **Methods:** Twenty patients with documented CAD submit to elective percutaneous intervention were

randomized into 2 groups: GS (n = 10), sedentary group; GT (n = 10), physical training group. Patients underwent regular moderate-intensity exercise for 40 minutes, 3 times a week, for a period of 6 months. They were assessed pre and post-intervention: lipid profile (total cholesterol and fractions), inflammatory biomarkers (Interleukin (IL) -1, IL-6), tumor necrosis factor (TNF) -α), and anti-inflammatory (IL-10), nitrite and nitrate dosage, functional capacity, flow-mediated dilatation, as well as anterograde, retrograde and oscillatory shear flow pattern by vascular Doppler ultrasound. peripheral muscle blood flow (MBF) in the dominant leg and vascular conductance (VCP). **Results:** Normal distribution was observed between the groups: GS and GT mean age were 57.20y ± 7.13 vs 55.80y ± 7.28 p = 0.67, respectively. BMI (kg / m²) 26.76 ± 3.40 vs 27.97 ± 3.95 p = 047; severity of atherosclerotic lesion calculated by Gensini score were 50.25 ± 29.68 vs 55.72 ± 50.01 p = 0.36, respectively. There was no significant difference between pre and post intervention and between groups for lipid profile, IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α, NOx, nitrite, nitrate, heart rate and functional capacity (VO2max). Despite the reduction in anterograde SR (63.92 ± 22.48 vs before 96.86 ± 49.34 p <0.05), we observed a reduction of retrograde SR (42.13 ± 35.05 vs pre 19.50 ± 12.85 p <0.05). Moreover, GT showed a increase basal MBF (2.29 ± 0.59 vs. pre 1.85 ± 0.71) and a VCP increase (2.56 ± 0.69 vs pre 2.03 ± 0 , 83). In addition, although trend is observed to increase incidence of restenosis (p = 0.06 GS vs GT), no difference were observed in the 6 months follow up after the intervention. **Conclusion:** In this study it was shown that physical training reduces retrograde flow, an important measure in the development of atherosclerosis, as well as improved peripheral muscle vasodilation in the GT, suggesting a

reduction in endothelial dysfunction in response to physical training.

Descriptors: Coronary artery disease; Angioplasty; Exercise; Cardiac rehabilitation; Ultrasonography, Doppler, color; Blood flow velocity; Plethysmography.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença arterial coronariana

As doenças cardiovasculares (DCVs) constituem a principal causa de morte no mundo e são responsáveis por 1 a cada 10 mortes em pessoas com idade entre 30 e 70 anos. Em 2016, as DCVs foram responsáveis por cerca de 17,65 milhões de mortes no mundo, que corresponde a 31% de todas as mortes(1, 2).

Segundo a *World Heart Federation*, o custo global das DCV em 2015, foi de U$ 957 bilhões, sendo esse valor referente à custos diretos à saúde, perda de tempo de trabalho ou incapacidade, e morte prematura. Estima-se que esse custo possa chegar à U$1,044 bilhões em 2030(2).

No Brasil, a mortalidade por DCV representou cerca de 28% do total de mortes em 2015(3, 4) e calcula-se que foram gastos mais de R$ 37 bilhões, em custos diretos como consultas, internações no SUS e tratamento, e em custos relacionados a morbidade e a mortalidade(5, 6). Dentre as DCVs, a doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte, seguido das doenças cerebrovasculares(7).

A DAC é uma doença isquêmica, que atinge os vasos sanguíneos dificultando a passagem do sangue ao coração. Em mais de 90% dos pacientes com DAC, a isquemia miocárdica é decorrente de doença coronariana obstrutiva de causa aterosclerótica(8), onde há a formação de placas nas artérias, levando ao bloqueio parcial ou total do sangue, causando

angina, falta de ar, infarto agudo do miocárdio (IAM) e até mesmo insuficiência cardíaca (IC)(2).

O desenvolvimento e o avanço da aterosclerose estão diretamente associados à presença de dois ou mais fatores de risco. Esses fatores podem ser classificados como fatores modificáveis: consumo de álcool, tabagismo, sedentarismo, dieta rica em gordura saturada e gordura trans, obesidade, stress, dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes ou resistência à insulina; ou fatores não modificáveis: idade, sexo, etnia, hereditariedade(9, 10).

O procedimento mais comum para o tratamento da DAC é a angioplastia coronária para implantação de *stent* nas artérias visando a revascularização do coração, associado ao uso de medicamentos para tratamento dos fatores de risco, como anti-hipertensivos, diuréticos, hipolipemiantes, entre outros(11).

Além do tratamento medicamentoso, alterações no estilo de vida, como a prática de exercícios físicos, tem se mostrado benéficos na redução da progressão da doença(11).

Com isso, o objetivo do presente estudo é avaliar o efeito do exercício físico, nos pacientes que foram submetidos a intervenção percutânea e em tratamento medicamentoso usual, apresentam uma melhora no fluxo sanguíneo periférico e nos biomarcadores inflamatórios, comparados aos pacientes que permanecem somente no tratamento padrão, porém ainda sedentários.

1.2. Anatomia e fisiologia das artérias coronárias

O sistema vascular é formado por artérias e veias, e possuem um modelo estrutural comum: camada adventícia, média e íntima. A espessura das camadas dos vasos varia de acordo com a função extra que cada vaso desempenha, além do transporte de sangue(12).

Nas artérias, as camadas são bem distintas: (i) camada adventícia, mais externa, é constituída por tecido conjuntivo com grande quantidade de fibrócitos, fibras elásticas e colágeno, (ii) camada média, intermediária, que pode variar de acordo com a função em elástica ou contrátil, é composta por células musculares lisas e lâminas elásticas, podendo ter ou não fibras colágenas I e III, e (iii) a camada íntima, que é a camada mais interna, formada por uma camada de células endoteliais e uma lâmina subendotelial, que por sua vez, é formada por uma matriz extracelular, células musculares lisas, fibrócitos e macrófagos(12).

A origem das coronárias se dá na aorta, em coronária direita e esquerda. A coronária direita se ramifica em artéria marginal direita e interventricular posterior. Por sua vez, coronária esquerda dá origem a artéria descendente anterior e artéria circunflexa, de onde irão se originar outros dois ramos: a marginal esquerda e a diagonal(13).

As artérias coronárias são artérias musculares, e possuem camada média mais espessa, lâmina elástica interna bem delimitada, e uma quantidade maior de músculo liso, além de uma rica inervação autonômica, com a capacidade de contrair ou relaxar(12).

O controle do tônus vascular é realizado através de diversos mecanismos, com a finalidade de modular a contração e o relaxamento do músculo liso do vaso. Esses fatores podem ser extrínsecos ao vaso sanguíneo, que são fatores produzidos a distância: regulação neural (sistema nervoso simpático, parassimpático e inervação nitrérgica), regulação hormonal (catecolaminas adrenais, angiotensina II, vasopressina, peptídeo atrial natriurético); ou intrínsecos ao vaso, fatores de ação local: fator miogênico, fatores metabólicos (tensão de O_2 e CO_2, concentração extracelular de K^+, osmolaridade local, adenosina e nucleotídeos de adenina), fatores de ação parácrina (síntese e liberação de histamina, serotonina e bradicinina), temperatura e endotélio vascular (síntese e liberação de substâncias vasoativas)(12, 14).

1.3. Endotélio vascular

O endotélio vascular é constituído de uma monocamada celular que exerce uma barreira entre o sangue e tecidos, e permite a permeabilidade vascular de nutrientes e hormônios(15).

Antes considerado apenas um envoltório, o endotélio passou a ser reconhecido como um órgão endócrino, que exerce atividades metabólicas, imunológicas, e é fisiologicamente capaz de detectar e transduzir sinais presentes no vaso, manter o fluxo sanguíneo, modular a coagulação

sanguínea, crescimento e proliferação vascular e regular o tônus vascular(15-17)

As células endoteliais tem a capacidade de promover a vasodilatação e a vasoconstrição(18). A vasoconstrição no endotélio se dá através da síntese e liberação de fatores de contração derivados do endotélio (EDCF), fatores ativadores da agregação plaquetária, como: prostanóides (prostaciclina (ou prostaglandina) e tromboxano), angiotensina II, endotelina-1e espécies reativas de oxigênio(19, 20).

A vasodilatação ocorre devido a síntese e liberação de substâncias como: fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRF): óxido nítrico (NO), prostaciclina, peróxido de hidrogênio (H_2O_2), metabólitos do ácido aracdônico e fatores hiperpolarizantes derivados do endotélio(19, 20).

A produção de substâncias vasodilatadoras pelo endotélio, é estimulada por histamina, acetilcolina, ácido aracdônico, noradrenalina, adenosina difosfato, fator vascular de crescimento endotelial (VEGF), trombina, serotonina, bradicinina, arginina vasopressina(19).

O óxido nítrico é um potente vasodilatador liberado pelo endotélio vascular, sintetizado a partir da L-arginina(21) através da ação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS)(21, 22).

Fisiologicamente, alguns fatores solúveis, como acetilcolina, ativam receptores de membrana das células endoteliais e promove a abertura dos canais de cálcio (Ca^+) no endotélio, que leva a liberação de Ca^+ e calmodulina, ativando a eNOS, que converte a L-arginina em L-citrulina e NO(23).

O NO se difunde no músculo liso e ativa a enzima guanilato ciclase, que em sua forma ativa catalisa a guanosina trifosfato (GTP), resultando na

formação de guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que por sua vez, ativa a proteína G quinase (PKG) levando à diminuição do Ca^+ livre no músculo e promovendo a vasodilatação(22).

O NO também é liberado em resposta ao estresse de cisalhamento (*shear stress*), que ocorre devido ao atrito e pressão exercidos pelas células circulantes sobre a parede endotelial(24). O aumento da tensão na parede do vaso estimula a abertura dos canais de Ca^+, aumentando a concentração de Ca^+ intracelular, ativando expressão da eNOS(25).

Além de promover o relaxamento do músculo liso, prevenindo a vasoconstrição exacerbada, o NO inibe: (i) a agregação de plaquetas, (ii) a síntese e expressão de citocinas inflamatórias e moléculas de adesão, (iii) a adesão e penetração de macrófagos, e (iiii) a liberação e ação da endotelina(26, 27).

Existem alguns fatores que causam uma supra regulação (*upregulation)* na liberação de NO pelo endotélio, como: aumento agudo ou crônico do *shear stress*, temperatura, hormônios sexuais, insulina, angiotensina, VEGF, HDL lipoproteína de alta densidade (HDL), exercício físico, entre outros(25, 28-30).

A liberação de NO também pode sofrer uma desregulação (*downregulation*) através do fluxo sanguíneo perturbado, elevação da pressão arterial(31), influência/exposição a radicais livres derivados do oxigênio, ingestão de sal, envelhecimento, uso de cigarro, exposição crônica à poluição, hipercolesterolemia, obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica, entre outros mecanismos(32, 33).

1.4. Disfunção endotelial

Quando há um desbalanço entre fatores vasodilatadores e vasoconstritores, ocorre a disfunção endotelial(34), que é caracterizada pela diminuição da biodisponibilidade de NO; aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular; formação de fendas (*gaps*), que permitem, principalmente, a permeabilidade de lipoproteínas; aumento da vasoconstrição; aumento do estresse oxidativo (aumento da produção de espécies reativas de oxigênio - EROs); aumento das moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e de célula vascular-1 (VCAM-1), e-selectina; aumento de quimiocinas: proteínas quimiotática de leucócitos-1 (MCP-1); e aumento da agregação plaquetária. Esses fatores contribuem para um aumento da inflamação vascular, levando a formação de placas, início e progressão da aterosclerose(35).

O aumento da disfunção endotelial está associado ao aumento do estresse oxidativo , através de um desequilíbrio entre a atividade de enzimas como a NADPH oxidase, enzima oxidante que tem como função doar elétrons produzindo EROs(36), e superóxido dismutase (SOD), que desempenha um papel de defesa antioxidante do endotélio (converte o O_2- em peróxido de hidrogênio, que depois é convertido em H_20 pela ação de catalases e peroxidases)(37).Esse desequilíbrio leva a uma diminuição da produção e também, a uma inativação de NO, e aumento da produção de EROs(38, 39).

As EROs incluem: ânion superóxido (O_2-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl), radical hidroxila (OH), peroxinitrito (ONOO-). São produzidas através da ação das enzimas NADPH oxidase, xantina oxidase, ciclooxigenases (COX), glicose oxidase, eNOS desacoplada,

lipoxigenase e do transporte mitocondrial de elétrons; além de possuir capacidade de oxidação(40, 41).

Fisiologicamente, as eROS auxiliam o processo de fagocitose, crescimento celular, vias de sinalização celular e protegem a célula através do equilíbrio redox. Porém, o excesso da produção de EROs, principalmente de O_2-, se liga ao NO e gera ONOO-, causando uma diminuição da biodisponibilidade de NO; leva a um aumento da atividade da NADPH oxidase(42, 43), peroxidação de diversas moléculas(39), como a lipoproteína de baixa densidade (LDL)(44) e agressão às proteínas, enzimas carboidratos e DNA(43).

Quando há uma agressão ao endotélio, ocorre um aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de lipoproteínas na camada subendotelial, principalmente a LDL(45, 46).

1.5. Aterosclerose

A doença aterosclerótica coronariana ocorre de forma sistêmica em vasos condutores e distribuidores, sendo mais suscetível o acometimento em ramificações principais da aorta e ao longo de curvaturas ou bifurcações dos vasos sanguíneos(47, 48), locais onde há estresse de cisalhamento (*shear stress*) oscilatório sobre a camada íntima da parede arterial, em resposta a diversos estímulos nocivos(48).

De forma geral, este processo se inicia com a agressão ao endotélio vascular, levando a formação de placas. por meio da presença de inflamação,

acúmulo de lipídios, morte celular e fibrose, desencadeia a formação de placas de cálcio na parede arterial(49-51).

A LDL é modificada por EROs, transforma-se em LDL oxidada (LDL-ox), e estimula produção de citocinas pelo endotélio vascular e por células musculares lisas, MCP-1 e fator estimulador de colônias de macrófagos 1 (M-SCF1)(52), responsáveis pela expressão de moléculas de adesão, quimiotaxia, adesão celular e migração dos leucócitos(53).

A LDL-ox também induz o aumento da expressão de moléculas de adesão, como selectinas, ICAM-1 e VCAM-1, aumentando a adesão de leucócitos e células pró-inflamatórias(54).

Os leucócitos, principalmente monócitos, penetram a camada subendotelial, se diferenciam em macrófagos, através da ação da MCP-1(55), e expressam receptores *scavengers*, dentre eles: MSR1, CD36, LOX-1. Esses receptores se ligam a LDL-ox e a produtos da LDL-ox (ex. fosfolípides oxidados), ativando os macrófagos para a captação da LDL-ox, dando origem às células espumosas, que contém no seu interior colesterol livre e esterificado(56-59).

A LDL-ox causa a diminuição de NO através do aumento da expressão de NADPH oxidase, que gera o aumento da produção de eROS, e também através da inibição da atividade de eNOS, levando a vasoconstrição(60).

Sequencialmente, ocorre a migração e proliferação de células musculares lisas, através do aumento da expressão de fatores de crescimento, incluindo o Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e Fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF), que leva a um espessamento da placa aterosclerótica e formação do núcleo necrótico(53, 60).

O aumento das EROs nas células musculares lisas pela LDL-ox promove a apoptose celular, contribuindo para a instabilidade e ruptura da placa aterosclerótica(61).

Os macrófagos têm participação ativa na lesão aterosclerótica e na progressão da inflamação. A elevação do número de macrófagos e neutrófilos provoca um aumento de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)-α, Interleucinas (IL)1, 6, 12, 18, EROs e metaloproteases, estimulando a resposta inflamatória e atraindo mais leucócitos para o local da lesão, exacerbando o dano no vaso sanguíneo, favorecendo o crescimento da placa aterosclerótica, podendo ou não, desencadear a formação do trombo e também participam da desestabilização e ruptura da placa aterosclerótica(51, 60, 62).

1.6. Marcadores inflamatórios

A IL-1β é uma citocina pró-inflamatória, mediadora da inflamação aguda e crônica, secretada por macrófagos, monócitos e células endoteliais(63). Essa citocina atua em células musculares lisas e em células endoteliais(64) e promove o aumento da expressão de moléculas de adesão e síntese de MCP-1, induz a atividade pró-coagulante, além de estimular a produção de outros mediadores inflamatórios de fase aguda(65, 66), impulsionando a via de sinalização da IL-6(67).

Em camundongos com ausência (*knockout*) de IL-1β, foi verificado que a gravidade da lesão aterosclerótica diminuía em 30%, em comparação àqueles camundongos *knockout* para apolipoproteína E (apoE), ligante do receptor de LDL que favorece oxidação, ambos recebendo dieta normal(68).

A IL-6, citocina atuante na resposta imunológica inata e adaptativa, é sintetizada por células endoteliais, monócitos, fibroblastos e estimulada por outras citocinas, como o TNF-α e IL-1. É um importante marcador inflamatório vascular e sistêmico, encontra-se em níveis baixos em condições fisiológicas, exceto na menopausa, andropausa, presença de infecção, trauma e risco de infarto agudo do miocárdio(69-72). Dentre as funções da IL-6 podemos destacar a quimiotaxia e mitogênese para células musculares lisas, estimulação da produção da proteína C-reativa, induz liberação de plaquetas, infra-regulação na síntese de NO e também estimulação da expressão de outras citocinas, como o IL-1 e TNF-α(73). Indivíduos com nível elevado de IL-6 apresentam maior risco de eventos cardiovasculares quando comparado a indivíduos com níveis séricos normais(74, 75).

O estudo CANTOS mostrou que o tratamento anti-inflamatório com um anticorpo monoclonal totalmente humano, que age através do bloqueio da atividade da IL-1β, reduziu a IL-6 no plasma de paciente com histórico de infarto agudo do miocárdio(67).

O TNF-α é secretado por macrófagos, linfócitos e monócitos e uma de suas funções vasculares é reduzir a biodisponibilidade de NO, impedindo a vasodilatação endotélio-dependente, provavelmente por diminuir a meia-vida da eNOS e aumento da produção de EROs, modulando a síntese do NO(76).

Além disso, o TNF-α estimula a expressão de moléculas de adesão e MCP-1, promove a ativação de macrófagos e aumenta a expressão de receptor de LDL-ox(77), fatores que levam a piora da disfunção endotelial. Adicionalmente, o TNF-α estimula a agregação plaquetária(78) e quimiotaxia para leucócitos(79, 80).

As dosagens séricas de citocinas pró-inflamatórias, são estudadas como potenciais marcadores de doenças cardiovasculares, e um aumento significativo dessas citocinas estão associadas com alto risco de mortalidade em pacientes com DAC e IAM(81-86).

Por outro lado, o aumento de macrófagos faz com que ocorra um aumento da síntese de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, que tem uma função antitrombótica(87),inibe a atividade de citocinas pró inflamatórias, a ativação de macrófagos e a síntese de metaloproteinases(88), que são fatores importantes no desenvolvimento da aterosclerose. Em camundongos, foi possível verificar que a IL-10 desempenha papel na prevenção do desenvolvimento da placa aterosclerótica. Sua inibição, mostrou uma ativação na formação de trombose coronária e agravamento do quadro aterosclerótico(87).

1.7. Diagnóstico

O diagnóstico da DAC envolve(11, 89):

(a) avaliação dos sinais e sintomas: manifestações clínicas (náusea, falta de ar, angina instável, dor, pressão ou desconforto no peito); fatores de risco associados, como dislipidemia, diabetes, hipertensão, tabagismo, história prévia de IAM ou revascularização; e fatores de estilo de vida, como sedentarismo e alimentação; histórico familiar de doença cardiovascular;

(b) avaliação bioquímica laboratorial para dosagem do perfil lipídico (colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicérides), teste de tolerância à glicose, ureia, proteína c reativa;

(c) eletrocardiograma (alterações de repolarização e bloqueio de ramos);

(d) ecocardiografia, para avaliar a função da bomba cardíaca e avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo,

(e) teste ergométrico (capacidade funcional, hemodinâmica e clínica)

(f) cintilografia, ressonância cardíaca - para avaliação da perfusão miocárdica

(g) cineangiocoronariografia (CATE), avaliação de provável obstrução das artérias coronárias;

e confirmado a existência de lesão,

(g) avaliação do risco de evento.

