

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

FELIPE RIBEIRO

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, LIPÍDICOS E
GLICÊMICOS E SUAS RELAÇÕES COM OCORRÊNCIA
DE EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS SIMPLES EM
UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO
CARDIOVASCULAR**

FISIOTERAPIA

Presidente Prudente – SP

2024

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

FELIPE RIBEIRO

**BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, LIPÍDICOS E GLICÊMICOS E SUAS
RELAÇÕES COM OCORRÊNCIA DE EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS SIMPLES
EM UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em
Fisioterapia da Faculdade de Ciências e Tecnologia –
FCT/UNESP, Campus de Presidente Prudente, para
obtenção do título de *Doutor em Fisioterapia*.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei

Presidente Prudente – SP

2024

R484b	Ribeiro, Felipe Biomarcadores inflamatórios, lipídicos e glicêmicos e suas relações com ocorrência de eventos cardíacos adversos simples em um programa de reabilitação cardiovascular : Sinais e sintomas, perfil bioquímico e reabilitação cardiovascular / Felipe Ribeiro. -- Presidente Prudente, 2024 115 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente Orientador: Luiz Carlos Marques Vanderlei 1. Reabilitação Cardíaca. 2. Doenças Cardiovasculares. 3. Fatores de Risco Cardiovasculares. 4. Sinais e Sintomas. 5. Risco Cardíaco. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

**TÍTULO DA TESE: BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, LIPÍDICOS E GLICÊMICOS E SUAS
RELAÇÕES COM OCORRÊNCIA DE EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS SIMPLES
EM UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR**

AUTOR: FELIPE RIBEIRO

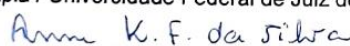
ORIENTADOR: LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI

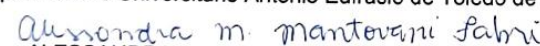
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Fisioterapia, área:
Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:


Prof. Dr. LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI (Participação Presencial)
Fisioterapia / UNESP - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP


Prof. Dr. DIEGO GIULLIANO DESTRO CHRISTÓFARO (Participação Presencial)
Educação Física / UNESP - Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - SP

Profa. Dra. LILIAN PINTO DA SILVA (Participação Virtual)
Fisioterapia / Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF


Profa. Dra. ANNE KASTELIANNE FRANÇA DA SILVA (Participação Presencial)
Fisioterapia / Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo de Presidente Prudente - Toledo Prudente


Profa. Dra. ALESSANDRA MADIA MANTOVANI FABRI (Participação Presencial)
Fisioterapia / Centro Universitário Antônio Eufrásio de Toledo de Presidente Prudente - Toledo Prudente

Presidente Prudente, 28 de junho de 2024

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos que fizeram parte da sua elaboração, amigos, família e voluntários. Dedico também a todos que sonham em fazer parte do mundo acadêmico e por algum motivo não fizeram. Dedico ainda aqueles que acreditam na ciência e que respeitam e admiram os professores.

Agradecimientos

Acredito que sem **Deus**, não estaríamos aqui e nada seria possível. Diante disso, agradeço por cada luta, por cada experiência, cada pessoa que conheci e cada vitória. Todos os planos dEle acontecem na hora certa e da forma certa. Agradeço também a nossa **Mãezinha Maria** e a **São José** que com toda a certeza estiveram comigo a todos os momentos, mesmo quando eu achava que não. Agradeço também a grande **São Miguel Arcanjo** e **meu anjo da guarda** que me defende em tantas batalhas.

Família e amigos: sem vocês tudo isso também não seria possível. Em vocês encontro a força para continuar e o estímulo para sempre tentar mais e melhor. Obrigado por tudo mãe **Natalina**, meu pai **Valdir**, minha irmã **Jéssica**, minha avó **Luiza** e meu tios, tias e primos. **Diego**, obrigado por sempre estar comigo e me apoiar em todos os momentos. Amo vocês!!