1.8. Tratamento

O tratamento da DAC visa diminuir os sintomas, melhorar a qualidade de vida, prevenir o risco de infarto agudo do miocárdio e reduzir o risco de morte.

Associa-se o tratamento medicamentoso à mudanças no estilo de vida e, quando necessário, intervenção percutânea ou cirúrgica(89).

O tratamento medicamentoso inclui antiagregante plaquetária, hipolipemiantes, betabloqueadores, nitratos, bloqueadores do sistema renina-angiotensina, antagonistas dos canais de cálcio, que visam a melhora da pressão arterial, níveis de colesterol e angina(11, 90).

Mudanças no estilo de vida são fundamentais para diminuir o risco de eventos cardiovascular e aumentar a sobrevida dos pacientes com DAC, sobretudo a redução do stress, depressão e ansiedade; alimentação saudável com aumento do consumo de vegetais, frutas e fibras, diminuição da ingestão de sal, açúcar, carne vermelha, gordura trans e álcool; redução do peso em pacientes obesos ou com sobrepeso; controle do tabagismo; reabilitação cardiovascular(89-91); e prática de exercício físico, que é um método acessível e de baixo custo(91).

O tratamento invasivo inclui intervenção coronária percutânea, também conhecida como angioplastia (ATC) e cirurgia de revascularização miocárdica direta, revascularização transmiocárdica a laser, terapia gênica e celular e a indicação é tomada de acordo com o grau de obstrução das coronárias, número de artérias acometidas e fração de ejeção reduzida(11, 89).

A ATC coronária é um procedimento invasivo não cirúrgico feito através de um cateter afim de implantar um *stent* na artéria, desobstruir a coronária e

restabelecer o fluxo sanguíneo. Estudos mostram que a intervenção percutânea causa danos às células endoteliais, o que promove a reestenose intra-*stent*(92, 93). Migração e proliferação de células endoteliais podem causar o reparo no dano(92).

1.9. DAC e exercício físico

O exercício físico tem se mostrado uma opção não farmacológica, relativamente segura e de baixo custo, para tratar e prevenir fatores de risco das DCVs, diminuindo a morbimortalidade(91, 94).

Na população em geral, o exercício físico promove uma melhora da qualidade de vida(95), diminui o stress, ansiedade(96), depressão(97); diminuição da gordura visceral(98), perda de peso(99), melhora de pressão arterial(100), aumento do HDL e transferência de lípides(101), aumenta a condutância vascular(102).

Nas DVCs, o exercício físico se mostrou eficaz na melhora da resposta miogênica das artérias e diminuição de edema periférico(103); melhora a regeneração do músculo esquelético(104); redução da atividade nervosa simpática muscular, que está associada a maior taxa de mortalidade nesses pacientes(105-108); melhora a capacidade funcional(104, 108, 109); aumento da biodisponibilidade de NO(110), melhora do fluxo sanguíneo e condutância vascular(108, 109); modulação do sistema renina angiotensina(107, 111), redução dos níveis plasmático de colesterol(112, 113).

Em pacientes com DAC, evidências mostram que o exercício físico possui efeitos benéficos sobre a morbimortalidade(114-116)e estão atribuídos, principalmente à melhora da função endotelial(117, 118), melhora da capacidade funcional (aumento do VO_2pico)(119-121), redução do LDL-c(122), melhora do fluxo sanguíneo muscular periférico(123). Além de promover uma melhora na qualidade de vida e redução da taxa de internação(124).

Diretrizes internacionais recomendam atividade regular de 3 a 5 vezes por semana, com duração de 30 a 60 minutos por dia(94, 125).

Exercício regular moderado por 6 meses mostrou redução de biomarcadores do estresse oxidativo em pacientes em DAC(126).

A prática do exercício físico regular por 2 anos comparado à intervenção percutânea mostrou aumento do consumo de oxigênio e redução de biomarcadores inflamatórios(127).

Um estudo randomizado em pacientes com DAC mostrou que, após 8 semanas de exercício, a dilatação fluxo mediada melhorou proporcionalmente à melhora da capacidade de exercício, mesmo sem alteração no estresse oxidativo e inflamação(128).

Na DAC, o exercício físico crônico e persistente, utilizado como terapia não farmacológica, também está associado à redução da progressão das lesões ateroscleróticas(129, 130), assim como redução da reestenose(131), redução do diâmetro residual da estenose(132), além de promovera arteriogênese(133).

Portanto, embora diversos estudos tenham comprovado a redução sistêmica do estresse oxidativo e da inflamação como resultado do treinamento físico aeróbio, não está claro, o efeito combinado do treinamento físico aeróbio

às respostas do estresse oxidativo, fluxo sanguíneo arterial (mediado pelo endotélio), vasodilatadora muscular periférica e benefícios na modulação dos biomarcadores inflamatórios em pacientes com DAC, após serem submetidos ao tratamento hemodinâmico de desobstrução da lesão aterosclerótica de forma eletiva, por meio de angioplastia coronariana e posicionamento de prótese endovascular arterial.

A hipótese desse estudo é que o treinamento físico aeróbio de intensidade moderada reduz o estresse oxidativo, melhora a função vascular, tanto no vaso quanto para a musculatura periférica, com relação direta sobre a redução dos marcadores inflamatórios sanguíneos em pacientes com DAC estável, após tratamento intervencionista por meio de angioplastia coronariana eletiva.

2. OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

2.1. Primários:

Avaliar o efeito do treinamento físico aeróbio sobre:

- a resposta vascular endotélio-dependente, provocada pela hiperemia reativa da circulação arterial no membro inferior (perna direita) e pela vasodilatação muscular periférica;
- a resposta quantitativa da expressão de substâncias pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNFα) e anti-inflamatória (IL-10).

2.2. Secundários:

Relacionar a dosagem dos biomarcadores inflamatórios com a resposta vascular endotélio-dependente, os níveis plasmáticos de colesterol total e frações, glicose de jejum, ureia e creatinina e com o estresse oxidativo.

3. MÉTODOS

Foram pré selecionados 43 pacientes com doença arterial coronariana estável (angina estável ou isquemia silenciosa), com indicação para angioplastia coronária de caráter eletivo, para implante de um ou mais *stents* convencionais (não farmacológico), provenientes do Serviço de Hemodinâmica e das Unidades Ambulatoriais do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP).

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- Doença arterial coronariana;
- Indicação para implante de *stent* cardíaco em pelo menos 1 artéria;
- Sedentários;
- Ambos os sexos;
- Idade entre 40 e 60 anos;
- Sem histórico prévio de evento isquêmico agudo nos últimos seis meses;

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Doença cardíaca hipertensiva;
- Diabete mellitus insulino dependente;
- Obesidade (índice de massa corporal – IMC ≥ 35kg/m^2);
- Tabagismo ativo;
- Infarto do miocárdio com mínimo de 6 meses;

- Presença de angina instável;
- Disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção ≤ 50%).

Os pacientes foram subdivididos em 2 grupos, de forma aleatória:

1) Grupo 1 - Sedentário (GS);

2) Grupo 2 - Treinamento físico (GT).

Após seleção e randomização dos pacientes, aproximadamente 15 dias após a angioplastia, os pacientes foram encaminhados à Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Incor para realizar as avaliações iniciais e receber indicação do protocolo de treinamento físico.

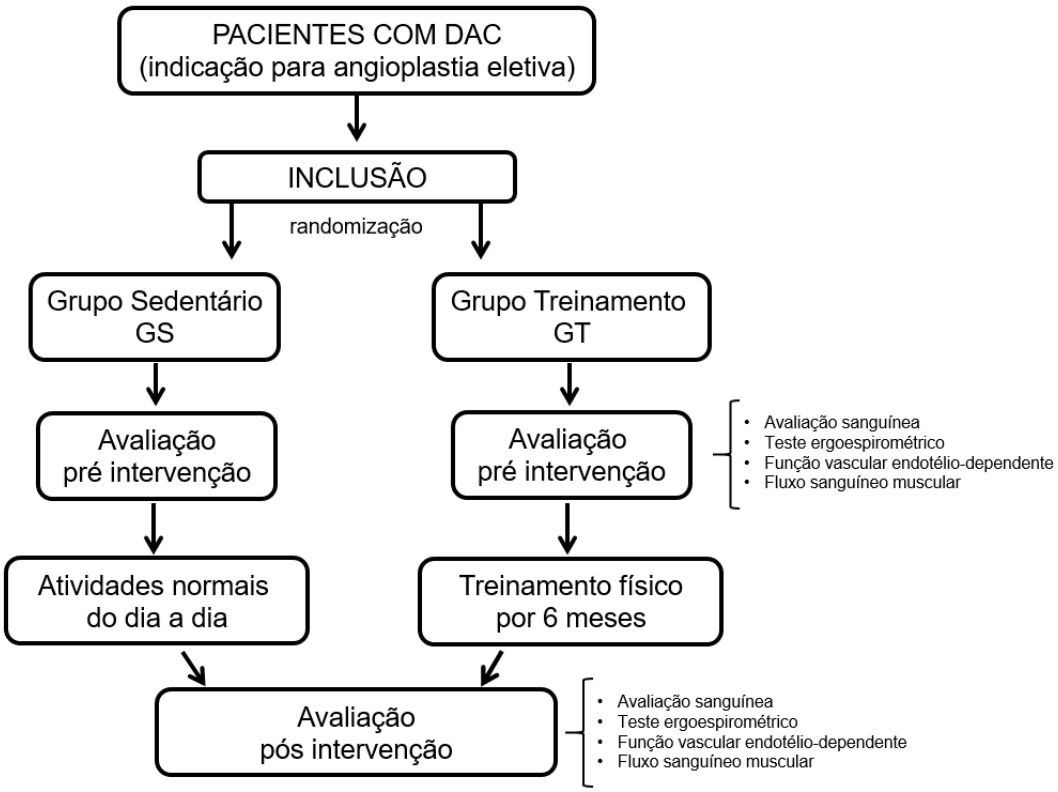
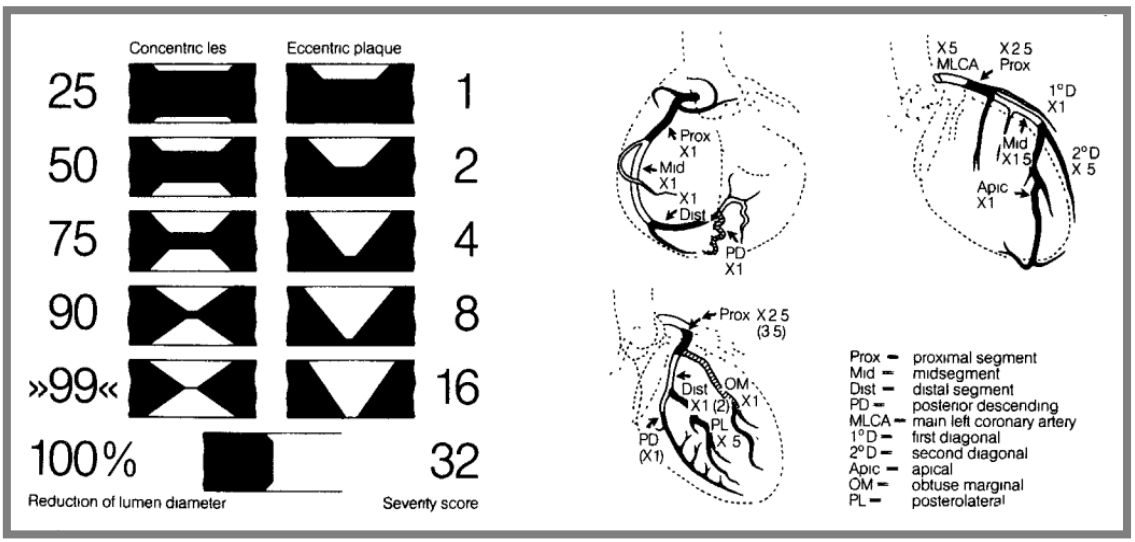


Figura 1 - Desenho do estudo

3.1 Avaliação das lesões ateroscleróticas - Score de Gensini

O Score de Gensini é uma pontuação angiográfica e foi realizado a partir da análise da cineangiocoronariografia (CATE) para mensurar o grau de carga aterosclerótica das lesões e caracterizar a DAC nos pacientes.

Essa pontuação considera a localização da lesão e o grau em porcentagem de estenose. É gerada uma pontuação e dependendo da importância funcional da área que se encontra, aplica-se um fator multiplicador (figura 2)(134).



FONTE: Gensini G, 1983

Figura 2 - Score de Gensini Lesões concêntricas e excêntricas, mostrando o grau de obstrução da artéria em porcentagem e sua respectiva pontuação. Na figura ao lado estão representados os principais segmentos vasculares e o respectivo fator multiplicador, dependendo da significância da área fornecida pelo segmento

3.2 Avaliação da capacidade funcional - Teste cardiopulmonar

Os pacientes foram submetidos a um teste cardiopulmonar em esforço (Sensor Medics – Vmax Analyzer Assembly, Encore 29, SE), em esteira. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através do eletrocardiógrafo (Micromed - Cardio PC 13) com doze variações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada em repouso e ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi aferida, em repouso, no pico do esforço e no período de recuperação, sempre pelo mesmo avaliador.

Foi seguido o protocolo de Balke, com velocidade média de 3,4mph, que equivale a aproximadamente 5,4 km/h, em rampa com incremento linear de carga.

A avaliação da capacidade funcional máxima foi determinada pelo consumo de oxigênio pico (VO_{2pico}), avaliado na intensidade máxima de exercício. A eficiência ventilatória foi avaliada por meio do VE/VCO_2 *slope* calculado por regressão linear das variáveis de ventilação pulmonar (VE) e equivalentes respiratórios de gás carbônico (VCO_2) do início ao pico do exercício, considerando a média dos valores obtidos a cada 10 segundos.

O limiar anaeróbio determinado no minuto em que o indivíduo apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de O_2 (VE/VO_2) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$), antes que estes parâmetros aumentassem de forma não linear, ou próximo à razão de troca respiratória (RER).

O ponto de compensação respiratória (PCR) foi determinado no minuto em que o indivíduo apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de CO_2 (VE/VCO_2), antes que este parâmetro iniciasse um aumento progressivo, e o valor máximo de pressão parcial de CO_2 no final da expiração ($PetCO_2$), antes de iniciar uma queda progressiva desta resposta.

O teste cardiopulmonar foi considerado máximo quando o indivíduo atingia pelo menos 1 dos parâmetros seguintes: RER > 1,0; cansaço subjetivo; limiares ventilatórios; platô de VO_2.

3.3 Avaliação sanguínea

A coleta de sangue foi realizada por punção venosa, após 8h em jejum para dosagem bioquímica do perfil lipídico (triglicérides, colesterol total e frações [lipoproteína de alta densidade (HDL), lipoproteína de baixa densidade (LDL)], nitrito, nitrato, citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF-α) e citocina anti-inflamatória (IL-10). Também foi realizado a dosagem de ureia e creatinina dos pacientes para verificar possível alteração da função renal.

O sangue foi coletado no ambulatório do Incor e a avaliação bioquímica foi analisada no Laboratório de Análises Clínicas do Incor, para rotina.

Para as demais análises sanguíneas, o sangue foi centrifugado na Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício e o soro e o plasma foram armazenados em microtubos, no freezer -80°C para posterior análise, após a coleta de todos os pacientes do protocolo, no momento pré e pós, para que pudesse ser analisado com o mesmo lote de kit dos reagentes.

3.3.1 Perfil inflamatório

A análise das citocinas foi realizada no Laboratório de Medicina Laboratorial (LIM 03) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O ensaio foi realizado pela tecnologia xMAP (Multiple Analyte Profiling) da Luminex®, um método multiplex que possibilita quantificar várias citocinas ao mesmo tempo, em uma pequena quantidade de plasma.

O princípio da tecnologia xMAP é similar ao ELISA sanduíche, porém utiliza microesferas coloridas fluorescentes (*beads*) que se ligam, de forma covalente, aos anticorpos de captura. Os anticorpos de captura são colocados diretamente contra o biomarcador desejado. Após uma série de lavagens, para remoção de proteínas não ligadas, anticorpos de detecção são adicionados para criar o complexo sanduíche, e posteriormente adição do conjugado estreptavidina-ficoeritrina.

As amostras de plasmas foram coletadas em tubo contendo anticoagulante EDTA e foram centrifugadas a 1000g a 4ºC por 15 minutos, separado o plasma e congelado a -80ºC. Para realização do ensaio, as amostras foram descongeladas e centrifugadas à 1000g, em temperatura ambiente por 10 minutos.

Para dosagem das citocinas foi utilizado o kit Milliplex Human Th17 Magnetic Bead Panel/ 96-Well Plate Assay (EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, USA)

Para reconstituição do padrão, diluição seriada para curva padrão, diluição de microesferas, amostras, anticorpos, estreptavidina-ficoeritrina,

solução de lavagem e seguimos as instruções da bula dos kits, de acordo com o fabricante.

Foram pipetadas microesferas coloridas revestidas com anticorpos de captura contra as citocinas de interesse em uma placa com 96 poços. A seguir, foram pipetadas as amostras dos pacientes, controles e curva padrão e branco e incubadas em agitador de placas (IKA MTS 2/4 digital). Após lavagens, o anticorpo de detecção foi adicionado à placa, que passou por novo período de incubação. As lavagens foram realizadas em uma lavadora magnética (Bio-plex PRO II Wash Station) e as microesferas permanecem retidas na placa pela ação de um imã. Foi adicionada, posteriormente, a estreptavidina-ficoeritrina, que emitirá sinal fluorescente quando excitado pelos LEDs do equipamento de leitura, e incubada por um breve período. Após a lavagem para remoção dos reagentes não aderidos, foi adicionada aos poços uma solução tampão para serem analisadas no equipamento leitor de microesferas Magpix Milliplex (Luminex Corp, Austin, TX), onde 2 LEDS, um verde com comprimento de ondas de 525nm identifica as citocinas, e um LED vermelho (635nm) identifica a microesfera, e uma câmera CCD captura essas imagens e envia para o software Xponent 4.2 (Luminex Corp, Austin, TX) e posterior análise dos dados é realizada pelo software Milliplex Analyst 5.1 (EMD Millipore).

As concentrações das amostras desconhecidas são estimadas a partir da curva padrão, utilizando com concentração conhecida e fornecida na bula dos kits utilizados. Os níveis das citocinas são expressos em pg/mL de acordo com a curva padrão obtida na mesma placa.

Os limites de detecção das citocinas de interesse do estudo, analisados pela metodologia xMAP da Luminex® foram: IL-10 0,35-5000pg/mL, IL-1β 1-

20000pg/mL, IL-6 1-10000pg/mL, TNF-α 2,5-1000pg/mL. Para os ensaios realizados, a curva foi ajustada para o método cúbico que mostrou melhores resultados, possibilitando ampliar a detecção de valores tanto abaixo quanto acima da curva padrão.

3.3.2 Óxido nítrico

Devido a sua meia vida plasmática de 4 a 6 segundos, o óxido nítrico apresenta uma difícil detecção direta, sendo a determinação de seus metabólitos nitrito (NO_2) + nitrato (NO_3) = NOx plasmático, utilizadas como marcadores para a produção de radicais de óxido nítrico(135-137).

O análise de NO foi realizada pela técnica de quimioluminescência, no laboratório de Biologia Vascular do Instituto do Coração do HCFMUSP, através do equipamento Nitric Oxide Analyzer 280i NOA (Sievers Instruments, Boulder, CO, EUA), que é um detector de óxido nítrico de alta sensibilidade, cuja detecção está baseada na reação de quimioluminescência em fase gasosa entre óxido nítrico e ozônio.

$$NO + O_3 \rightarrow NO_2^* + O_2$$

$$NO_2^* \rightarrow NO_2 + h\nu$$

NO_2^* = radical livre $h\nu$ = luz

A emissão do radical dióxido de nitrogênio ocorre na região vermelha e próximo a infravermelha do espectro, e é detectada por um tubo fotomultiplicador vermelho-sensível termoeletronicamente resfriado.

A sensibilidade do equipamento para medidas da fase gasosa do NO é menor que uma parte por bilhão por volume. A sensibilidade para medidas do NO e dos produtos de sua reação em amostras líquidas é aproximadamente 1 micromol (uM)

Em solução, o NO reage com oxigênio molecular formando o nitrito (NO_2^-), e com a oxihemoglobina e ânion superóxido (O_2^-), formando o nitrato (NO_3^-). O NO também reage com tióis formando compostos S-nitroso, com aminas formando nitrosaminas, e com metais formando complexos metal-nitrosilas. Na fase gasosa, o NO reage com altas concentrações de oxigênio formando o dióxido de nitrogênio.

As concentrações de nitrito e nitrato foram analisadas em amostras de sangue, coletadas em tubo heparinizado. As amostras foram centrifugadas a 3000rpm a 4ºC por 15 minutos e o plasma foi separado e armazenado em freezer -80ºC.

Para a análise, o plasma foi desproteinizado utilizando a técnica de precipitação com etanol gelado (mantido sob temperatura de 0°C por cerca de 12 horas) e para cada 0,5ml de plasma foi utilizado 1,0ml de etanol, e homogeneizado no vórtex.

Após 30 minutos em cuba de gelo, a amostra foi centrifugada a 14.000rpm por 5 minutos e separado o sobrenadante para análise.

Para a curva padrão foram necessárias 10 concentrações de nitrato ou nitrito, de 0,05 µM até 20 µM (0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 15.0 e 20.0 µM). Foi injetado um volume de 20 µL de cada concentração em duplicata. O volume injetado das amostras é o mesmo volume que o padrão. Pode haver a necessidade de alterar o volume ou diluir a amostra, dependendo da

concentração e pico apresentado. Na dosagem de nitrato e nitrito, prepara-se uma nova curva e através dessa curva é calculado as concentrações das amostras.

Dosagem de nitrito (NO_2^-) - O NO reage com oxigênio dissolvido para formar NO_2^-. Na ausência de oxihemoglobina ou ânion superóxido, o nitrito será o maior produto da oxidação do NO. Para medir o NO_2^-, utiliza-se um agente redutor (1% wt/vol de NaI ou KI em ácido acético) para converter NO_2^- em NO.

$$I^- + NO_2^- + 2H^+ \qquad NO + \tfrac{1}{2} I_2 + H_2O$$

Aproximadamente 5 ml são preparados do agente redutor e este volume é suficiente para medir de 20 a 40 amostras dependendo do volume de cada amostra injetada.

Curva padrão: solução mãe de 100 mM de NO_2^- com concentrações partindo de 0.05 µM a 20.0 µM.

Dosagem de nitrato (NO_3^-) - O NO reage com a oxihemoglobina e ânion superóxido para formar NO_3^-. Para medir o NO_3^-, é usado o cloreto de vanádio III em ácido clorídrico para converter NO_3^- em NO.

$$2NO_3^- = 3V^+{}_3 + 2H_2O \qquad 2NO + 3VO_2^+ + 4H^+$$

3.4 Avaliação da função vascular endotélio-dependente por Doppler

A função endotélio-dependente mediada pela liberação do fluxo de hiperemia reativa e, consequente aumento na liberação de NO, avaliou o grau de dilatação ou alterações no diâmetro da artéria femoral superficial durante a hiperemia reativa produzida por oclusão do fluxo sanguíneo para o membro inferior dominante.

Os exames foram realizados pela manhã, sempre no mesmo laboratório, com luz baixa. Os pacientes foram submetidos a uma ultrassonografia vascular de artéria femoral com Doppler pulsátil e contínuo, sob condições de repouso, em decúbito dorsal, na perna esquerda, com o membro levemente elevado e apoiado em uma almofada, com 15cm de altura.

As imagens superficiais da artéria femoral e os padrões de *shear rate* foram obtidos através do modo duplex por um equipamento de ultrassonografia (Vivid E9, General Eletric, Horten, Noruega) equipado com uma sonda linear de 13MHz. A resolução de contraste, profundidade e ganho foram ajustados para otimizar as imagens longitudinais da interface lúmen / parede arterial. Os espectros de velocidade sanguínea corrigidos pelo diâmetro da artéria e pelo ângulo de insonação (60°) foram registrados simultaneamente pelo modo de onda pulsátil em frequências lineares de 13 e 6,0 MHz, respectivamente.

A localização da sonda foi marcada na pele e não houve alteração na posição da sonda durante o exame. O volume da amostra foi localizado no centro da artéria e depois ajustado para cobrir a largura do vaso. Um manguito pneumático de inflação / deflação rápida, de tamanho apropriado (E20 Rapid Cuff Inflator, DE Hokanson) foi colocado ao redor da perna esquerda,

aproximadamente 15cm abaixo do ligamento inguinal, para induzir estímulo isquêmico e o registro do fluxo da artéria femoral superficial esquerda foi realizado no terço proximal da coxa, a pelo menos 3cm distal da bifurcação e acima do manguito de oclusão.

O diâmetro basal e as formas de onda da velocidade do sangue foram registradas continuamente por 60 segundos. A hiperemia reativa foi avaliada imediatamente após o alívio de 5 minutos de isquemia total, a qual foi induzida por compressão externa da perna usando manguito inflável a 250 mmHg. Após esse período, o manguito foi rapidamente esvaziado e as formas de onda do diâmetro e da velocidade do sangue foram registradas continuamente por um período de 3 minutos. As alterações nos diâmetros da artéria em relação à linha de base foram expressas como porcentagens.

Os dados foram gravados em disco óptico, transformados em vídeo e analisados *off-line* por meio de um programa de software customizado (Analisador BA-6, Medical Imaging Applications, LLC - Coralville, Iowa, Estados Unidos) para detecção automatizada de bordas e rastreamento de paredes (região de interesse, ROI) foi usado para todas as medições de diâmetro do vaso e velocidade de fluxo sanguíneo. O diâmetro da artéria e os padrões de fluxo foram calculados pela média segundo a segundo. A mudança no diâmetro foi calculada como: diâmetro do pico - diâmetro basal; e o cálculo da FMD (%): (alteração no diâmetro / diâmetro basal) × 100.

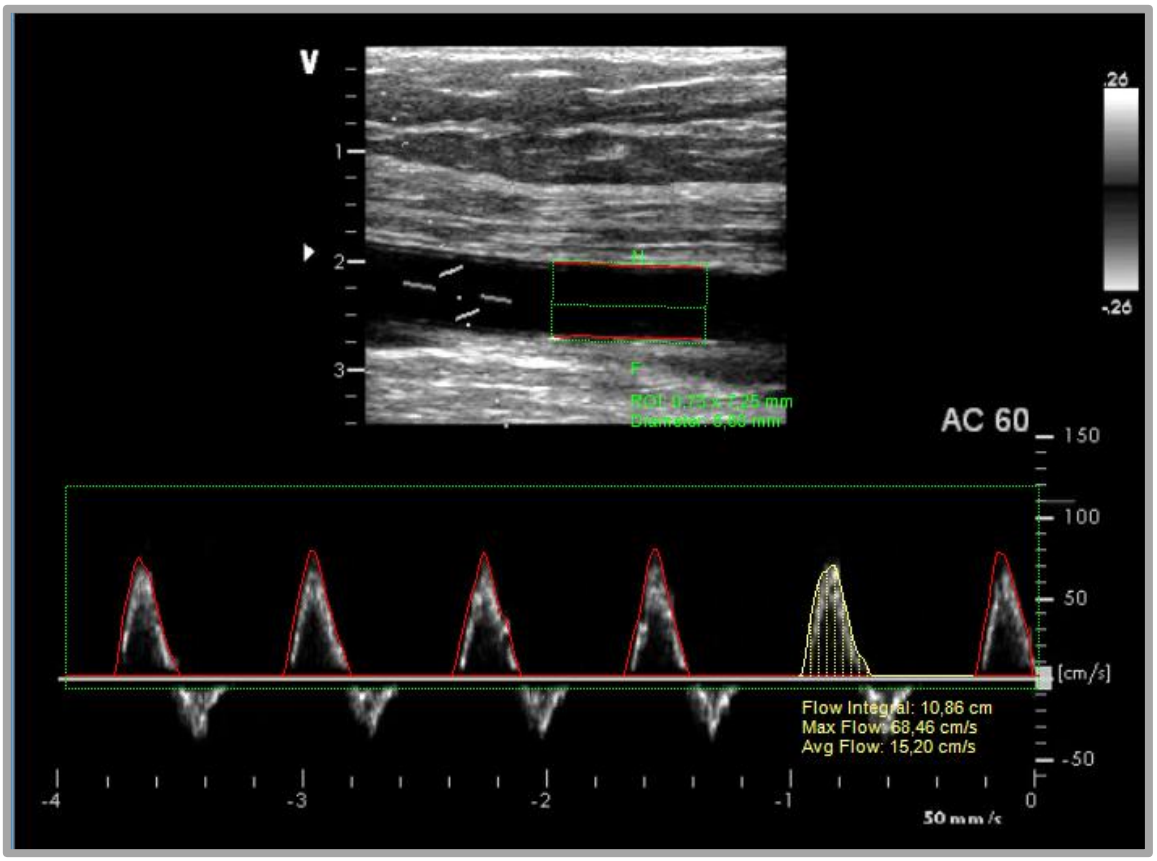


Figura 3 - Analisador BA-6, análise de fluxo anterógrado

O tempo até o diâmetro pico (*time to peak* diâmetro), em segundos, foi calculado do ponto de deflação do manguito até o diâmetro máximo pós-deflação. Foi realizada a solução de modelagem alométrica, onde o *shear rate* foi calculado como quatro vezes a razão entre a velocidade média do sangue (Vmean; em cm / s) e o diâmetro da artéria (cm) [ie, SR = 4 × (Vmean /diâmetro)]. Para os cálculos de *shear rate* anterógrado e retrógrado, foram utilizadas velocidades sanguíneas médias anterógradas e retrógradas, respectivamente. Além disso, o índice de *shear rate* oscilatório, uma variável que estima a magnitude da oscilação no leito vascular, foi calculada como (cisalhamento retrógrado / [cisalhamento anterógrado + cisalhamento

retrógrado]). Os valores do *shear rate* oscilatório variam de 0 a 0,5, com 0 correspondendo a cisalhamento unidirecional ao longo do ciclo cardíaco e 0,5 representando oscilação pura com cisalhamento médio tempo igual a 0. O *shear rate* oscilatório é expresso em unidades arbitrárias (au).

3.5 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular – Pletismografia

A resposta vasodilatadora endotélio-dependente na circulação periférica foi avaliada pela técnica de pletismografia de oclusão venosa adaptado para perna, que avalia a função endotelial indiretamente, através da reatividade vascular.

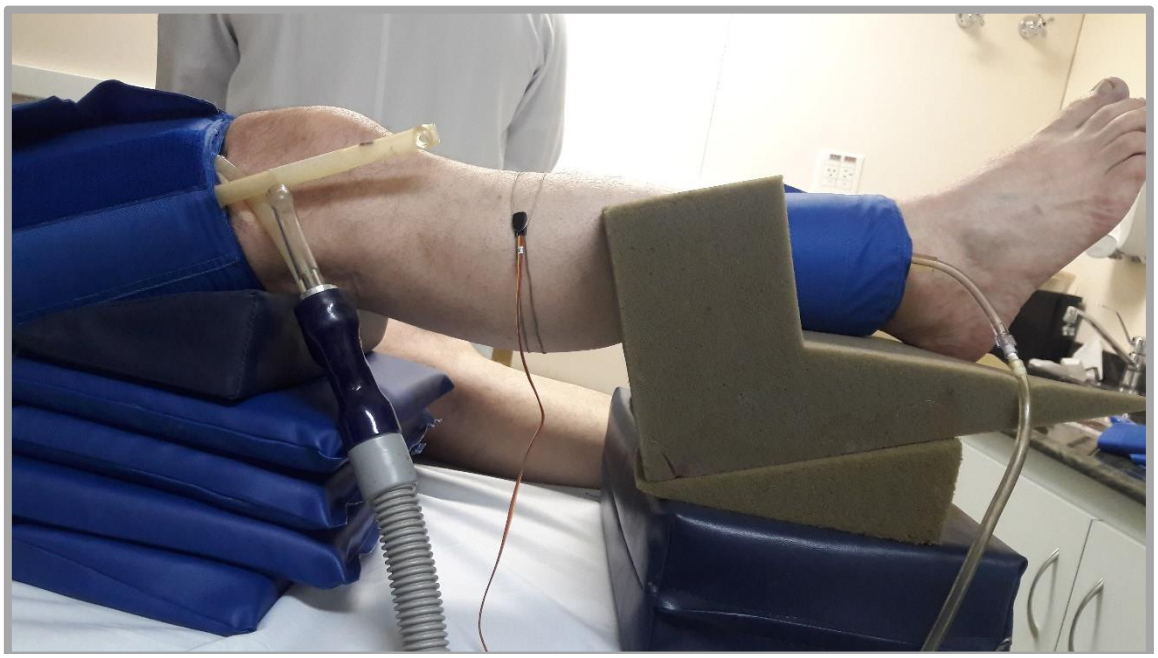


Figura 4 - Técnica de pletismografia de oclusão venosa

O paciente foi posicionado em decúbito dorsal com a perna elevada acima do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Um silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão foi colocado em volta da perna e conectado ao pletismógrafo (Hokanson AI6 Automated Strain Gauge Plethysmography System). Manguitos de esfigmomanômetro foram colocados em volta do tornozelo e em volta da coxa. O manguito do tornozelo foi insuflado a uma pressão supra-arterial (200 mmHg) um minuto antes de se iniciar as medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito da coxa foi insuflado a uma pressão supra-venosa (60 mmHg) por um período de 10 segundos. O aumento da tensão no silástico reflete o aumento de volume do tornozelo (mL/min/100mL) e, consequentemente, a medida da vasodilatação. O sinal da onda de fluxo sanguíneo muscular (FSM) foi registrado em tempo real para um sistema computadorizado. A coleta foi realizada por 10 minutos em que o paciente permanecia em repouso. A cada minuto o aparelho realizava 3 medidas de FSM e a média dessas 3 medidas foi utilizada como o valor do FSM/minuto. A condutância vascular na perna (CVP) foi calculada pela razão entre o FSM e a pressão arterial média (PAM) e o resultado, multiplicado por 100 e expresso em unidades.

3.6 Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial (PA) foi avaliada pelo método não invasivo, batimento a batimento por meio do monitor digital de pressão - Finometer

(FMS Company, Amsterdam, Holanda). Um manguito de tamanho adequado foi colocado em torno do dedo médio da mão esquerda (figura 5) e o sinal das ondas de PA foi arquivado simultaneamente no próprio equipamento Finometer e em um computador com sistema de aquisição de sinais biológicos (WINDAQ), para posterior fornecimento e análise das PA sistólica, diastólica e média.

Figura 5 - Técnica não invasiva para medida de pressão arterial batimento a batimento

3.7 Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) foi obtida através do registro eletrocardiográfico. Foram colocados cinco eletrodos no tórax do indivíduo, na posição bipolar, para registro da derivação MC5. Após este sinal ser pré-

amplificado, ele foi convertido de analógico para digital (General Purpose Amplifier / Stemtech, Inc., GPA-4, modelo 2) e em seguida analisado em um programa de computador WINDAQ, numa frequência de 500 Hz

3.8 Protocolo de treinamento físico

Após realizadas as avaliações iniciais, os pacientes do grupo GT foram submetidos a 6 meses de treinamento físico aeróbio supervisionado, com uma frequência de 3 sessões semanais e duração de 70 minutos cada sessão, que consistiu em:

- 5 minutos de aquecimento com exercícios de alongamento muscular e flexibilidade;
- 40 minutos de exercício aeróbio em esteira rolante, com uma intensidade entre o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR), que foi aferida pela frequência cardíaca;
- 20 minutos de exercício resistido com intensidade leve a moderada com 3 séries de 10 a 12 repetições;
- 5 minutos de relaxamento.

A intensidade do treinamento foi baseada na frequência cardíaca (FC) entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória determinados em teste cardiopulmonar.

Os pacientes do grupo GS não tiveram indicação para realização de exercício físico e permaneceram praticando as atividades diárias durante os 6 meses.

3.9 Análise Estatística

O cálculo amostral foi determinado de acordo com o encontrado na literatura, para a variação da melhora de fluxo sanguíneo muscular periférico e do consumo de oxigênio alcançados após um período de treinamento físico com uma expectativa de 20% de melhora. Com base nesses resultados, foram obtidos um número de 15 pacientes em cada grupo(105). Para o cálculo amostral desse estudo foi utilizada a interface *OpenEpi,* desenvolvido para estatísticas epidemiológicas(138). Foi adotado um poder de 90% e um intervalo de confiança de 95%. Para o cálculo do tamanho da amostra foram consideradas as médias e desvio padrão do fluxo sanguíneo da perna de pacientes com DAC.

Os dados serão apresentados como média ± erro padrão da média ou mediana ± IQR (25% - 75%; IQR= interquartile range).

A análise estatística foi realizada utilizando o software IBM SPSS® Statistics versão 23 para *Windows* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Para testar a distribuição e normalidade das amostras, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk.

Para os deltas de medidas paramétricas foi utilizado o Teste-T de Student, e Mann-Whitney para as medidas não paramétricas.

O teste de Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para variáveis qualitativas: sexo, medicamentos, características clínicas e reestenose.

A análise de variância de dois fatores (ANOVA) para medidas repetidas foi utilizada para testar as possíveis diferenças entre os pacientes dos grupos GS e GT nos momentos pré e pós o período de intervenção. Em caso de diferença significativa, foi realizada a comparação de *Post-hoc* de Bonferroni. Foi aceito como diferença significativa $p \leq 0,05$.

3.10 Comissão de ética

O presente projeto foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, e aprovado sobre o registro: SDC: 3444/10/033 – CAPPesq: 0612/10.

Os aspectos éticos foram preservados de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996, Declaração de Helsinque, Ministério da Saúde e do Comitê de Ética do HCFMUSP.

Após informados verbalmente de todos os procedimentos, riscos, benefícios e objetivos do protocolo a que seriam submetidos, todos os pacientes assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) (ANEXO A).

4. RESULTADOS

4.1 Dados Gerais

Foram incluídos no estudo 43 pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva, com angina estável ou isquemia silenciosa, sem histórico de evento isquêmico agudo prévio, nos 6 meses que antecederam a inclusão do paciente, sem prática regular de atividade física (sedentários), passíveis de tratamento intervencionista (angioplastia coronariana) de forma eletiva.

Os pacientes foram incluídos no protocolo logo após a internação para realização da intervenção percutânea para implante de 1 ou mais *stents* cardíacos para desobstrução das coronárias. Todos os pacientes apresentavam 1, 2 ou 3 lesões concêntricas ou excêntricas, > 70%, avaliadas através da cineangiocoronariografia (CATE).

Os indivíduos foram divididos de forma aleatória em dois grupos: Grupo Sedentário (GS, n = 21) e Grupo Treinamento físico (GT, n = 22).

No grupo sedentário (GS), 10 pacientes finalizaram o protocolo. Foram excluídos 11 pacientes: 4 pacientes tiveram mudanças de tratamento no momento pré-intervenção (revascularização miocárdica), 6 pacientes desistiram de participar do protocolo e 1 paciente faleceu devido à doença isquêmica, antes de finalizar os exames no momento pré-intervenção.