A minha **família do estresse: Maju**, entramos ao mesmo tempo no doutorado e de lá para cá foram muitos apelidos pelos quais nos chamamos, que variam desde milho místico a gata mística e por aí vai (né kiga?). Sério, você é um ser extremamente especial, maravilhoso e incrível e agradeço todos os dias pela sua presença em minha vida (!); **João**, a grande amizade que virou irmandade, muito obrigado por cada conversa, cada momento, você é incrível (!), eu tive muita sorte de ganhar um irmão mais novo e que é muito importante para mim; **Denise**, a maravilhosa, perfeita e sensacional, ter sua amizade me faz muito feliz. Agradeço todos os dias por Deus ter te colocado em meu caminho e tanto você quanto o **Pedro** (além dos **pequeninos**) são muito especiais para mim, de verdade; **Helô**, como você é especial (misericórdia), você é incrível e sua amizade é muito preciosa, tenha certeza de que não se livrará de mim tão fácil (ai olha, só por Deus); **Natacha**, sensacional e incrível é pouco para te descrever, foi muito especial poder ficar mais próxima de você nessa fase do doutorado e agradeço demais por tudo; **Luh**, a

silenciosa, porém cirúrgica nos comentários, eu adoro o quanto você é um ícone maravilhoso e incrível (só os fortes irão entender); **Alice**, você também é muito incrível e agradeço demais toda a convivência que tivemos, muito obrigado por tudo; **Dy**, você é maravilhosa e sempre torço muito por você, obrigado por todos os momentos; **Mari**, você é sensacional e ver suas conquistas me enche de orgulho, conte sempre comigo; **Carol**, quanta histórias nós temos (socorro), você é maravilhosa e deslumbrante, muito obrigado por tudo e cada vez que me ajudou; **Mayara**, você também é sensacional e incrível, saudades de te atormentar pessoalmente, obrigado por tudo; **Jéssica, Júlio, Andrey e Alan**, muito obrigado por todas as vezes que vocês confirmam em mim para pedir ajuda (internamente eu me achava o incrível por ajudar haha), vocês são maravilhosos. Não posso deixar de agradecer também a **Ester** e a **Maria Fernanda**, vocês duas são supimpas (incríveis e sensacionais, só quis variar um pouco os adjetivos que já estão repetitivos), que saudade da convivência semanal na clínica. Todos vocês **estressinhos da pós-graduação** (os que já deixaram de conviver no lab também) são como irmãos mais novos para mim, muitas vezes me stressaram tanto que eu queria brigar com a maioria de vocês, mas amo imensamente (alguns mais que outros, zueira ou não; risos, risos, risos) <3, obrigado! Vocês são ícones stressados (ou ícones stressadores).

Aos **estressinhos da graduação**: conviver com vocês nesses últimos anos foi incrível e muito construtivo. Vocês são maravilhosos e não fazem ideia do quanto me ajudaram, não vou colocar todos os nomes se não ficaria extenso demais, mas todos vocês são especiais. Os únicos exclusivos que irei agradecer são meus filhotes atuais (haha): **Augusto, Amanda e Gustavo** eu tenho tanto orgulho de vocês e

agradeço demais por cada aprendizado transmitido a mim. Espero que eu possa ter contribuído pelo menos um pouquinho com a formação de vocês.

Aos **meus ex-aluninhos** (a emoção de dizer isso haha): sejam eles da **graduação** (que foram umas 5 turmas ou mais), quanto da **pós-graduação** (**Rosana, Tiago, Amanda Ciola, Cássia, Lara Lopes, Felipe Malacrida, Gabriela, Driely, Carol, Hugo, Rhuan, Natália, Leandro, Letícia**), para mim é uma emoção imensa ver vocês se formando, passando em processos seletivos e crescendo cada vez mais como profissionais e pessoas. Obrigado por cada lição, cada experiência, cada pergunta ou situação desafiadora que me fizeram crescer e melhorar cada vez mais. Gratiluz **.

Talita, o que seria da minha vida de docente sem você?? Você é incrível e luz na vida das pessoas, muito obrigado por cada ajuda e cada fofoca no departamento, aliás, precisamos nos encontrar mais para fofocar hahaha.

Agora, agradeço **IMENSAMENTE** os meus professores e mestres, que sem vocês, não estaria onde estou hoje.

Profa. Anne, você foi e sempre será uma inspiração para mim. Lembro do meu primeiro ano de laboratório o quanto eu te admirava e olhando hoje, essa admiração só cresce cada vez mais e mais. Eu acho incrível como você pode ser um ícone sensacional. Obrigado por tanto, obrigado por você ser você! Amo você!!