No grupo treinamento físico (GT),10 pacientes finalizaram o protocolo. Foram excluídos 12 pacientes: 8 pacientes desistiram de participar do

protocolo, durante o período de treinamento físico e não realizaram a as avaliações pós intervenção. Foram apontados os seguintes motivos: falta de tempo e dificuldades para o deslocamento até o hospital para realizar as sessões de treinamento físico 3 vezes por semana. Além disso, 4 pacientes também foram excluídos: 2 pacientes não realizaram a angioplastia como programado pela equipe clínica devido a dificuldades técnicas encontradas pela equipe de Hemodinâmica, sendo um paciente encaminhado para revascularização do miocárdio e outro para tratamento clínico. Os outros 2 pacientes apresentaram histórico de abuso de drogas e foram também excluídos (Figura 6).

Portanto, 20 pacientes finalizaram o protocolo: GS = 10 e GT = 10. Desses somente 1 paciente do GT não realizou a coleta de sangue para dosagem dos biomarcadores inflamatórios. Os demais pacientes completaram todos os exames na situação pré e pós intervenção.

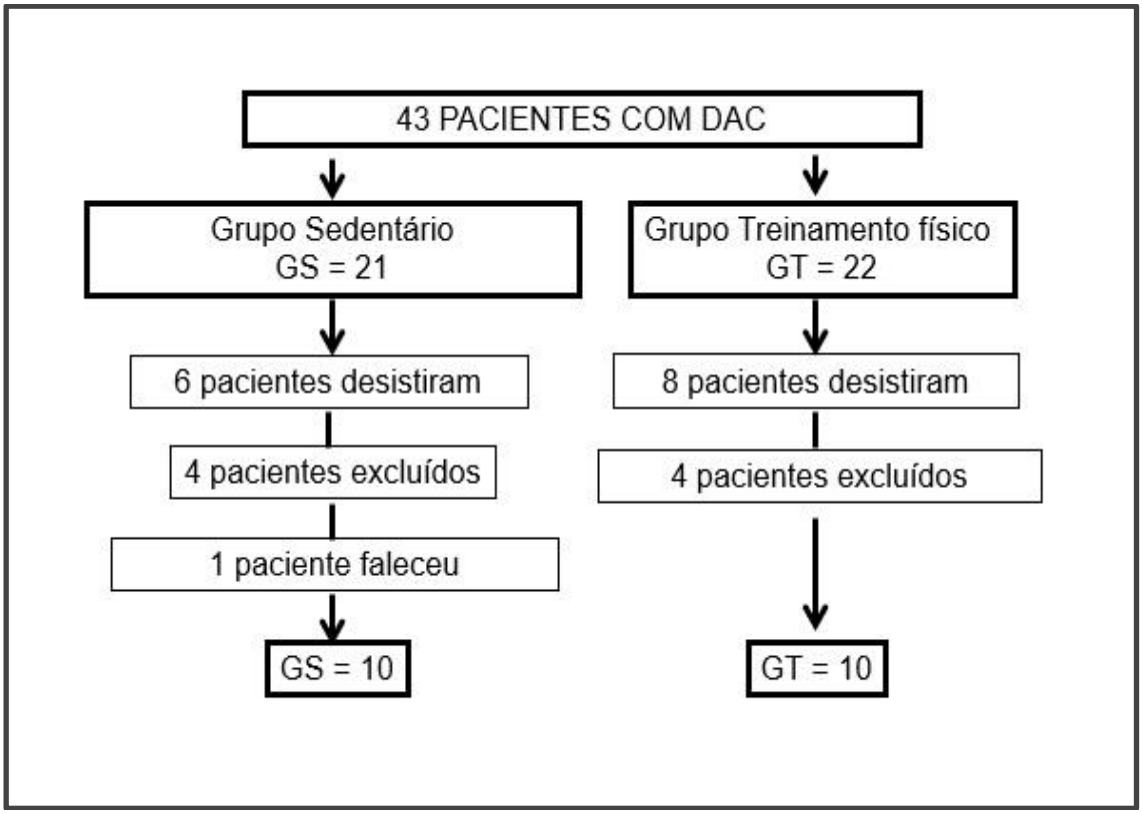


Figura 6 - Fluxograma de randomização dos pacientes no grupos sedentário (GS) e treinamento físico (GT)

4.2 Características clínicas basais

As características físicas,pressão arterial e consumo de oxigênio na condição basal estão apresentadas na tabela 1.

Os pacientes apresentaram uma distribuição normal entre os grupos e não houve diferença significativa para as características físicas, tais como: idade, gênero, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), bem como, pressão arterial; sistólica e diastólica, frequência cardíaca em repouso e consumo de oxigênio de pico.

Tabela 1 – Características basais

	GS (n=10)	GT (n=10)	p
Características basais			
Idade (anos)	57,20 ± 7,13	55,80 ± 7,28	0,67
Gênero (F/M)	2 / 8	1 / 9	0,53
Peso (kg)	72,42 ± 5,70	76,36 ± 11,08	0,33
Altura (m)	1,65 ± 0,09	1,65 ± 0,07	0,96
IMC (kg/m²)	26,76 ± 3,40	27,97 ± 3,95	0,47
PAS (mmHg)	136,50 ± 12,39	135,25 ± 17,16	0,84
PAD (mmHg)	76,14 ± 6,42	72,80 ± 7,86	0,30
FC (bpm)	62,501 ± 6,71	65,57 ± 8,96	0,41
VO_2pico (ml/kg/min)	27,47 ± 4,50	25,15 ± 6,44	0,36

Os dados foram expressos em média ± desvio padrão. F: feminino; M: masculino; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca; VO_2pico: consumo máximo de oxigênio.

Não se observou diferença para os fatores de risco cardiovascular associados à DAC, cito: hipertensão arterial, diabetes mellitus não insulino dependente (DM tipo 2, grau 1), dislipidemia, IAM, história pregressa de tabagismo (tabela 2).

Quando se avaliou o uso contínuo de medicamentos, verificou-se que não houve diferença entre os grupos GS e GT (tabela 2).

Tabela 2 – Características clínicas e uso de medicamentos

	GS (n=10)	GT (n=10)	p
Fatores de risco cardiovascular			
Hipertensão arterial	9 (90%)	8 (80%)	1,00
Dislipidemia	9 (90%)	9 (90%)	1,00
Diabetes mellitus	3 (30%)	5 (50%)	0,36
IAM prévio	6 (60%)	5 (50%)	0,65
Ex-tabagismo	5 (50%)	4 (40%)	0,65
Medicamentos			
Betabloqueador	8 (80%)	8 (80%)	1,00
Inibidor da ECA	5 (50%)	6 (60%)	0,45
Bloqueador dos canais de Ca+	4 (40%)	0 (0,0%)	0,08
ARA	5 (50%)	3 (30%)	0,36
Diuréticos	5 (50%)	2 (20%)	0,16
Hipolipemiantes	10 (100%)	9 (90%)	0,30
Antidiabético	4 (40%)	3 (30%)	0,64
Antiagregante plaquetário	10 (100%)	10 (100%)	0,30
Vasodilatador (outros)	4 (40%)	3 (30%)	0,64

Os dados foram expresso em valor absoluto e porcentagem (%). IAM, infarto agudo do miocárdio; ECA, enzima conversora da angiotensina; Ca, cálcio; ARA, antagonista do receptor da angiotensina.

Foram verificados o grau e gravidade das lesões ateroscleróticas, detectadas por meio do CATE. O exame foi executado e avaliado pela equipe de Hemodinâmica do Incor e em seguida foi reavaliado por um segundo observador, afim de quantificar o grau e a gravidade da lesão aterosclerótica, abordando todas as artérias, através do score de Gensini, onde foram

consideras para a medida o grau de obstrução (de 0 a 100%) e estrutura da lesão (concêntrica ou excêntrica)(134). Na figura 7, está demonstrado gráfico de dispersão do score de Gensini, caracterizando a doença aterosclerótica em ambos os grupos. O grupo treinado apresentou uma tendência à um maior de grau de doença, no entanto, não houve significância estatística entre os grupos. (figuras 7 e 8, tabela 3).

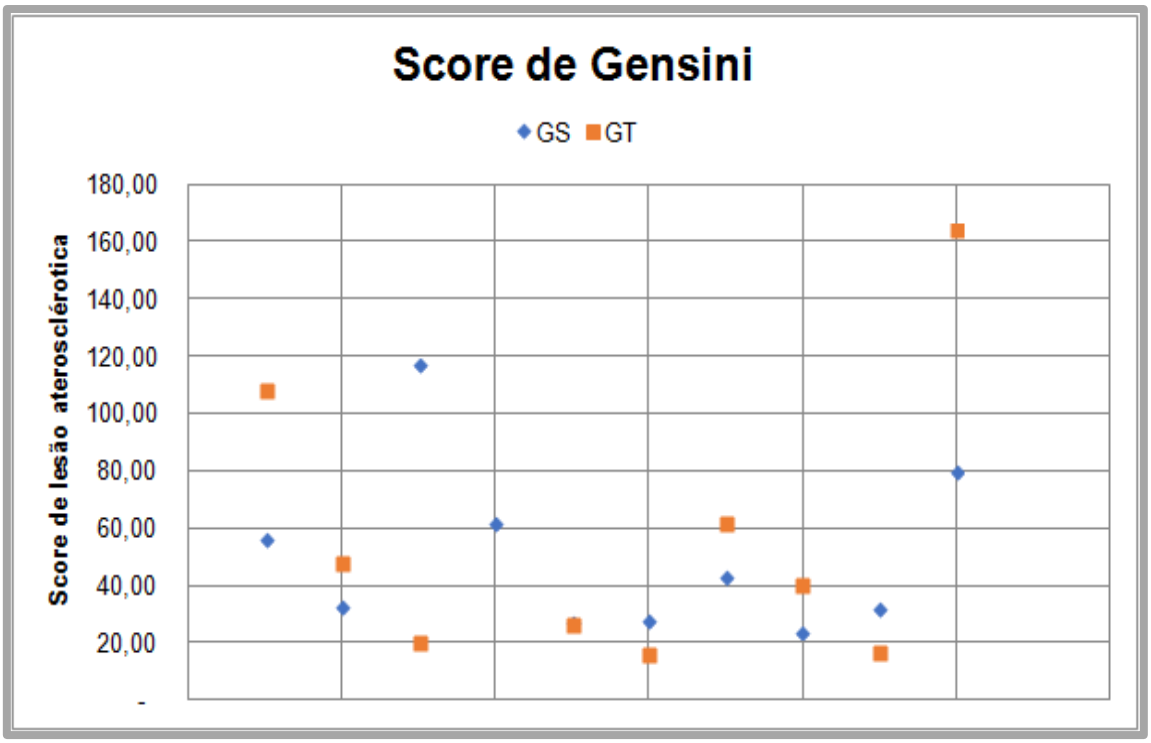


Figura 7 - Distribuição dos pacientes com relação ao grau de lesão aterosclerótica acumuladas de acordo com o Score de Gensini

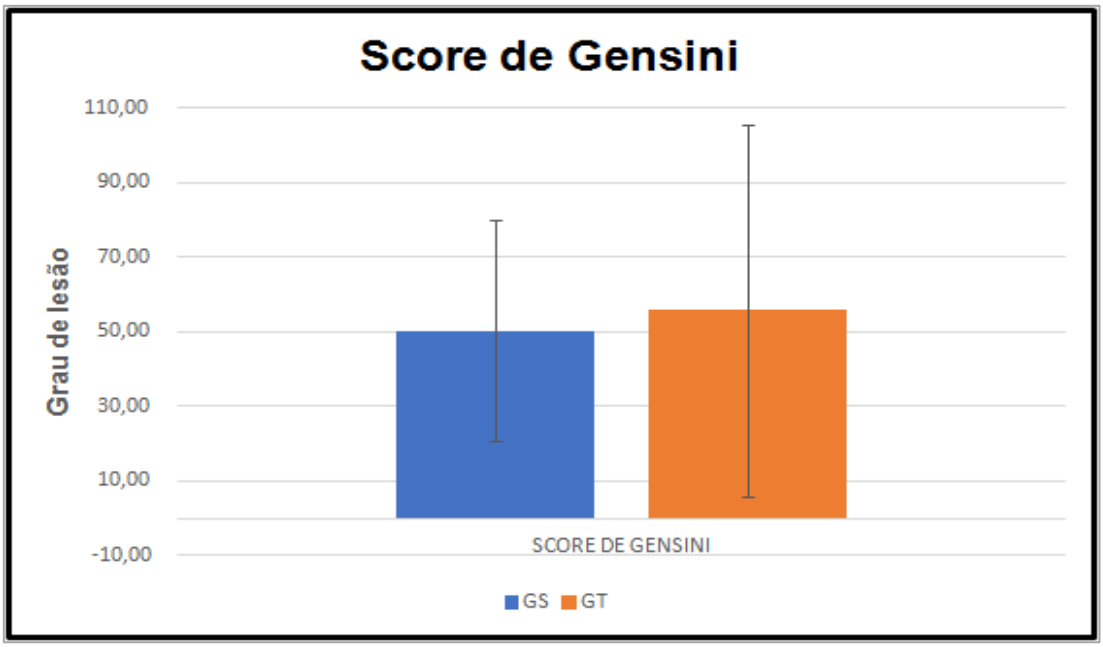


Figura 8 - Apresentação gráfica de comparação do Score de Gensini no momento

Não houve diferença significativa entre os pacientes alocados no GS e GT para a quantidade de lesões ateroscleróticas superiores a 70%, bem como, ao grau de aterosclerose determinada pelo Score de Gensini (tabela 3). Ficou demonstrado que o acometimento de doença aterosclerótica era semelhante entre os grupos. Adicionalmente, demonstramos que o número de lesões tratadas com angioplastia coronária (ATC) foram semelhantes entre os grupos (tabela 3).

Tabela 3 – Dados angiográficos, angioplastia e score de Gensini

	GS (n=10)	GT (n=10)	p
Dados angiográficos			
Lesão uniarterial	1 (10%)	1 (10%)	1,00
Lesão biarterial	4 (40%)	3 (30%)	0,63
Lesão triarterial	5 (50%)	6 (60%)	0,68
Angioplastia			
Lesões tratadas	1,4 ± 0,52	1,5 ± 0,53	1,00
Stent farmacológico	2 (20%)	6 (60%)	0,07
Score de Gensini	50,25 ± 29,68	55,72 ± 50,01	0,36

Os dados foram expressos em valor absoluto e porcentagem; e média ± desvio padrão.

4.3 Avaliação pós intervenção

4.3.1 Avaliação bioquímica

Na tabela 4 estão apresentados os dados laboratoriais de ambos os grupos para dosagem de triglicérides, colesterol total, HDL e LDL-C, glicose de jejum, ureia e creatinina, no momento pré e pós intervenção.

Não se observou diferença para colesterol total, HDL, LDL-C, glicose em jejum e ureia. Para creatinina, o GT pós intervenção, apresentou elevação discreta comparado ao período pré intervenção, no entanto, os valores se mantiveram dentro da faixa da normalidade (tabela 4).

Tabela 4 – Dados laboratoriais dos pacientes no momento pré e pós intervenção

	GS (n=10)		GT (n=10)	
CT (mg/dL)	**Pré**	160,30 ± 35,60	**Pré**	153,50 ± 26,30
	Pós	168,40 ± 40,23	**Pós**	162,75 ± 38,68
HDL (mg/dL)	**Pré**	38,50 ± 7,30	**Pré**	42,40 ± 8,60
	Pós	49,00 ± 21,15	**Pós**	43,88 ± 12,54
LDL-C (mg/dL)	**Pré**	88,10 ± 33,30	**Pré**	83,70 ± 27,00
	Pós	91,80 ± 21,22	**Pós**	87,63 ± 33,40
TG (mg/dL)	**Pré**	167,60 ± 81,50	**Pré**	147,80 ± 81,80
	Pós	137,30 ± 33,35	**Pós**	156,00 ± 82,40
Glicose (mg/dL)	**Pré**	123,60 ± 50,80	**Pré**	93,80 ± 13,30
	Pós	128,80 ± 33,35	**Pós**	111,38 ± 13,16
Ureia	**Pré**	35,75 ± 6,20	**Pré**	37,25 ± 9,41
	Pós	37,90 ± 7,47	**Pós**	33,50 ± 7,82
Creatinina	**Pré**	0,99 ± 0,12	**Pré**	0,97 ± 0,21
	Pós	1,10 ± 0,14	**Pós**	1,09 ± 0,21*

Dados expressos em média ± desvio padrão. CT, colesterol total; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; TG, triglicérides. * $p<0,05$ vs. GT pré.

4.3.2 Biomarcadores inflamatórios

Para as medidas de interleucinas-1β, 6, 10 e TNF-α, não ~foram verificadas diferenças entre os grupos para o delta de variação (Δ), entre os momentos pré e pós intervenção (figura 9, tabela 5).

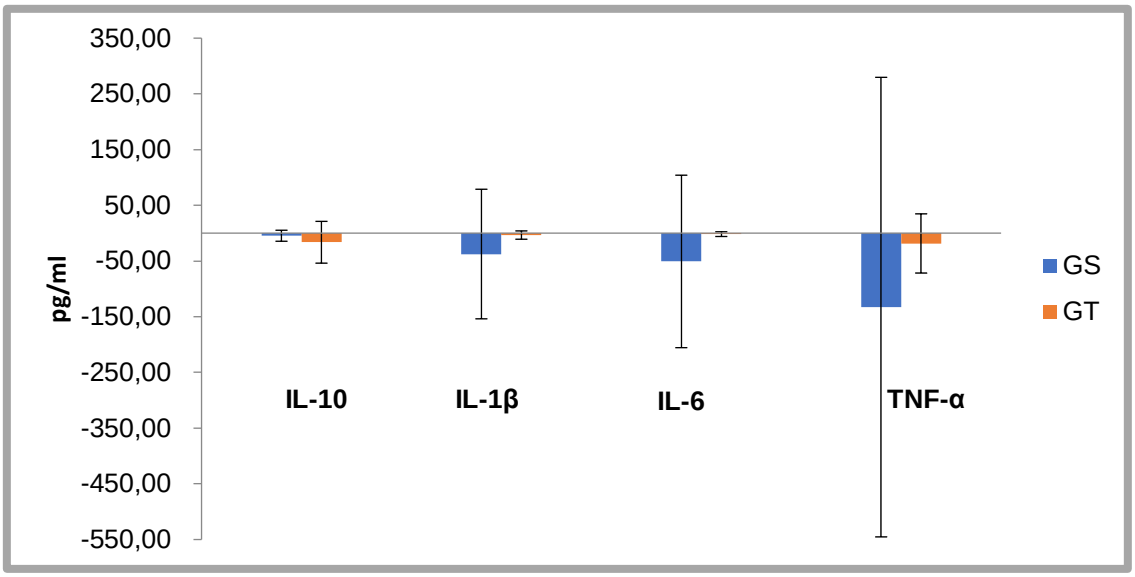


Figura 9 - Delta de variação (Δ) das Interleucinas (IL)- 1β, 6, 10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)

Tabela 5 – Valores de variação de biomarcadores inflamatórios (IL-1β, IL-6, IL-10, TNF-α

	GS(n=9) (Δ)	GT (n=10) (Δ)	p
Biomarcadores inflamatórios			
IL-1β (pg/ml)	0,02 (-4,26 - 0,67)	-0,3 (-4,70 - -0,04)	0,38
IL-6 (pg/ml)	-0,42 (-6,19 - 0,86)	-0,44 (-1,97 - 0,21)	0,34
IL-10 (pg/ml)	0,22 (-15,00 - 2,02)	-0,70 (-28,00 - 0,08)	0,39
TNF-α (pg/ml)	-0,70 (-25,62 - 10,93)	0,01 (-23,13 - 3,20)	0,40

Valores expressos em delta de variação (Δ). Os dados estão apresentados mediana ± IQR (25% - 75%; IQR= interquartile range). IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral; GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento

4.3.3 Avaliação da Degradação do Óxido nítrico

Para a dosagem plasmática de NOx (NO_2 + NO_3) (figura 10) e também para o delta de variação (Δ) das dosagens isoladas de NO_2 e NO_3, não houve diferença entre os grupos, entre os momentos pré e pós intervenção (tabela 6, figura 11), apesar de ter sido observado uma maior variação de NO_3, apresentada pelo grupo GT.