Profa. Rose, da graduação a pós-graduação, que emoção a ter sempre por perto! A sra. é incrível e sensacional, eu tive muita sorte de poder ser seu aluno (de graduação e pós-graduação) depois, colega de departamento! Muito obrigado por cada oportunidade, cada conversa, cada momento! Amo a sra.!

Prof. Augusto, o ícone diferencial. Eu juro que ainda tento entender você, mas percebi que você não é para ser entendido, e sim, vivenciado. Obrigado por cada momento, cada risada (que foram muitas), você é excepcional!

Profa. Franciele, maravilhosa e incrível é pouco para descrevê-la, também pude a ter como professora na graduação, pós-graduação e já chegamos até a dividir a supervisão do estágio. Admiro muito você, muito obrigado por tudo!!

Prof. Diego, como eu disse na apresentação do SIMFISC de 2023, o sr. é zica! Admiro demais e tenho muito carinho pelo sr., obrigado por tantas contribuições não só em trabalhos, mas em cada banca e encontros com o sr. Sensacional!

Profa. Alessandra (Leka) e Profa. Lilian, tenho imensa admiração por vocês e agradeço imensamente todas as contribuições que foram dadas ao trabalho, assim como a disponibilidade de vocês serem parte da minha banca! Muito obrigado mesmo!!

Antes de terminar, agradeço a todos os pacientes que foram voluntários dessa pesquisa. Vocês são incríveis e sentirei muita saudade de todos **os pacientes da cardiologia FCT/UNESP**! É muito incrível só de passar pela porta vocês todos gritarem e dizerem que sentem saudades, que estão sempre orando por mim para conseguir coisas novas e dizerem o que me acham especial! Eu acho todos vocês especiais e tenho cada memória (de graduação, pós-graduação e docente supervisor) guardadas em meu coração. Obrigado por tanto!!

E para encerrar com chave de ouro (ou melhor, troféu de platina do Playstation: **Prof., Luiz**! Cara, eu não tenho nem palavras para agradecer ao sr.! Sério, se antes (na graduação) eu ficava mudo por vergonha, hoje eu fico mudo pois palavra alguma pode descrever o que o sr. foi e é em minha vida acadêmica, profissional e pessoal. Quem diria que lá em 2014 quando eu entrei no laboratório, eu estaria no doutorado com o sr. me orientando e ainda por cima me dando dicas de como economizar nas compras de jogos de videogames, discutindo sobre quais jogos são legais para jogar e me cornetando para eu comprar um Xbox. Prof., o sr. é um homem incrível,

sensacional, maravilhoso e ícone orientador! Eu só tenho palavras de gratidão por tudo que o sr. fez e o quanto me ajudou em cada momento, em cada lição, em cada conversa e em cada experiência. Se um dia eu ser um pedacinho da unha do seu dedinho do pé, eu me realizei. E muito. Nesses 10 anos de laboratório eu nunca me senti desamparado. Eu tenho muito orgulho de dizer que eu tenho o melhor e mais incrível orientador do mundo <3! Amo o sr.! Gratidão demais!!

SE EU ESQUECI DE ALGUÉM, PERDÃO, É MUITA PRESSÃO ESCREVER OS
AGRADECIMENTOS, SOCORRO!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de
Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de
Financiamento 001.



HEHEHE

Epígrafes

“*Nem sempre se ouve a voz de Aslam quando Ele está presente, mas sempre se sabe
que Ele está lá.*”

C.S. Lewis, “O Leão, a Feiticeira e o Guarda-Roupa”

“*A maior recompensa por nossos esforços não é o que conseguimos para nós
mesmos, mas o que conseguimos para outros através de nós*”.

Orison Swett Marden

RESUMO

INTRODUÇÃO: as doenças cardiovasculares (DCV) promovem alterações importantes no perfil bioquímico inflamatório, lipídico e glicêmico dos participantes de programas de reabilitação cardíaca (PRC). Durante a realização desses programas, por submeterem os pacientes ao esforço físico, existe a ocorrência de eventos adversos de menor complexidade (sinais e sintomas). Identificar se existem relações entre os perfis e sinais e sintomas, pode otimizar estratégias de monitorização, além de fornecer novas formas de estratificar o risco cardíaco. **OBJETIVOS:** identificar se existe relação entre o perfil bioquímico inflamatório (IL-6, IL-10 e TNF-alpha) e a ocorrência de sinais e sintomas em um PRC; entender essas relações baseadas no sexo; avaliar se existe relação entre alterações nessas variáveis, após a realização de 8 meses de um PRC e o comportamento; avaliar se os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de alta densidade (HDL), triglicerídeos (TG), colesterol total (CT) e glicemia se relacionam com a ocorrência de sinais e sintomas e entender se alguma variável promove maior influência sobre a taxa de ocorrência desses eventos durante um PRC. **MÉTODOS:** 38 participantes de um PCR tiveram os biomarcadores inflamatórios (IL-6, TNF-alpha e IL-10) avaliados e foram acompanhados por 24 sessões para avaliar a ocorrência de sinais e sintomas; para investigar as alterações, foram avaliados 33 pacientes, que depois da primeira análise sanguínea e coleta de sinais e sintomas, realizaram 6 meses de atividade habitual de PRC sem acompanhamento e logo após, os primeiros passos repetidos novamente; já para a análise do perfil lipídico e glicêmico, dados de LDL, HDL, TG, CT e glicemia dos exames de sangue de 50 participantes foram coletados e categorizados em valores normais e anormais para todas as variáveis e dados de 24 sessões sobre a ocorrência de sinais e sintomas, recuperados dos prontuários. **RESULTADOS:** quanto maiores níveis de TNF-alpha e IL-6, menos ocorrências de distúrbios do ritmo $r=-0,405$ ($p=0,012$) e $r=-0,370$ ($p=0,022$), total de sinais e sintomas $r=-0,405$ ($p=0,015$) e $r=-0,356$ ($p=0,028$) e apenas sinais $r=-0,383$ ($p=0,018$) e $r=-0,427$ ($p=0,008$)

foram observados. Correlações inversa entre TNF-alpha e aumentos anormais na pressão arterial sistólica ($r=0,456$; $p=0,049$) e entre IL-10 e fadiga ($r=-0,480$; $p=0,037$) para os homens e diferença apenas na ocorrência de fadiga ($p=0,030$) entre homens e mulheres; Após 8 meses, o perfil bioquímico inflamatório e ocorrência de sinais e sintomas não mudaram significativamente ($p>0,05$), porém houve uma diminuição não significativa da ocorrência de sinais e sintomas ($p>0,05$), assim como mais pacientes com respostas positivas para IL-6 e IL-10 e apenas IL-10 se relacionou com o total de sinais e sintomas ($p=0,012$) e apenas com os sintomas ($p=0,011$); valores de glicemia alterada elevaram em 34% ($p\text{-valor}=0,049$) a taxa de ocorrência de sinais e sintomas gerais e o CT 1240% ($p\text{-valor}=0,013$). HDL, LDL e TG diminuíram a taxa de ocorrência em 46%, 71% e 43% ($p\text{-valor}<0,001$). No aquecimento o LDL e CT normais diminuíram em 92% ($p\text{-valor}<0,001$) a taxa de ocorrência. Na resistência e relaxamento a glicemia elevou em 22% ($p\text{-valor}=0,001$) e 233% ($p\text{-valor}<0,001$) a taxa de ocorrência de apenas sinais. No relaxamento o CT aumentou em 1174% ($p\text{-valor}=0,013$) a ocorrência de apenas sinais.

CONCLUSÕES: Níveis mais altos de TNF-alpha e IL-6 estão associados a uma diminuição nos distúrbios do ritmo cardíaco, total de sinais e sintomas e apenas sinais, assim como níveis mais altos de TNF-alpha, diminuem alterações anormais da pressão arterial sistólica e IL-10 diminuem a ocorrência de fadiga. Após 8 meses de PRC, o perfil bioquímico inflamatório e ocorrência de sinais e sintomas não mudaram significativamente, porém houve uma diminuição da ocorrência geral de sinais e sintomas e mais pacientes com respostas positivas para IL-6 e IL-10, sendo que apenas IL-10 se relacionou com o total de sinais e sintomas e apenas sintomas; A glicemia e CT alterados aumentaram a taxa de sinais e sintomas gerais e de apenas sinais, o HDL, LDL e TG controlados diminuíram a taxa de ocorrência de sinais e sintomas.