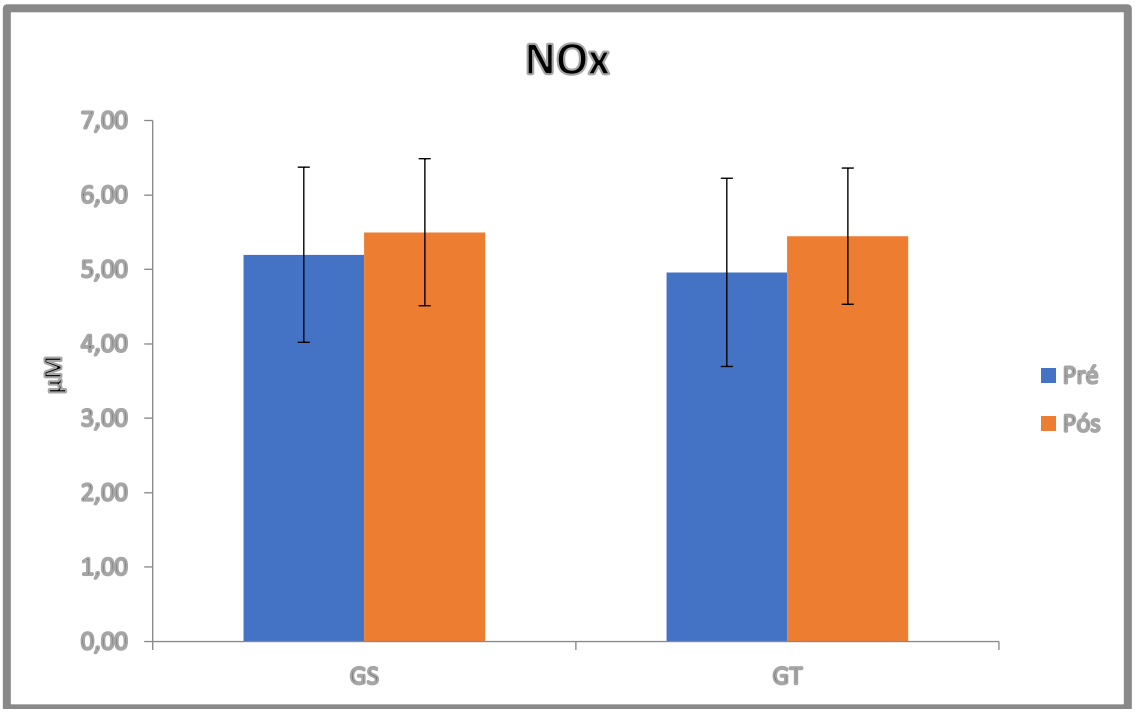


Figura 10 - Dosagem plasmática dos metabólitos do óxido nítrico: NO_2 + NO_3 (NOx) entre os grupos sedentário (GS) e treinamento (GT), nos dois momentos. p>0,05

Tabela 6 – Valores de variação de NO_2 e NO_3 entre os momentos pré e pós intervenção

	GS (n=9) (Δ)	GT (n=10) (Δ)	p
Óxido nítrico			
NO_2 (µM)	0,14 ± 0,56	0,19 ± 0,56	0,81
NO_3 (µM)	0,17 ± 1,15	0,29 ± 0,70	0,78

Os dados estão apresentados média ± desvio padrão. NO_2: nitrito; NO_3: nitrato; GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento

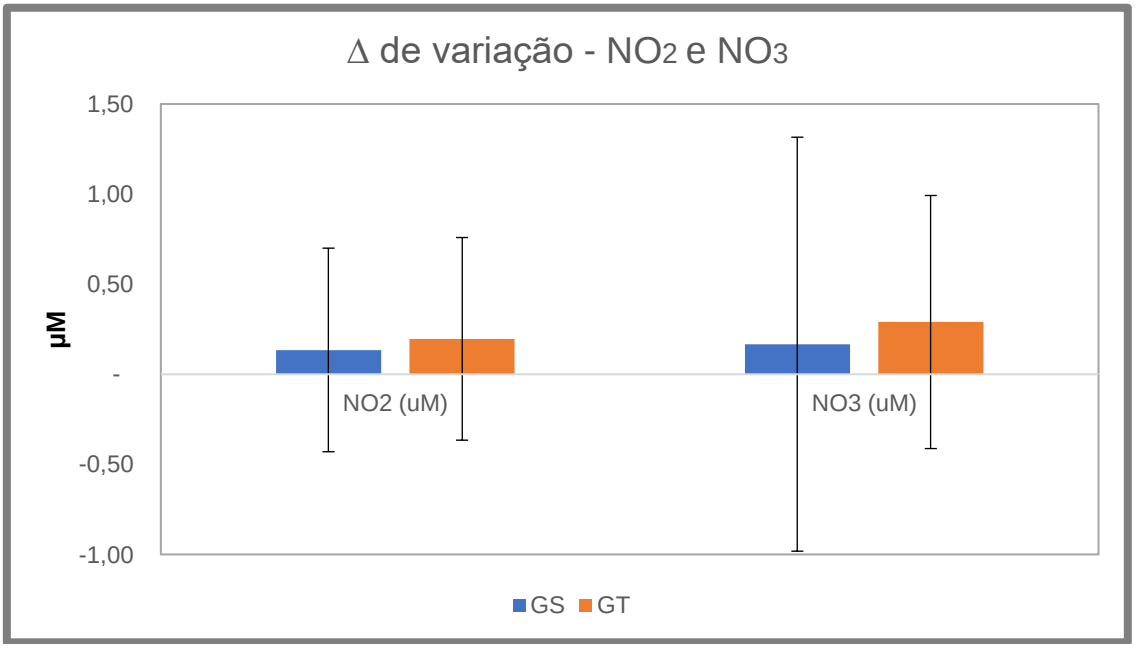


Figura 11 – Delta de variação de nitrito (NO_2) e nitrato (NO_3) dosados nos pacientes do grupo sedentário (GS) e treinamento (GT). p>0,05

4.3.4 Avaliação da capacidade funcional

Os dados basais do teste ergoespirométrico (tabela 7) mostram que dentre as variáveis hemodinâmicas, houve diferença da pressão arterial diastólica do grupo GT comparado ao GS ($p<0,05$). As demais variações hemodinâmicas (frequência cardíaca, pressão arterial sistólica) se mantiveram em ambos os grupos.

Não houve diferença entre os grupos para o consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2), ventilação pulmonar (VE), quociente respiratório (RQ), equivalentes respiratórios de gás carbônico ($VECO_2$) e pressão expirada de gás carbônico ($PetCO_2$), porém os pacientes do grupo GT apresentam valores menores de equivalentes respiratórios de oxigênio (VEO_2) e pressão expirada de oxigênio ($PetO_2$) no momento pré intervenção comparado ao grupo GS(tabela 7).

Tabela 7 – Variáveis hemodinâmicas, ventilatórias e metabólicas, na condição basal do teste ergoespirométrico, nos momentos pré e pós intervenção

		GS (n=10)		GT (n=10)
FC (bpm)	**Pré**	69,50 ± 9,56	**Pré**	67,80 ± 10,28
	Pós	65,70 ± 11,90	**Pós**	62,90 ± 10,57
PAS (mmHg)	**Pré**	135,00 ± 21,86	**Pré**	123,00 ± 21,11
	Pós	122,00 ± 18,29	**Pós**	117,50 ± 22,76
PAD (mmHg)	**Pré**	85,00 ± 7,07	**Pré**	78,10 ± 10,06
	Pós	80,50 ± 7,62	**Pós**	73,00 ± 9,78*

VO_2 (ml/kg/min)	**Pré**	3,45 ± 0,70	**Pré**	3,47 ± 0,84
	Pós	3,86 ± 0,71	**Pós**	3,59 ± 0,65
VO_2 (L/min)	**Pré**	0,26 ± 0,06	**Pré**	0,27 ± 0,08
	Pós	0,28 ± 0,04	**Pós**	0,28 ± 0,07
VCO_2 (L/min)	**Pré**	0,24 ± 0,05	**Pré**	0,24 ± 0,09
	Pós	0,25 ± 0,04	**Pós**	0,25 ± 0,06
VE (BTPS)(L/min)	**Pré**	11,21 ± 1,85	**Pré**	9,86 ± 2,82
	Pós	11,48 ± 2,17	**Pós**	10,44 ± 2,35
RQ	**Pré**	0,92 ± 0,10	**Pré**	0,88 ± 0,08
	Pós	0,90 ± 0,05	**Pós**	0,88 ± 0,05
VEO_2	**Pré**	45,50 ± 7,78	**Pré**	38,70 ± 4,88*
	Pós	43,40 ± 8,26	**Pós**	38,70 ± 6,43
$VECO_2$	**Pré**	50,00 ± 10,69	**Pré**	44,30 ± 8,12
	Pós	48,50 ± 10,70	**Pós**	44,40 ± 7,07
$PetO_2$(mmHg)	**Pré**	99,20 ± 3,26	**Pré**	95,77 ± 1,40*
	Pós	99,05 ± 5,79	**Pós**	97,19 ± 5,21
$PetCO_2$(mmHg)	**Pré**	32,55 ± 2,83	**Pré**	34,80 ± 4,07
	Pós	33,81 ± 6,31	**Pós**	35,03 ± 3,48

Dados apresentados em média ± desvio padrão. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO_2: consumo de oxigênio; VCO_2: produção de dióxido de carbono; VE: ventilação pulmonar; RQ: quociente respiratório; VEO_2: equivalentes respiratórios de oxigênio; $VECO_2$: equivalentes respiratórios de gás carbônico; $PetO_2$: pressão expirada de oxigênio; $PetCO_2$: pressão expirada de gás carbônico.; GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento físico. *p<0,05 vs. GS.

Na tabela 8 apresentamos o valor do consumo de oxigênio absoluto e relativo no limiar aeróbio do teste ergoespirométrico, mostrando que não houve diferença significativa entre os grupos e entre os períodos (p>0,05).

Tabela 8 – Consumo de oxigênio no limiar aeróbio

		GS (n=10)		GT (n=10)
VO_2 (ml/kg/min)	**Pré**	19,21 ± 3,60	**Pré**	17,32 ± 4,43
	Pós	17,72 ± 4,65	**Pós**	17,40 ± 5,28
VO_2 (L/min)	**Pré**	1,43 ± 0,26	**Pré**	1,30 ± 0,26
	Pós	1,28 ± 0,26	**Pós**	1,31 ± 0,34

Dados apresentados em média ± desvio padrão. VO_2: consumo de oxigênio; GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento. p>0,05.

Na tabela 9, estão apresentados os dados durante o pico do teste.

Houve uma tendência de queda para as pressões (p=0,07) e frequência cardíaca (p=0,08) do grupo GS. Essa tendência também foi observada na pressão arterial sistólica (p=0,08) no momento pós do GT. Não houve diferença na FC do grupo GT, porém observou se uma queda significativa da pressão arterial diastólica pós intervenção comparado ao momento pré.

Não houve diferença significativa no consumo de oxigênio (VO_2pico) relativo ou absoluto e VCO_2 entre os grupos.

Observou-se um aumento da ventilação pulmonar (VE) do grupo GS comparado ao GT. No entanto, não se observou diferença quando se comparou o efeito da intervenção ao momento basal nos grupos GS (p=0,07) e GT (p=0,08).

O grupo GS apresentou uma queda dos equivalentes respiratório de oxigênio (p<0,05) e gás carbônico (p<0,05), no momento pós intervenção

comparado ao momento pré intervenção.

O grupo GT apresentou um aumento de $PetO_2$no momento pós intervenção comparado ao momento pré intervenção ($p<0,01$).

Não verificamos diferença no tempo de exercício total entre grupos GS e GT e entre os períodos pré e pós ($p>0,05$), como evidenciado na tabela 9.

Tabela 9 – Variáveis da resposta hemodinâmica, ventilatórias e metabólicas durante o teste ergoespirométrico, nos momentos pré e pós intervenção, no pico máximo do esforço

		GS (n=10)		GT (n=10)
FC (bpm)	**Pré**	151,40 ± 15,80	**Pré**	146,90 ± 24,61
	Pós	141,20 ± 19,70	**Pós**	137,90 ± 23,87
PAS (mmHg)	**Pré**	193,00 ± 20,44	**Pré**	178,50 ± 26,04
	Pós	177,00 ± 30,29	**Pós**	163,00 ± 28,01
PAD (mmHg)	**Pré**	89,00 ± 11,97	**Pré**	81,50 ± 10,81
	Pós	82,50 ± 8,25	**Pós**	74,50 ± 7,98†
VO_2 (ml/kg/min)	**Pré**	27,47 ± 4,50	**Pré**	25,15 ± 6,44
	Pós	27,20 ± 7,50	**Pós**	27,09 ± 9,53
VO_2 (L/min)	**Pré**	2,04 ± 0,36	**Pré**	1,87 ± 0,40
	Pós	1,96 ± 0,47	**Pós**	2,05 ± 0,64
VCO_2 (L/min)	**Pré**	2,34 ± 0,46	**Pré**	2,15 ± 0,67
	Pós	2,19 ± 0,62	**Pós**	2,37 ± 0,87
VE (BTPS)(L/min)	**Pré**	81,04 ± 16,06	**Pré**	65,22 ± 17,86*
	Pós	71,17 ± 19,42	**Pós**	74,45 ± 21,42

RQ	**Pré**	1,15 ± 0,11	**Pré**	1,13 ± 0,13
	Pós	1,11 ± 0,11	**Pós**	1,14 ± 0,08
VEO_2	**Pré**	40,40 ± 8,37	**Pré**	34,70 ± 5,33
	Pós	36,30 ± 4,95#	**Pós**	37,00 ± 4,90
$VECO_2$	**Pré**	34,90 ± 4,61	**Pré**	31,00 ± 5,21
	Pós	32,90 ± 4,75#	**Pós**	32,50 ± 5,32
$PetO_2$(mmHg)	**Pré**	105,57 ± 4,73	**Pré**	101,91 ± 4,46
	Pós	103,54 ± 5,47	**Pós**	105,74 ± 3,92†
$PetCO_2$(mmHg)	**Pré**	32,27 ± 3,24	**Pré**	36,19 ± 6,22
	Pós	34,90 ± 6,82	**Pós**	34,13 ± 4,61
Tempo de exercício (min)	**Pré**	9,95 ± 2,19	**Pré**	8,82 ± 2,51
	Pós	9,44 ± 3,75	**Pós**	9,21 ± 1,48

Dados apresentados em média ± desvio padrão. FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VO_2: consumo de oxigênio; VCO_2: produção de dióxido de carbono; VE: ventilação pulmonar; RQ: quociente respiratório; VEO_2: equivalentes respiratórios de oxigênio; $VECO_2$: equivalentes respiratórios de gás carbônico; $PetO_2$: pressão expirada de oxigênio; $PetCO_2$: pressão expirada de gás carbônico. * p=0,05 vs. GS pré; # p≤ 0,05 vs. GS pré; † p< 0,01 vs. GT pré. † p<0,05 vs. GS pós.

4.3.5 Avaliação da função vascular endotélio-dependente

Durante a avaliação da função vascular, foi possível verificar uma redução do diâmetro basal da artéria femoral nos pacientes do grupo GS, no momento pós versus o momento pré intervenção (p=0,04). Foram observadas mudanças no diâmetro basal da artéria femoral no grupo T entre os momentos pré e pós, porém a redução não foi significativa (tabela 10).

Não foi observado alteração no diâmetro durante a dilatação fluxo mediada (FMD), assim como não houve diferença no percentual de

vasodilatação da artéria dos grupos GS e GT (tabela 10).

Os pacientes do GT apresentaram uma tendência na redução do *time to peak* FMD (tempo de vasodilatação máxima) no momento pós intervenção comparado ao momento pré (p=0,09). Foi observado uma tendência também no GS pós comparado ao momento pré (p=0,08) (tabela 10).

Tabela 10 – Dados da função vascular endotélio dependente

		GS (n=10)		GT (n=10)
Diâmetro basal (mm)	**Pré**	7,97 ± 0,94	**Pré**	8,26 ± 0,80
	Pós	7,02 ± 1,81†	**Pós**	7,88 ± 1,09
Diâmetro FMD (mm)	**Pré**	8,41 ± 1,14	**Pré**	8,53 ± 1,30
	Pós	13,67 ± 17,61	**Pós**	8,02 ± 1,23
TTP FMD (s)	**Pré**	1,71 ± 0,84	**Pré**	7,48 ± 10,04
	Pós	3,00 ± 1,25	**Pós**	3,95 ± 2,69
SR AUC peak (s)10^3	**Pré**	338,15 ± 191,80	**Pré**	187,17 ± 121,83
	Pós	256,02 ± 130,35	**Pós**	200,26 ± 84,39
SR anterógrado (cm/s)	**Pré**	94,90 ± 35,15	**Pré**	96,86 ± 49,34
	Pós	80,14 ± 27,35	**Pós**	63,92 ± 22,48†
SR retrógrado (s^{-1})	**Pré**	42,08 ± 20,04	**Pré**	42,13 ± 35,05
	Pós	26,68 ± 13,17	**Pós**	19,50 ± 12,85†
SR oscilatório (ua)	**Pré**	0,28 ± 0,09	**Pré**	0,30 ± 0,18
	Pós	0,34 ± 0,24	**Pós**	0,23 ± 0,11

Dados apresentados em média ± desvio padrão. FMD: dilatação fluxo mediada; TTP: *time to peak* (tempo de pico); SR: *shear rate* (fluxo de cisalhamento); AUC: área sob a curva; GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento. † p<0,05 vs pré do mesmo grupo

O padrão de fluxo corrigido pela área sob a curva (*shear rate* AUC *peak*), mostrou que o stress de cisalhamento do grupo GT no momento pré intervenção foi inferior ao do grupo GS na situação basal (p<0,05), o qual foi mantido no momento pós intervenção. Por outro lado, não se observa mudança no *shear rate* em ambos os grupos entre os momentos pré e pós intervenção (figura 12).