Palavras-chave: Reabilitação Cardíaca; Sinais e Sintomas; Risco Cardíaco; Fatores de Risco Cardiovasculares; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cardiovascular diseases (CVD) promote important changes in the inflammatory, lipid and glycemic biochemical profile of participants in cardiac rehabilitation programs (CRP). During the performance of these programs, because they subject patients to physical exertion, there is the occurrence of less complex adverse events (signs and symptoms). Identifying whether there are relationships between profiles and signs and symptoms can optimize monitoring strategies, as well as provide new ways to stratify cardiac risk. **OBJECTIVES:** to identify whether there is a relationship between the inflammatory biochemical profile (IL-6, IL-10 and TNF-alpha) and the occurrence of signs and symptoms in a CRP; to understand these relationships based on sex; to evaluate whether there is a relationship between changes in these variables after 8 months of a CRP and behavior; to evaluate whether the levels of low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL), triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and glycemia are related to the occurrence of signs and symptoms and to understand if any variable has a greater influence on the rate of occurrence of these events during a CRP. **METHODS:** 38 participants of a PCR had the inflammatory biomarkers (IL-6, TNF-alpha and IL-10) evaluated and were followed up for 24 sessions to evaluate the occurrence of signs and symptoms; to investigate the alterations, 33 patients were evaluated, who, after the first blood analysis and collection of signs and symptoms, performed 6 months of usual PRC activity without follow-up and soon after. the first steps repeated again; for the analysis of the lipid and glycemic profile, data on LDL, HDL, TG, CT and blood glucose from the blood tests of 50 participants were collected and categorized into normal and abnormal values for all variables and data from 24 sessions on the occurrence of signs and symptoms, retrieved from the medical records. **RESULTS:** the higher levels of TNF-alpha and IL-6, the fewer occurrences of rhythm disorders $r=-0.405$ ($p=0.012$) and $r=-0.370$ ($p=0.022$), total signs and symptoms $r=-0.405$ ($p=0.015$) and $r=-0.356$ ($p=0.028$) and only signs $r=-0.383$ ($p=0.018$) and $r=-0.427$ ($p=0.008$) were observed. Inverse correlations between TNF-alpha

and abnormal increases in systolic blood pressure ($r=0.456$; $p=0.049$) and between IL-10 and fatigue ($r=-0.480$; $p=0.037$) for men and difference only in the occurrence of fatigue ($p=0.030$) between men and women; After 8 months, the inflammatory biochemical profile and the occurrence of signs and symptoms did not change significantly ($p>0.05$), but there was a non-significant decrease in the occurrence of signs and symptoms ($p>0.05$), as well as more patients with positive responses to IL-6 and IL-10 and only IL-10 was related to the total number of signs and symptoms ($p=0.012$) and only to the symptoms ($p=0.011$); altered blood glucose values increased the rate of occurrence of general signs and symptoms by 34% ($p\text{-value}=0.049$) and TC by 1240% ($p\text{-value}=0.013$). HDL, LDL, and TG decreased the occurrence rate by 46%, 71%, and 43% ($p\text{-value}<0.001$). In warming, normal LDL and TC decreased the occurrence rate by 92% ($p\text{-value}<0.001$). In resistance and relaxation, blood glucose increased the rate of occurrence of only signs by 22% ($p\text{-value}=0.001$) and 233% ($p\text{-value}<0.001$). In relaxation, the TC increased the occurrence of only signs by 1174% ($p\text{-value}=0.013$). **CONCLUSIONS:** Higher levels of TNF-alpha and IL-6 are associated with a decrease in heart rhythm disturbances, total signs and symptoms and signs alone, as well as higher levels of TNF-alpha, decrease abnormal changes in systolic blood pressure and IL-10 decrease the occurrence of fatigue. After 8 months of CRP, the inflammatory biochemical profile and the occurrence of signs and symptoms did not change significantly, but there was a decrease in the overall occurrence of signs and symptoms and more patients with positive responses to IL-6 and IL-10, and only IL-10 was related to the total signs and symptoms and only symptoms; Altered blood glucose and TC increased the rate of general signs and symptoms, and controlled HDL, LDL, and TG decreased the rate of occurrence of signs and symptoms.

Keywords: Cardiac Rehabilitation; Signs and Symptoms; Cardiac Risk; Cardiac Risk Factors; Cardiovascular Diseases.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Imagem 1. Fluxograma do estudo (artigo 1)	53
Figura 1 (artigo 2). Alterações das citocinas inflamatórias após 8 meses de PCR....	79
Figura 2 (artigo 2). Mudanças nos sinais e sintomas após 8 meses de PCR.....	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 (artigo 1). Caracterização dos participantes incluídos no estudo e comparação entre os sexos das variáveis de caracterização (N=38)	54
Tabela 2 (artigo 1). Correlações entre citocinas inflamatórias e eventos simples observados no programa de reabilitação cardíaca, também divididos por sexo (N=38)	55
Tabela 3 (artigo 1). Comparações entre citocinas inflamatórias e eventos simples observados no programa de reabilitação cardíaca, divididos por sexo e ajustados para uso de estatina e idade (n=38)	56
Tabela 1 (artigo 2). Características físicas e clínicas dos pacientes analisados (N = 33)	76
Tabela 2 (artigo 2). Comparações entre o valor basal e após 8 meses de PCR de biomarcadores, sinais e sintomas inflamatórios, apenas sinais e apenas sintomas.....	77
Tabela 3. Relações entre as variações das citocinas inflamatórias TNF-alpha, IL-6 e IL-10 com as variações de sinais e sintomas, apenas sinais e somente sintomas, após 8 meses de PCR.....	78
Tabela 1 (artigo 3). Características da população incluída no estudo (n=50)	101
Tabela 2 (artigo 3). Ocorrência de sinais e sintomas durante as etapas das sessões de reabilitação cardíaca.....	102
Tabela 3 (artigo 3). Regressão de Poisson univariável e multivariável para o total da sessão, considerando sinais e sintomas gerais, apenas sinais e apenas sintomas.....	103
Tabela 4 (artigo 3). Regressão de Poisson univariável e multivariável para o período de aquecimento, resistência e relaxamento, considerando sinais e sintomas gerais, apenas sinais e apenas sintomas.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CT	Colesterol total
DCV	Doenças cardiovasculares
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mg/dL	Miligrama por decilitro
pCR	Proteína C-Reativa
PRC	Programa de reabilitação cardíaca
TG	Triglicérides
TNF-alpha	Fator de necrose tumoral alfa

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
R\$	Reais brasileiro
\$	Dólares americanos
=	Igual

Sumário

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL.....	27
ARTIGO 1	34
ARTIGO 2	57
ARTIGO 3	81
CONCLUSÕES DA TESE.....	105
BIBLIOGRAFIA DA INTRODUÇÃO GERAL.....	106
RELATÓRIO DE ATIVIDADES DO DISCENTE.....	111

Apresentação

Esta tese de doutorado está apresentada em consonância com as normas do modelo de dissertação do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em **Fisioterapia** da **Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”**. A presente tese segue o formato alternativo e está dividida da seguinte forma: introdução geral, manuscrito 1, manuscrito 2, manuscrito 3, conclusões gerais, referências relacionadas a introdução geral (seguindo padrão *Vancouver*) e relatório de atividades do discente.

Os dados apresentados nessa tese de doutorado contemplam resultados de pesquisas realizadas no **Laboratório de Fisiologia do Estresse**, da Faculdade de Ciências e Tecnologia – FCT/UNESP, o qual é coordenado pelo Prof. Dr. Luiz Carlos Marques Vanderlei.

<https://labdoestresse.wixsite.com/labdoestresse>

<https://www.instagram.com/labfisiologiadoestresse>

<https://twitter.com/LabdoEstresse>

<http://lattes.cnpq.br/7234822202564432>

INTRODUÇÃO GERAL

De acordo com a *American Heart Association*, as doenças cardiovasculares (DCV) estão no topo das principais causas de morte no mundo¹. Em seu mais recente relatório de 2024, foi divulgado que em 2021 foram creditadas as DCV cerca de 19,91 milhões de mortes mundiais, o que representou um aumento de 21,56% em relação aos dados apresentados no ano de 2010².

No Brasil, no ano de 2019, cerca de 397.993 mortes foram registradas pelas DCV³. Ainda, entre os anos de 2016 e 2019 foi possível observar uma tendência de acréscimo nas mortes referentes às DCV, principalmente para os estados do Acre, Roraima e Pará. De maneira geral, a região sudeste apresenta a maior taxa de mortalidade nos anos de 2016 e 2019⁴.