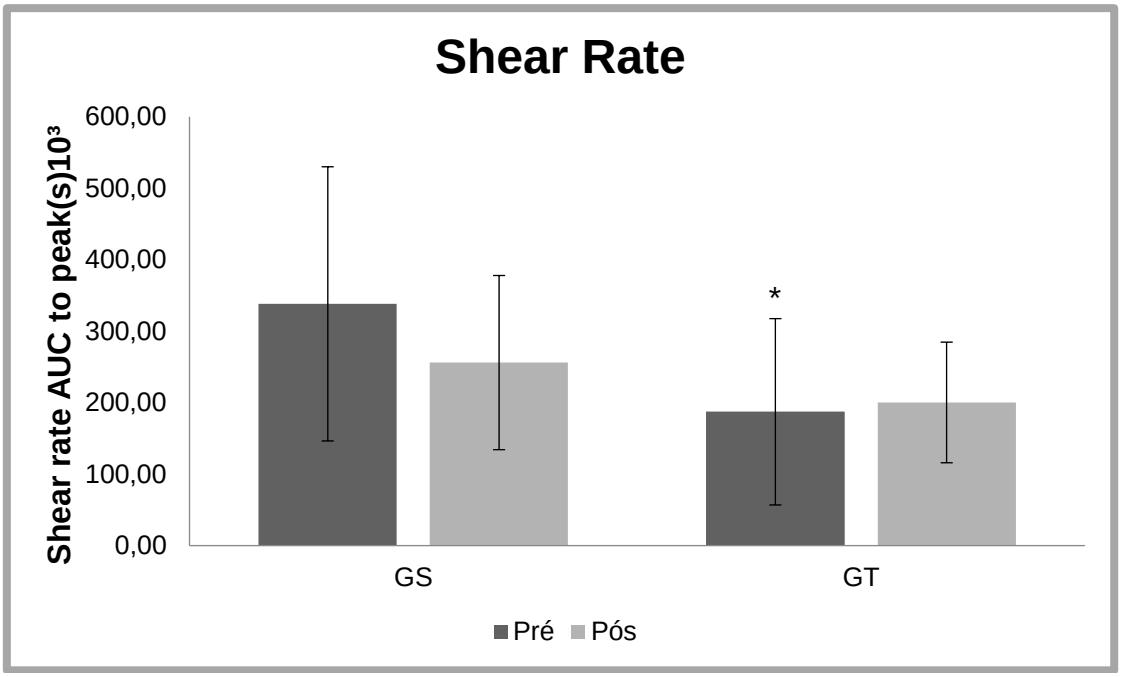


Figura 12 – Padrão de fluxo (*shear rate*) corrigido área sob a curva (AUC),expressos. *p < 0,05

Após 4 meses de treinamento físico, o grupo GT apresentou um padrão de fluxo laminar (*shear rate* anterógrado) menor comparado ao período pré treinamento p<0,01), enquanto o grupo GS não apresentou mudança significativa (figura 13).

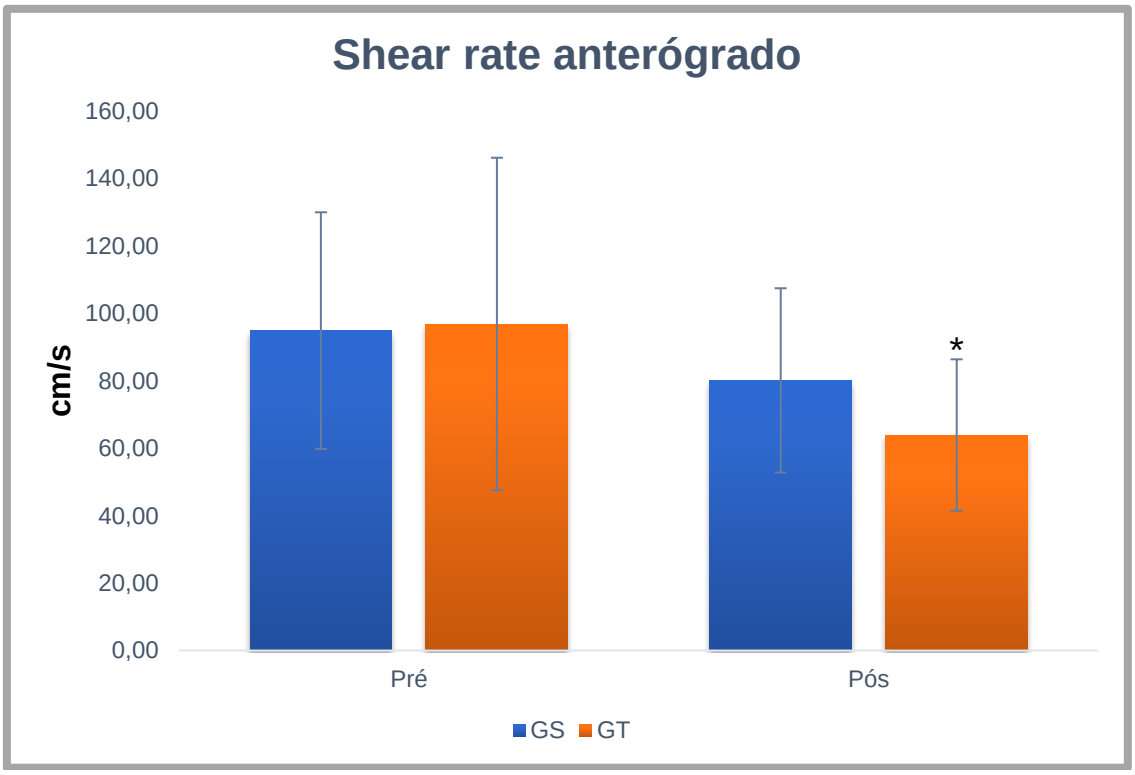


Figura 13 – Padrão de fluxo laminar (shear rate anterógrado) representado em cm/s *p=0,01 vs. GT pré

Adicionalmente, verificou-se uma diminuição do *shear rate* retrógrado nos pacientes do grupo GT no momento pós, comparado ao momento pré (p<0,02) (figura 14), entretanto não foi verificado mudanças no padrão de fluxo oscilatório em ambos os grupos.

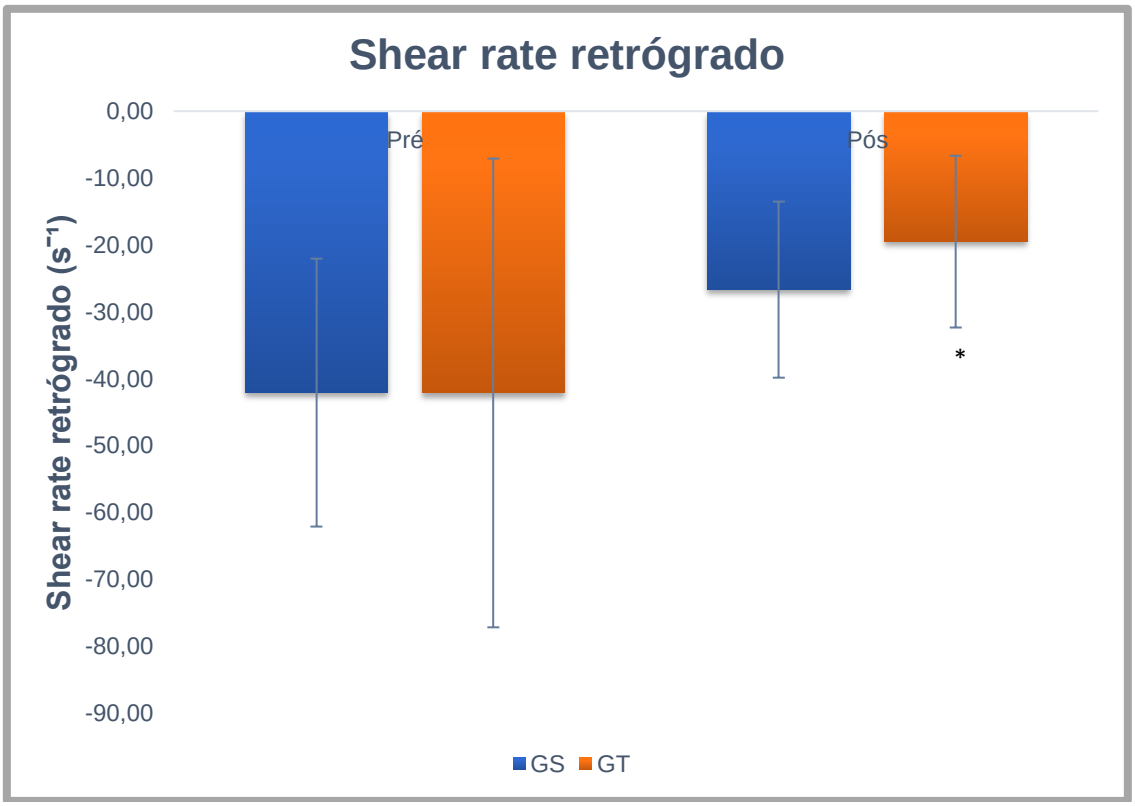


Figura 14 – Padrão de fluxo (shear rate) retrógrado . *p<0,02 vs. GT pré

4.3.6 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular – Pletismografia

O fluxo sanguíneo muscular (FSM) periférico de membros inferiores,no grupo GT foi maior no momento pós comparado ao momento pré intervenção (figura 15). Não houve diferença, entretanto, entre os grupos para a resposta de FSM de membros inferiores (tabela 11).

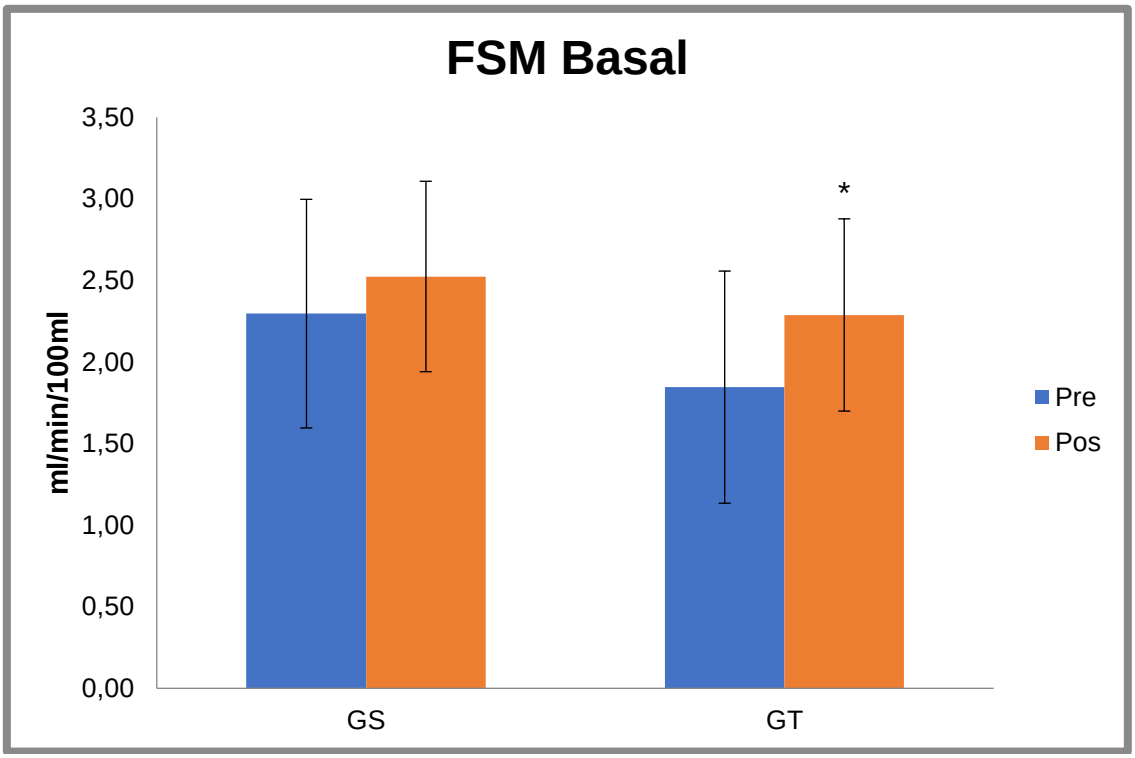


Figura 15 - Fluxo sanguíneo muscular (FSM) da perna dominante avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. * p<0,034 vs. GT Pré

Tabela 11 – Dados do fluxo sanguíneo muscular

	GS (n=10)		GT (n=10)	
FSM basal	**Pré**	2,30 ± 0,70	**Pré**	1,85 ± 0,71
	Pós	2,52 ± 0,58	**Pós**	2,29 ± 0,59*
Condutância vascular basal	**Pré**	2,38 ± ,071	**Pré**	2,03 ± 0,83
	Pós	2,71 ± 0,73	**Pós**	2,56 ± 0,69*
FSM HPR	**Pré**	18,40 ± 5,59	**Pré**	16,87 ± 8,11
	Pós	18,57 ± 3,03	**Pós**	15,53 ± 9,10
Condutância vascular HPR	**Pré**	17,16 ± 5,26	**Pré**	16,70 ± 8,58
	Pós	17,25 ± 3,25	**Pós**	16,34 ± 10,11

Dados apresentados em média ± desvio padrão. FSM: fluxo sanguíneo muscular; HPR: hiperemia reativa; GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento. *p<0,05 vs. GT pré

A condutância vascular da perna foi maior no momento pós intervenção comparado ao momento pré intervenção no grupo GT (figura 16). A condutância vascular pós hiperemia reativa não foi diferente entre os grupos (tabela 11).

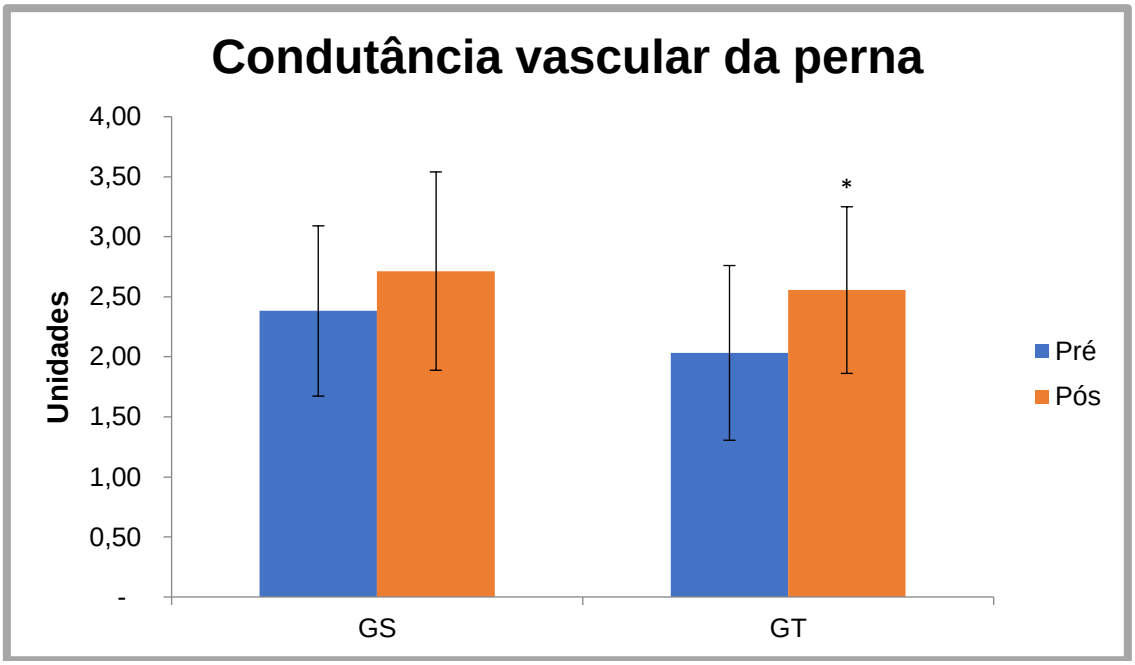


Figura 16 - Condutância vascular da perna (CVP) calculada pela razão entre o fluxo sanguíneo muscular e a pressão arterial média (PAM) x 100 e expresso em unidades, nos momentos pré e pós intervenção, comparado entre os grupo sedentário (GS) e treinamento (GT) * p<0,01 vs. GT Pré

4.3.7 Avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca durante a pletismografia de oclusão venosa

A pressão arterial e frequência cardíaca foram medidas minuto a minuto durante a pletismografia. Não foram diferentes a PAS, PAD e PAM, bem como, a FC basal em ambos os grupos e entre os grupos GS e GT nos momentos pré e pós intervenção (p>0,05) (tabela 12).

Tabela 12 – Pressão arterial (PAS, PAD e PAM) e frequência cardíaca na condição basal durante a pletismografia de oclusão venosa do membro inferior dominante

		GS (n=10)		GT (n=10)
PAS (mmHg)	**Pré**	139,98 ± 9,35	**Pré**	134,96 ± 15,63
	Pós	137,16 ± 15,68	**Pós**	129,58 ± 15,77
PAD (mmHg)	**Pré**	74,38 ± 3,54	**Pré**	70,76 ± 7,68
	Pós	72,71 ± 6,55	**Pós**	70,32 ± 4,69
PAM (mmHg)	**Pré**	96,25 ± 5,00	**Pré**	92,16 ± 7,11
	Pós	94,19 ± 8,91	**Pós**	90,08 ± 6,85
FC (bpm)	**Pré**	55,07 ± 8,63	**Pré**	58,72 ± 6,69
	Pós	53,31 ± 10,10	**Pós**	58,36 ± 5,28

Dados apresentados em média ± desvio padrão. GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento físico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média.

Durante a hiperemia reativa pós oclusão venosa (5 minutos), não foram diferentes a PAS, PAD e PAM, bem como a FC basal, na situação pré intervenção. Observou-se que a PAS e PAM foram menores no grupo GT comparado ao GS, no momento pós-intervenção. No grupo GT, houve uma redução da PAM entre o momento pós comparado ao momento pré intervenção. (tabela 13).

Tabela 13 – Pressão arterial e frequência cardíaca durante a hiperemia reativa da perna dominante

		GS (n=10)		GT (n=10)
PAS (mmHg)	**Pré**	157,44 ± 15,45	**Pré**	154,42 ± 28,25
	Pós	157,73 ± 30,55	**Pós**	140,68 ± 16,50†
PAD (mmHg)	**Pré**	82,40 ± 6,80	**Pré**	81,86 ± 8,52
	Pós	83,97 ± 12,91	**Pós**	75,88 ± 5,40
PAM (mmHg)	**Pré**	107,41 ± 10,36	**Pré**	106,05 ± 13,12
	Pós	109,12 ± 17,83	**Pós**	97,48 ± 6,63*†
FC (bpm)	**Pré**	59,15 ± 9,78	**Pré**	60,38 ± 5,79
	Pós	58,80 ± 13,23	**Pós**	57,95 ± 6,80

Dados apresentados em média ± desvio padrão. GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento físico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão artéria média; FC: frequência cardíaca. *p<0,05 vs. GT pré; † p<0,05 vs. GS pós.

Após a liberação da oclusão, os grupos não apresentaram diferença nas pressões e frequência cardíaca (tabela 1).

Tabela 14 – Pressão arterial e frequência cardíaca durante a liberação na hiperemia reativa da perna

		GS (n=10)		GT (n=10)
PAS (mmHg)	**Pré**	145,95 ± 9,68	**Pré**	150,57 ± 27,06
	Pós	148,56 ± 21,73	**Pós**	137,31 ± 15,43
PAD (mmHg)	**Pré**	77,40 ± 5,30	**Pré**	79,81 ± 7,35
	Pós	79,36 ± 13,73	**Pós**	73,94 ± 5,85
PAM (mmHg)	**Pré**	100,25 ± 5,90	**Pré**	103,40 ± 12,09
	Pós	102,42 ± 15,60	**Pós**	95,07 ± 5,79
FC (bpm)	**Pré**	54,63 ± 4,28	**Pré**	60,03 ± 4,80
	Pós	54,63 ± 4,99	**Pós**	52,70 ± 3,14

Dados apresentados em média ± desvio padrão. GS: grupo sedentário; GT: grupo treinamento físico; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão artéria média; FC: frequência cardíaca.

4.3.8 Reestenose

Foi realizado seguimento clínico dos pacientes e, após 6 meses, se avaliou a ocorrência de reestenose das lesões ateroscleróticas coronárias tratadas com *stent*. Foi observado que o grupo GS apresentou uma maior tendência a reestenose após 6 meses de seguimento comparado ao grupo GT (p=0,06).

5. DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo mostrar o efeito exercício físico moderado sobre a função vascular e os biomarcadores inflamatórios em pacientes portadores de DAC após angioplastia coronária eletiva.

Dessa forma, ficou demonstrado como principal achado desse estudo, a redução do fluxo sanguíneo retrógrado, aumento do fluxo sanguíneo basal da perna dominante e aumento da condutância vascular da perna em condição basal. Por outro lado, de forma controversa, observou-se uma redução do fluxo vascular anterógrado, medido por Doppler vascular na artéria femoral após bifurcação da ilíaca, da perna dominante. De fato, há evidências em estudos anteriores que demonstram que o exercício físico aumenta a massa muscular, principalmente em membros inferiores. A perna, ao contrário do antebraço, não limita de forma significativa o aumento do volume compartimental do segmento (circunferência da perna). Em um estudo que comparou as respostas de fluxo sanguíneo vascular na subclávia, de atletas tenistas, comparando o membro superior treinado e o contralateral, os autores demostraram um aumento de fluxo no membro treinado. Por outro lado, no mesmo estudo, quando se comparou o membro inferior de atletas amputados abaixo do joelho, atletas ciclistas e sedentários saudáveis não treinados, ficou demonstrado que os amputados apresentavam um maior aumento no fluxo de femoral, comparado aos sedentários e aos ciclistas de forma progressiva, sem mudanças no entanto, no diâmetro do vaso. Esse estudo, sugere que o tamanho e o volume do fluxo sanguíneo das artérias proximais de membros inferiores são ajustados

às necessidades metabólicas da musculatura da extremidade correspondente. Ressalta-se, portanto, o impacto do treinamento físico ou do desuso na estrutura muscular na função do sistema arterial, principalmente em membros inferiores(139). Portanto, é possível que ocorra um aumento na área de perfusão vascular do musculo após treinamento físico, o que explicaria, em parte, a queda da resistência vascular e então, redução da pressão de perfusão total, levando a diminuição do fluxo sanguíneo anterógrado na perna, como observado no presente estudo. Uma limitação do nosso estudo foi não se ter medido a circunferência da perna antes e depois do período de treinamento físico.

Adicionalmente, e como principal resultado do presente estudo, observou-se uma redução do fluxo retrógrado basal na artéria femoral, após a intervenção comparada ao momento pré intervenção, que ocorreu somente nos pacientes submetidos ao treinamento físico.

Está bem documentado na literatura a relação entre aumento do fluxo reverso, denominado “shear rate retrógado”, com o desequilíbrio de mecanismos responsáveis pela vasomotricidade, em particular o aumento da atividade nervosa simpática(140). As modificações hemodinâmicas à condição fisiológica do fluxo sanguíneo e ciclo cardíaco, alteram a resposta basal das células endoteliais que, como órgão endócrino, é capaz de sintetizar substâncias que participam ativamente do processo de modulação do tônus vascular, coagulação, angiogênese, remodelamento vascular e inflamação(141, 142). Todas essas alterações geram inibição da liberação de NO, eNOS, ativação de plaquetas, macrófagos e micropartículas endoteliais, além de

ativação de espécimes reativas de oxigênio (EROS). Essas alterações desencadeiam distúrbio no padrão de fluxo e facilitam o desenvolvimento e a progressão da aterosclerose(143).

Assim, uma redução no fluxo retrogrado após período de treinamento físico, em pacientes portadores de DAC e após angioplastia, pode significar menor incidência de reestenose coronária. Apesar de não ter sido significativa a maior ocorrência de reestenose, em 6 meses de seguimento, para o grupo de pacientes com DAC que se mantiveram sedentários, observamos uma tendência estatística (p=0,06) para a piora da progressão da aterosclerose. Há de se considerar o tempo de seguimento de 6 meses, relativamente curto. Estudos clássicos de Hambrechet et al. já haviam sugerido, que o treinamento físico pode levar a aumento da resposta vasodilatadora de microcirculação coronária (induzido por adenosina), com 4 semanas de treinamento físico ininterrupto(144). Nesse mesmo trabalho, com acompanhamento seriado por cinecoronariografia, eles também demonstraram a possibilidade de redução da progressão da placa aterosclerótica somente com seis anos de seguimento em programa de reabilitação cardíaca, baseada em exercício físico nos pacientes com DAC crônica(130). O fato é que no presente estudo, foi possível demonstrar a participação da intervenção pelo exercício físico regular, na diminuição de um fator miogênico importante que favorece, pelo menos em parte, a progressão da aterosclerose.

A inflamação desempenha um importante papel na DAC(145) e uma redução do perfil inflamatório poderia contribuir com o prognóstico da doença, através da redução de fatores de risco(146).

Em nosso estudo, evidenciamos que em 6 meses de exercício físico, não se observou modificações no perfil inflamatório dos pacientes com DAC, quando se analisou os níveis de interleucinas pró inflamatórias, como também anti-inflamatórias, ao contrário do que foi mostrado por Swardfager et al.(147), que obtiveram níveis de IL-6 inferiores com a intervenção do exercício na população com DAC. Em nosso estudo, no entanto, os pacientes haviam sido submetidos a um procedimento de agressão endotelial aguda, no caso, a angioplastia coronária com posicionamento *stent* e até o momento, não é possível afirmar quanto tempo ocorre para a redução desses fatores pró inflamatórios após essa agressão(148), mesmo submetidos ao treinamento físico. Em pacientes com indicação para revascularização miocárdica por meio da ATC, o qual comparou pacientes com e sem exercício físico, evidenciaram que o grupo treinamento físico apresentou redução dos biomarcadores inflamatórios e da curva de morbidade para eventos isquêmicos ao longo de 24 meses de seguimento(127). Por outro lado, em um acompanhamento de reabilitação cardíaca baseada em exercícios, em pacientes com DAC submetidos a ATC, o qual realizaram 6 semanas de exercícios supervisionados, seguido de 8 semanas em casa gerenciado pelo próprio indivíduo, conseguiu mostrar redução dos níveis inflamatórios de proteína-C reativa e TNF-α no grupo que realizou exercício físico, mas não foi possível mostrar diferença entre os grupos, com e sem treinamento físico, para as medidas de IL-6(149). Portanto, a resposta de redução de biomarcadores inflamatórios, mostra-se bastante variável, sugerindo que essa resposta pode sofrer influência de vários fatores, incluindo a associação de fatores de risco para DAC.

Em indivíduos jovens saudáveis, o exercício físico combinado (aeróbio + resistido) foi capaz de reduzir os biomarcadores inflamatórios, apesar de não ter mostrado diferença nos níveis de IL-6(150). Da mesma forma, em pacientes com IC, um estudo de meta-análise que avaliou o perfil inflamatório em resposta ao treinamento físico superior a 4 semanas, também não verificou redução significativa de marcadores pró-inflamatórios (151).

Estudo anterior demonstrou que uma sessão de exercício físico extenuante aumenta os níveis de biomarcadores inflamatórios (TNF-α, IL-6, ICAM-1, VCAM-1, E-selectina, MCP-1) medidos imediatamente após o treino agudo em pacientes com e sem DAC (152), porém, Volaklis et al.(153), dosaram os biomarcadores inflamatórios, em pacientes com DAC imediatamente após uma sessão de exercício resistido, de intensidade baixa ou moderado, e repetiu a dosagem após 60 minutos dessa mesma sessão, e mostrou que o nível plasmático de IL-6 aumentou imediatamente após a sessão aguda de exercício físico, porém, esse aumento não permaneceu após os 60 minutos. Ao contrário, a IL-10, não apresentou aumento imediatamente após o esforço, somente após 60 minutos do exercício resistido. Nesse estudo, a concentração de TNF-α não foi diferente, nos momentos pré sessão, pós-imediato e 60 minutos após finalizar a sessão. Em nosso estudo, foi objetivo estimular principalmente os exercícios aeróbios, uma vez que os benefícios desse tipo de exercícios, são bem consolidados na literatura para favorecer prevenção e controle de fatores de risco cardiovascular.

O exercício físico regular é capaz de diminuir os níveis de LDL-c e aumentar os níveis de HDL em humanos(154-156) e em animais(157, 158)

porém em nosso estudo não foi possível observar alterações no perfil lipídico dos pacientes após um período de intervenção. Os dados referentes aos exames laboratoriais (tabela 4), mostram que em ambos os grupos, os valores de triglicerídeos, colesterol total, LDL-colesterol e HDL-colesterol encontravam-se controlados de acordo com o tratamento clínico, entre os momentos, pré e pós-intervenção, o que pode ser explicado pelo uso de estatinas, que não foi diferente entre os grupos (tabela 2).

A estatina é altamente recomendada como primeira opção para redução dos níveis de colesterol e triglicérides(159), porém, seu uso tem sido associado a um efeito negativo na adaptação do treinamento físico. Em indivíduos com síndrome metabólica, o uso de sinvastatina(160) levou a uma redução da capacidade cardiorrespiratória e atividade da enzima citrato sintase após o período de treinamento físico. Porém, essa redução da capacidade funcional associada às estatinas não foi demonstrada em pacientes com IC(161). Em modelo animal, o uso de atorvastatina diminuiu a capacidade total e a tolerância ao exercício físico, além de apresentar um aumento associado da produção de EROs(162).

Apesar da boa aderência às sessões de treinamento físico e desempenho do treino prescrito, os pacientes do nosso protocolo não apresentaram uma mudança na capacidade funcional, avaliada pelo consumo de oxigênio de pico (VO_2pico). Além disso, a resposta bloqueada de elevação da frequência cardíaca ao esforço, poderia em parte, limitar o aumento da capacidade física, principalmente na fase final do exercício, em que a ativação de metaborreflexos, aumenta a atividade simpática para o coração, elevando a

FC e o volume sistólico, para manter a tolerância ao esforço. Portanto, o uso de doses otimizadas de betabloqueadores nessa população, associado ao efeito de intensificação parassimpática provocada pelo treinamento físico, podem explicar a ausência de aumento significativo do consumo de oxigênio de pico entre os grupos, sedentário e treinado, nos 6 meses de seguimento. De forma semelhante, Conviser et al. demonstraram em um estudo randomizado, comparano o uso atenolol ou propranolol *versus* placebo, efeitos similares aos demonstrados em nosso estudo(163).

Adicionalmente, em nosso estudo, não se evidenciou diferenças entre os grupos GS e GT, para a dosagem isolada de nitrito e nitrato, que são formados a partir da degradação do NO, além do cálculo da NOx, nos momentos pré e pós intervenção. Esses achados sugerem que não houve melhora da biodisponibilidade de NO com o treinamento físico, como era de se esperar. Assim, a redução do SR anterógrado observada no grupo treinado, em parte, pode ser devido à esse mecanismo.

Trinity et al. mostraram que a redução da biodisponibilidade de NO é responsável pela redução do SR anterógrado em idosos e esses fatores estão relacionados ao desenvolvimento da própria aterosclerose (164). A redução do SR anterógrado e aumento do SR retrogrado estão associados ao envelhecimento em indivíduos saudáveis(164, 165) e à prevalência da aterosclerose, assim como à severidade e progressão da doença(166, 167), como pontuado em parágrafo acima.

Em animais, o aumento do SR oscilatório mostrou estar associado a produção de EROs, que induz o aumento da oxidação de LDL e a redução

atividade da eNOS, prejudicando a biodisponibilidade de NO(168). Apesar disso, não verificamos diferenças no fluxo oscilatório entre os grupos.

Apesar da redução do SR anterógrado, o treinamento físico se mostrou efetivo na redução do SR retrógrado, sugerindo uma melhora da disfunção endotelial nesses pacientes.

Adicionalmente, por meio da pletismografia de oclusão venosa, observou-se um aumento do fluxo sanguíneo muscular periférico basal e da condutância vascular da perna, demostrando uma melhora da vasodilatação muscular periférica no GT comparado ao GS. Contrariamente, em pacientes infartados, mas, com função cardíaca normal, não foi evidenciado melhora na resposta vasodilatadora muscular do antebraço, após 6 meses de treinamento físico, apesar da redução da atividade nervosa simpática muscular periférica (105). Esses achados mostram que o treinamento físico aplicado aos pacientes do GT foi efetivo.

Antunes-Correa et al. mostraram que o exercício físico exerce um efeito benéfico no aumento do fluxo sanguíneo de pacientes com IC(108). Esse efeito se mostra mais acentuado em pacientes com IC de causa hipertensiva comparado àqueles pacientes com IC isquêmica(109).

Tabela 15 – Sumário dos resultados encontrados no estudo

	Grupo Sedentário	**Grupo Treinamento**
Perfil lipídico	→	→
Perfil inflamatório	→	→
NO	→	→
VO_2pico	→	→
Diâmetro basal (femoral)	→	→
Diâmetro FMD (femoral)	→	→
TTP FMD	→	→
SR AUC peak	→	→
SR anterógrado	→	↓
SR retrógrado	→	↓
SR oscilatório	→	→
FSM basal	→	↑
CVP basal	→	↑
FSM HPR	→	→
CVP HPR	→	→
Reestenose	→	→

NO: óxido nítrico. VO2pico: consumo de oxigênio; FMD: dilatação fluxo mediada; TTP: time to peak; SR: shear rate; FSM: fluxo sanguíneo muscular; CVP: condutância vascular da perna; HPR: hiperemia reativa.

6. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar do treinamento físico ter sido, baseado nos limiares ventilatórios do TCP (entre LA e PCR), alguns pacientes tiveram dificuldades para progredir com o aumento da intensidade do exercício físico, decorrente do bloqueio da FC e de limitações musculares pelo uso de estatinas (dores em membros inferiores), nenhum dos pacientes, no entanto, apresentavam insuficiência vascular periférica obstrutiva.

Outra limitação apresentada neste estudo foi não se ter medido a circunferência da perna dos pacientes antes e depois do período de exercício físico, afim de mostrar se houve aumento da massa do membro inferior, onde foram feitas as medidas de fluxo sanguíneo muscular e fluxo endotélio dependente.

Apesar do número similar de pacientes excluídos em ambos os grupos, a maior dificuldade apresentada na realização do projeto foi a não aderência ao programa de treinamento físico. Problemas relacionados à aderência acontece em muitos centros de reabilitação de todo o mundo e estão relacionados principalmente à idade dos pacientes, sexo, fatores socioeconômicos, estado civil, comorbidades e acessibilidade(169). O protocolo de treinamento físico foi realizado na Unidade de Reabilitação do Incor/HCFMUSP, local de fácil acesso por meio de ônibus, metrô e carro, e localizado em uma região central da cidade de São Paulo, porém, muitos dos pacientes moram em regiões mais periféricas. A distância e o tempo foram importantes fatores relacionados a não aderência ao treinamento físico, assim como o fator financeiro para esse

deslocamento. Os pacientes que trabalhavam, também não dispunham de tempo para o deslocamento e tempo de exercício supervisionado. Além disso, não foi possível controlar a dieta do paciente, haja vista que na média, não observamos redução do peso corporal ou IMC entre os grupos, antes e após o período de treinamento físico.

Incentivar a participação dos pacientes na reabilitação cardiovascular, por meio da integração psicossocial, em atividades realizadas em grupo, pode melhorar o desempenho dos pacientes. Além disso, o acompanhamento frequente por um profissional de educação física qualificado, bem como, a monitorização hemodinâmica contínua durante as sessões (pressão arterial, frequência cardíaca e grau de cansaço observado) com adequação das limitações do paciente ao exercício físico dão segurança aos pacientes para aumentarem a participação em programas de RC, baseada em exercício físico, como postulado por Karmali et al.(170).

7. CONCLUSÃO

No presente estudo pudemos concluir que o exercício físico não foi efetivo no aumento da resposta vascular endotélio-dependente provocada pela hiperemia reativa da circulação arterial em membro inferior dominante. Da mesma forma, não promoveu um aumento da vasodilatação muscular periférica, porém, não foi possível avaliar se essa resposta se deu por um aumento da área de perfusão vascular.

Além disso, o treinamento físico regular por 6 meses não foi suficiente para alterar o perfil inflamatório plasmático (IL-1, IL-6, IL-10 e TNF-α) e níveis plasmáticos de nitrito e nitrato.

Não foi possível avaliar o efeito do exercício físico nos níveis séricos de colesterol total, LDL-c, HDL e triglicérides, devido a otimização clínica dos pacientes ao uso de estatinas.

Nesse estudo ficou demonstrado que o treinamento físico reduz o fluxo retrógrado, medida importante no processo de desenvolvimento de aterosclerose, bem como, melhorou a vasodilatação muscular periférica no grupo que realizou o exercício físico regular, sugerindo uma redução da disfunção endotelial em resposta ao treinamento físico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OPAS OPAdS-. Doenças cardiovasculares Organização Mundial da Saúde2017 [Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5253:doencas-cardiovasculares&Itemid=1096.

2. Federation WH. White Paper: Driving Sustainable Action for Circulatory Health. Geneva, Switzerland2018.

3. Organização Pan Americana da Saúde O. Mortality Data, Indicator by Country and Region. 2015.

4. PAHO Mortality Data [Internet].

5. Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2017;109(1):39-46.

6. Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The Economic Burden of Heart Conditions in Brazil. Arq Bras Cardiol. 2018;111(1):29-36.

7. Ribeiro AL, Duncan BB, Brant LC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. Circulation. 2016;133(4):422-33.

8. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in coronary artery disease. Cardiol Rev. 2014;22(6):279-88.

9. Won HH, Natarajan P, Dobbyn A, Jordan DM, Roussos P, Lage K, et al. Disproportionate Contributions of Select Genomic Compartments and Cell

Types to Genetic Risk for Coronary Artery Disease. PLoS Genet. 2015;11(10):e1005622.

10. Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. J Intern Med. 2002;252(3):247-54.

11. Cardiologia SBd. Diretriz de Doença Coronária Estável. In: Cesar LA FJ, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IMF, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JKR, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LAF, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD., editor.: Arquivos Brasileiros de Cardiologia; 2014.

12. Aires MdM. Estrutura e função do sistema cardiovascular. Fisiologia. 3º edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.

13. Netter FH. Atlas de Anatomia Humanda. 6ª edição ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015.

14. Gorlin R. Regulation of coronary blood flow. Br Heart J. 1971;33:Suppl:9-14.

15. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. Circulation. 2005;111(3):363-8.

16. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(2):168-75.

17. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. Int J Biol Sci. 2013;9(10):1057-69.

18. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation. 2005;111(25):3481-8.

19. Félétou M. The Endothelium: Part 2: EDHF-Mediated Responses “The Classical Pathway”. 2011.

20. Félétou M. The Endothelium: Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators. 2011.

21. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature. 1988;333(6174):664-6.

22. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. N Engl J Med. 1993;329(27):2002-12.

23. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288(5789):373-6.

24. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. Am J Physiol. 1986;250(6 Pt 2):H1145-9.

25. Ando J, Yamamoto K. Flow detection and calcium signalling in vascular endothelial cells. Cardiovasc Res. 2013;99(2):260-8.

26. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. Acta Physiol (Oxf). 2017;219(1):22-96.

27. Förstermann U, Closs EI, Pollock JS, Nakane M, Schwarz P, Gath I, et al. Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. Hypertension. 1994;23(6 Pt 2):1121-31.

28. Sriram K, Laughlin JG, Rangamani P, Tartakovsky DM. Shear-Induced Nitric Oxide Production by Endothelial Cells. Biophys J. 2016;111(1):208-21.

29. Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(1):97-104.

30. Ghimire K, Altmann HM, Straub AC, Isenberg JS. Nitric oxide: what's new to NO? Am J Physiol Cell Physiol. 2017;312(3):C254-C62.

31. Virdis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, et al. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. Hypertension. 2013;62(2):337-44.

32. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. Curr Vasc Pharmacol. 2012;10(1):4-18.

33. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. Pflugers Arch. 2010;459(6):923-39.

34. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340(2):115-26.

35. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. Curr Diab Rep. 2007;7(4):257-64.

36. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxid Redox Signal. 2014;20(7):1126-67.

37. Handy DE, Loscalzo J. Redox regulation of mitochondrial function. Antioxid Redox Signal. 2012;16(11):1323-67.

38. Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. Circ J. 2009;73(3):411-8.

39. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300(1):H2-12.

40. Betteridge DJ. What is oxidative stress? Metabolism. 2000;49(2 Suppl 1):3-8.

41. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. J Physiol. 2003;552(Pt 2):335-44.

42. Rabêlo LA, Souza VN, Fonseca LJ, Sampaio WO. Redox unbalance: NADPH oxidase as therapeutic target in blood pressure control. Arq Bras Cardiol. 2010;94(5):643-51, 84-93.

43. Sena CM, Leandro A, Azul L, Seiça R, Perry G. Vascular Oxidative Stress: Impact and Therapeutic Approaches. Front Physiol. 2018;9:1668.

44. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):1983-92.

45. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2017;18(10).

46. Khalil MF, Wagner WD, Goldberg IJ. Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004;24(12):2211-8.

47. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. Neth Heart J. 2017;25(4):231-42.

48. Heo KS, Fujiwara K, Abe J. Shear stress and atherosclerosis. Mol Cells. 2014;37(6):435-40.

49. M Aziz KY. Pathogenesis of Atherosclerosis, a Review. iMedPub Journals2016.

50. Arnao V, Tuttolomondo A, Daidone M, Pinto A. Lipoproteins in Atherosclerosis Process. Curr Med Chem. 2019;26(9):1525-43.

51. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. Clin Sci (Lond). 2018;132(12):1243-52.

52. Choi SH, Harkewicz R, Lee JH, Boullier A, Almazan F, Li AC, et al. Lipoprotein accumulation in macrophages via toll-like receptor-4-dependent fluid phase uptake. Circ Res. 2009;104(12):1355-63.

53. Cochain C, Zernecke A. Macrophages in vascular inflammation and atherosclerosis. Pflugers Arch. 2017;469(3-4):485-99.

54. Chen J, Mehta JL, Haider N, Zhang X, Narula J, Li D. Role of caspases in Ox-LDL-induced apoptotic cascade in human coronary artery endothelial cells. Circ Res. 2004;94(3):370-6.

55. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. Annu Rev Pathol. 2006;1:297-329.

56. Kattoor AJ, Kanuri SH, Mehta JL. Role of Ox-LDL and LOX-1 in Atherogenesis. Curr Med Chem. 2019;26(9):1693-700.

57. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. Physiol Rev. 2004;84(4):1381-478.

58. Zani IA, Stephen SL, Mughal NA, Russell D, Homer-Vanniasinkam S, Wheatcroft SB, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. Cells. 2015;4(2):178-201.

59. Park YM. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. Exp Mol Med. 2014;46:e99.

60. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis--Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. Mech Ageing Dev. 2015;151:101-13.

61. Shi Y, Cosentino F, Camici GG, Akhmedov A, Vanhoutte PM, Tanner FC, et al. Oxidized low-density lipoprotein activates p66Shc via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, protein kinase C-beta, and c-Jun N-terminal kinase kinase in human endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(9):2090-7.

62. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(8 Suppl):C7-12.

63. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) pathway. Sci Signal. 2010;3(105):cm1.

64. Khan R, Rheaume E, Tardif JC. Examining the Role of and Treatment Directed at IL-1β in Atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep. 2018;20(11):53.

65. Tamaru M, Tomura K, Sakamoto S, Tezuka K, Tamatani T, Narumi S. Interleukin-1beta induces tissue- and cell type-specific expression of adhesion molecules in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(8):1292-303.

66. Clarke MC, Talib S, Figg NL, Bennett MR. Vascular smooth muscle cell apoptosis induces interleukin-1-directed inflammation: effects of hyperlipidemia-mediated inhibition of phagocytosis. Circ Res. 2010;106(2):363-72.

67. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. N Engl J Med. 2017;377(12):1119-31.

68. Kirii H, Niwa T, Yamada Y, Wada H, Saito K, Iwakura Y, et al. Lack of interleukin-1beta decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(4):656-60.

69. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation. 2000;101(15):1767-72.

70. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. Science. 1992;257(5066):88-91.

71. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. Annu Rev Med. 2000;51:245-70.

72. Zimmer S, Heiss MM, Schardey HM, Weilbach C, Faist E, Lauterjung L. [Inflammatory syndrome after endovascular implantation of an aortic stent--a comparative study]. Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 1998;115(Suppl I):13-7.

73. Tanaka T, Kishimoto T. The biology and medical implications of interleukin-6. Cancer Immunol Res. 2014;2(4):288-94.

74. Ziegler L, Frumento P, Wallén H, de Faire U, Gigante B. The predictive role of interleukin 6 trans-signalling in middle-aged men and women at low-intermediate risk of cardiovascular events. Eur J Prev Cardiol. 2019:2047487319869694.

75. Okazaki S, Sakaguchi M, Miwa K, Furukado S, Yamagami H, Yagita Y, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study. Stroke. 2014;45(10):2924-9.

76. Neumann P, Gertzberg N, Johnson A. TNF-alpha induces a decrease in eNOS promoter activity. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2004;286(2):L452-9.

77. Li D, Mehta JL. Intracellular signaling of LOX-1 in endothelial cell apoptosis. Circ Res. 2009;104(5):566-8.

78. Michaud M, Balardy L, Moulis G, Gaudin C, Peyrot C, Vellas B, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(12):877-82.

79. McKellar GE, McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Role for TNF in atherosclerosis? Lessons from autoimmune disease. Nat Rev Cardiol. 2009;6(6):410-7.

80. Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(9):1553-8.

81. Su D, Li Z, Li X, Chen Y, Zhang Y, Ding D, et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease. Mediators Inflamm. 2013;2013:726178.

82. Min X, Lu M, Tu S, Wang X, Zhou C, Wang S, et al. Serum Cytokine Profile in Relation to the Severity of Coronary Artery Disease. Biomed Res Int. 2017;2017:4013685.

83. Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(7):1255-61.

84. Lee JK, Bettencourt R, Brenner D, Le TA, Barrett-Connor E, Loomba R. Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. PLoS One. 2012;7(4):e34218.

85. Libby P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy: Biological Basis of CANTOS and Beyond. J Am Coll Cardiol. 2017;70(18):2278-89.

86. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, Dutta P, Courties G, Sebas M, et al. Targeting Interleukin-1β Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2015;132(20):1880-90.

87. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, Deleuze V, Emmanuel F, Bureau MF, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. Circ Res. 1999;85(8):e17-24.

88. Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. Thromb Haemost. 2015;113(3):505-12.

89. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019.

90. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;74(10):1376-414.

91. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. Physiology (Bethesda). 2013;28(5):330-58.

92. Van der Heiden K, Gijsen FJ, Narracott A, Hsiao S, Halliday I, Gunn J, et al. The effects of stenting on shear stress: relevance to endothelial injury and repair. Cardiovasc Res. 2013;99(2):269-75.

93. Economou F, Katranas S, Giannoglou G, Gemitzis K, Styliadis I, Efthimiadis G, et al. Impact of stent implantation on endothelial shear stress. Herz. 2017;42(5):505-8.

94. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81.

95. Lacuey Lecumberri G, Casas Fernández de Tejerina JM, Blanco Platero I, Calle Irastorza F. [Effect of an exercise program on sedentary patients. Metabolic benefit and quality of life]. Aten Primaria. 2019.

96. Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. Psychiatry Res. 2017;249:102-8.

97. Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2016;202:67-86.

98. Verheggen RJ, Maessen MF, Green DJ, Hermus AR, Hopman MT, Thijssen DH. A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. Obes Rev. 2016;17(8):664-90.

99. Hunter GR, Fisher G, Neumeier WH, Carter SJ, Plaisance EP. Exercise Training and Energy Expenditure following Weight Loss. Med Sci Sports Exerc. 2015;47(9):1950-7.

100. Ezema CI, Omeh E, Onyeso OKK, Anyachukwu CC, Nwankwo MJ, Amaeze A, et al. The Effect of an Aerobic Exercise Programme on Blood Glucose Level, Cardiovascular Parameters, Peripheral Oxygen Saturation, and Body Mass Index among Southern Nigerians with Type 2 Diabetes Mellitus, Undergoing Concurrent Sulfonylurea and Metformin Treatment. Malays J Med Sci. 2019;26(5):88-97.

101. da Silva JL, Maranhão RC, Silva MSM, Dias RG, Freitas FR, Bolani W, et al. Aerobic Training in Young Men Increases the Transfer of Cholesterol to High Density Lipoprotein In Vitro: Impact of High Density Lipoprotein Size. Lipids. 2019;54(6-7):381-8.

102. Amorim Belo Nunes R, Pereira Barroso L, da Costa Pereira A, Pinto Brandão Rondon MU, Negrão CE, Krieger JE, et al. Alpha2A-adrenergic receptor and eNOS genetic polymorphisms are associated with exercise muscle vasodilatation in apparently healthy individuals. Int J Cardiol Heart Vasc. 2016;13:14-8.

103. Paula SM, Couto GK, Fontes MT, Costa SK, Negrão CE, Mill JG, et al. Exercise training restores the myogenic response in skeletal muscle resistance

arteries and corrects peripheral edema in rats with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2019;317(1):H87-H96.

104. Antunes-Correa LM, Trevizan PF, Bacurau AVN, Ferreira-Santos L, Gomes JLP, Urias U, et al. Effects of aerobic and inspiratory training on skeletal muscle microRNA-1 and downstream-associated pathways in patients with heart failure. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019.

105. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Trombetta IC, de Matos LD, Laterza MC, et al. Abnormal muscle vascular responses during exercise in myocardial infarction patients. Int J Cardiol. 2013;165(1):210-2.

106. Groehs RV, Toschi-Dias E, Antunes-Correa LM, Trevizan PF, Rondon MU, Oliveira P, et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(9):H1096-102.

107. Gomes-Santos IL, Fernandes T, Couto GK, Ferreira-Filho JC, Salemi VM, Fernandes FB, et al. Effects of exercise training on circulating and skeletal muscle renin-angiotensin system in chronic heart failure rats. PLoS One. 2014;9(5):e98012.

108. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FG, et al. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. Eur J Prev Cardiol. 2012;19(4):822-9.

109. Antunes-Correa LM, Ueno-Pardi LM, Trevizan PF, Santos MR, da Silva CH, Franco FG, et al. The influence of aetiology on the benefits of exercise training in patients with heart failure. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(4):365-72.

110. Couto GK, Paula SM, Gomes-Santos IL, Negrão CE, Rossoni LV. Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;314(4):H878-H87.

111. Barretti DL, Magalhães FeC, Fernandes T, do Carmo EC, Rosa KT, Irigoyen MC, et al. Effects of aerobic exercise training on cardiac renin-angiotensin system in an obese Zucker rat strain. PLoS One. 2012;7(10):e46114.

112. Ficker ES, Maranhão RC, Chacra AP, Neves VC, Negrão CE, Martins VC, et al. Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. Atherosclerosis. 2010;212(1):230-6.

113. Ferreira GS, Pinto PR, Iborra RT, Del Bianco V, Santana MFM, Nakandakare ER, et al. Aerobic Exercise Training Selectively Changes Oxysterol Levels and Metabolism Reducing Cholesterol Accumulation in the Aorta of Dyslipidemic Mice. Front Physiol. 2017;8:644.

114. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2004;116(10):682-92.

115. Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2001(1):CD001800.

116. Stewart RAH, Held C, Hadziosmanovic N, Armstrong PW, Cannon CP, Granger CB, et al. Physical Activity and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. J Am Coll Cardiol. 2017;70(14):1689-700.

117. Beck EB, Erbs S, Möbius-Winkler S, Adams V, Woitek FJ, Walther T, et al. Exercise training restores the endothelial response to vascular growth factors in patients with stable coronary artery disease. Eur J Prev Cardiol. 2012;19(3):412-8.

118. Luk TH, Dai YL, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Fong DY, et al. Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2009;16(4):464-71.

119. Elliott AD, Rajopadhyaya K, Bentley DJ, Beltrame JF, Aromataris EC. Interval training versus continuous exercise in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. Heart Lung Circ. 2015;24(2):149-57.

120. Gomes-Neto M, Durães AR, Reis HFCD, Neves VR, Martinez BP, Carvalho VO. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(16):1696-707.

121. Prado DM, Rocco EA, Silva AG, Rocco DF, Pacheco MT, Silva PF, et al. Effects of continuous vs interval exercise training on oxygen uptake efficiency slope in patients with coronary artery disease. Braz J Med Biol Res. 2016;49(2):e4890.

122. Vafaee R, Soori H, Hedayati M, Hatamabadi HR. Effects of Supplementation and Training on Ameliorating Lipid Profiles and Protection

against Coronary Artery Disease; an Experimental Study. Arch Acad Emerg Med. 2019;7(1):e16.

123. Jurczak I, Jurczak K, Irzmański R. The Effects of Controlled Physical Training on Peripheral Circulation Following Interventional Treatment of Coronary Artery Disease. Adv Clin Exp Med. 2016;25(5):851-9.

124. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2016;67(1):1-12.

125. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. Med Sci Sports Exerc. 2007;39(8):1423-34.

126. Taty Zau JF, Costa Zeferino R, Sandrine Mota N, Fernandes Martins G, Manoel Serra S, Bonates da Cunha T, et al. Exercise through a cardiac rehabilitation program attenuates oxidative stress in patients submitted to coronary artery bypass grafting. Redox Rep. 2018;23(1):94-9.

127. Walther C, Möbius-Winkler S, Linke A, Bruegel M, Thiery J, Schuler G, et al. Regular exercise training compared with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008;15(1):107-12.

128. Luk TH, Dai YL, Siu CW, Yiu KH, Chan HT, Lee SW, et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. Eur J Prev Cardiol. 2012;19(4):830-9.

129. Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. Circulation. 2004;109(11):1371-8.

130. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälberer B, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. Circulation. 1997;96(8):2534-41.

131. Bruning RS, Sturek M. Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. Prog Cardiovasc Dis. 2015;57(5):443-53.

132. Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, Piva R, Georgiou D, Purcaro A. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. J Am Coll Cardiol. 2001;37(7):1891-900.

133. Heaps CL, Parker JL. Effects of exercise training on coronary collateralization and control of collateral resistance. J Appl Physiol (1985). 2011;111(2):587-98.

134. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. 1983;51(3):606.

135. Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. FASEB J. 1993;7(2):349-60.

136. Kiechle FL, Malinski T. Nitric oxide. Biochemistry, pathophysiology, and detection. Am J Clin Pathol. 1993;100(5):567-75.

137. Piknova B, Park JW, Cassel KS, Gilliard CN, Schechter AN. Measuring Nitrite and Nitrate, Metabolites in the Nitric Oxide Pathway, in Biological Materials using the Chemiluminescence Method. J Vis Exp. 2016(118).

138. Sullivan KM, Dean A, Soe MM. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. Public Health Rep. 2009;124(3):471-4.

139. Huonker M, Schmid A, Schmidt-Trucksass A, Grathwohl D, Keul J. Size and blood flow of central and peripheral arteries in highly trained able-bodied and disabled athletes. J Appl Physiol (1985). 2003;95(2):685-91.

140. de Souza FR, Sales ARK, Dos Santos MR, Porello RA, Fonseca GWPD, Sayegh ALC, et al. Retrograde and oscillatory shear rate in young anabolic androgenic steroid users. Scand J Med Sci Sports. 2019;29(3):422-9.

141. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. Curr Opin Cardiol. 2005;20(6):547-51.

142. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. Lab Invest. 2005;85(1):9-23.

143. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(5):677-85.

144. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2000;342(7):454-60.

145. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-95.

146. Slíva J, Charalambous C, Bultas J, Karetová D. A new strategy for the treatment of atherothrombosis - inhibition of inflammation. Physiol Res. 2019;68(Suppl 1):S17-S30.

147. Swardfager W, Herrmann N, Cornish S, Mazereeuw G, Marzolini S, Sham L, et al. Exercise intervention and inflammatory markers in coronary artery disease: a meta-analysis. Am Heart J. 2012;163(4):666-76.e1-3.

148. Kang WC, Ahn TH, Moon CI, Han SH, Shin EK, Kim JS, et al. Comparison of inflammatory markers and angiographic outcomes after implantation of sirolimus and paclitaxel-eluting stents. Heart. 2009;95(12):970-5.

149. Kim YJ, Shin YO, Bae JS, Lee JB, Ham JH, Son YJ, et al. Beneficial effects of cardiac rehabilitation and exercise after percutaneous coronary intervention on hsCRP and inflammatory cytokines in CAD patients. Pflugers Arch. 2008;455(6):1081-8.

150. Ihalainen JK, Schumann M, Eklund D, Hämäläinen M, Moilanen E, Paulsen G, et al. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. Scand J Med Sci Sports. 2018;28(1):40-7.

151. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of aerobic and resistance training on inflammatory markers in heart failure patients: systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2018;23(2):209-23.

152. Cwikiel J, Seljeflot I, Berge E, Njerve IU, Ulsaker H, Arnesen H, et al. Effect of strenuous exercise on mediators of inflammation in patients with coronary artery disease. Cytokine. 2018;105:17-22.

153. Volaklis KA, Smilios I, Spassis AT, Zois CE, Douda HT, Halle M, et al. Acute pro- and anti-inflammatory responses to resistance exercise in patients with coronary artery disease: a pilot study. J Sports Sci Med. 2015;14(1):91-7.

154. Hsu CS, Chang ST, Nfor ON, Lee KJ, Lee SS, Liaw YP. Effects of Regular Aerobic Exercise and Resistance Training on High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Taiwanese Adults. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(11).

155. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypertriglyceridemia and coronary artery disease. Am J Cardiol. 1994;74(12):1192-5.

156. LeMura LM, von Duvillard SP, Andreacci J, Klebez JM, Chelland SA, Russo J. Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. Eur J Appl Physiol. 2000;82(5-6):451-8.

157. Kazeminasab F, Marandi M, Ghaedi K, Esfarjani F, Moshtaghian J. Endurance training enhances LXRα gene expression in Wistar male rats. Eur J Appl Physiol. 2013;113(9):2285-90.

158. Kazeminasab F, Marandi M, Ghaedi K, Esfarjani F, Moshtaghian J. Effects of A 4-Week Aerobic Exercise on Lipid Profile and Expression of. Cell J. 2017;19(1):45-9.

159. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet. 2012;380(9841):581-90.

160. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, Oberlin DJ, Naples SP, Fletcher J, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. J Am Coll Cardiol. 2013;62(8):709-14.

161. Kelly JP, Dunning A, Schulte PJ, Fiuzat M, Leifer ES, Fleg JL, et al. Statins and Exercise Training Response in Heart Failure Patients: Insights From HF-ACTION. JACC Heart Fail. 2016;4(8):617-24.

162. Bouitbir J, Charles AL, Rasseneur L, Dufour S, Piquard F, Geny B, et al. Atorvastatin treatment reduces exercise capacities in rats: involvement of mitochondrial impairments and oxidative stress. J Appl Physiol (1985). 2011;111(5):1477-83.

163. Conviser JM, Ng AV, Rockey SS, Thomas DP. Cardio-protection afforded by β-blockade is maintained during resistance exercise. J Sci Med Sport. 2017;20(2):196-201.

164. Trinity JD, Groot HJ, Layec G, Rossman MJ, Ives SJ, Richardson RS. Impact of age and body position on the contribution of nitric oxide to femoral artery shear rate: implications for atherosclerosis. Hypertension. 2014;63(5):1019-25.

165. Young CN, Deo SH, Padilla J, Laughlin MH, Fadel PJ. Pro-atherogenic shear rate patterns in the femoral artery of healthy older adults. Atherosclerosis. 2010;211(2):390-2.

166. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. Circulation. 1991;83(2):391-401.

167. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis. 1997;129(1):111-8.

168. Hwang J, Ing MH, Salazar A, Lassègue B, Griendling K, Navab M, et al. Pulsatile versus oscillatory shear stress regulates NADPH oxidase subunit expression: implication for native LDL oxidation. Circ Res. 2003;93(12):1225-32.

169. Ruano-Ravina A, Pena-Gil C, Abu-Assi E, Raposeiras S, van 't Hof A, Meindersma E, et al. Participation and adherence to cardiac rehabilitation programs. A systematic review. Int J Cardiol. 2016;223:436-43.

170. Karmali KN, Davies P, Taylor F, Beswick A, Martin N, Ebrahim S. Promoting patient uptake and adherence in cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev. 2014(6):CD007131.