Além do impacto da mortalidade, o cenário econômico também sofre influência direta. Nos Estados Unidos entre os anos de 2019 e 2020, um total estimado de \$ 422,3 bilhões de dólares foram gastos considerando diretamente ou indiretamente com as DCV². Siqueira et al.⁵ descrevem que cerca de 37,1 bilhões de reais foram gastos em 2015 com as DCV e observada uma elevação de 17% nos custos no período de 2010-2015, sendo cerca de 2,6 bilhões relacionados a hospitalizações e 2,06 bilhões para realização de cirurgia ou procedimentos em geral, um valor estimado em 0,7% do produto interno bruto.

Além da alta mortalidade e alto impacto econômico, as DCV promovem uma série de alterações negativas no organismo do indivíduo. Alterações estruturais miocárdicas são comuns nas DCV. Essas alterações estruturais podem ser relacionadas à hipertrofia cardíaca patológica que interfere diretamente na principal função do coração que é manter a perfusão de órgãos periféricos, combinando sua demanda durante as condições normais e de estresse⁶. A presença

da DCV é altamente relacionada a diminuição da capacidade funcional, bem como limitações importantes em atividades de vida diária⁷.

Dentre outras alterações importantes relacionadas às DCV podem ser citadas, principalmente, a diminuição da força muscular geral⁸ e consequente diminuição da capacidade física do indivíduo⁹, que por sua vez colabora diretamente para o impedimento de realizar diversas atividades de vida diária e/ou atividades relacionadas ao trabalho, e ainda, uma diminuição muito importante da qualidade de vida¹⁰.

Parâmetros bioquímicos são muito influenciados pela presença de DCV ou mesmo de fatores de risco cardiovasculares. Os perfis bioquímico inflamatório, lipídico e glicêmico, por exemplo, sofrem influência¹¹⁻¹⁴.

Associado ao envelhecimento e a presença de DCV, os indivíduos apresentam um estado de inflamação crônica, no qual existe um aumento do nível de citocinas pró-inflamatórias basais em resposta a estressores fisiológicos e ambientais, o que acarreta um nível de funcionamento baixo, mesmo que não eficaz do sistema imunológico¹². Acresce que a inflamação é constantemente associada a fragilidade, anemia, câncer, incapacidade, osteoporose, sarcopenia, morbidade e aumento da mortalidade. A aterosclerose e a resistência à insulina são os principais mecanismos associados às DCV, por exemplo¹¹.

Dentre os principais biomarcadores inflamatórios estudados, temos as interleucinas 6 (IL-6) e 10 (IL-10), o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a proteína C-Reativa (pCR). A presença de aterosclerose está intimamente associada a atuação da IL-10 (um marcador anti-inflamatório), uma vez que a presença de placas de ateroma promove um aumento expressivo da produção de TNF-alfa (um marcador pró-inflamatório), que por sua vez está diretamente associado a presença

de angina instável, por exemplo, e a IL-10 apresenta o papel de realizar o controle sobre o processo inflamatório¹⁵.

Em indivíduos que sofreram infarto, por exemplo, a resposta inata ao estresse é ativada para proteger o coração contra a necrose, que se apresenta como níveis elevados de algumas citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 1 β , IL-6 e TNF-alpha. Inicialmente a importância da inflamação está na proteção e cicatrização dos tecidos lesionados. Entretanto, esse quadro exacerbado pode potencializar lesões miocárdicas, e consequentemente o tecido fibrótico aumentado pode danificar a estrutura normal e a função contrátil do coração¹⁵.

Eventos cardíacos adversos de maior complexidade, como o IAM, parada cardiorrespiratória, acidente vascular encefálico e morte súbita, também são associados aos biomarcadores inflamatórios¹⁶⁻¹⁸. A revisão de Liu et al.¹⁶, destaca que os dados da meta análise realizada apoiaram a existência de uma relação entre altos níveis séricos de IL-10 e eventos adversos de maior complexidade em pacientes com síndrome coronária aguda. Soares et al.¹⁸ descrevem que altos níveis de IL-6 e TNF-alpha estão associados a disfunção valvar grave, enquanto altos níveis de IL-10 e IL-4 previram a ocorrência de eventos adversos subsequentes.

Yang et al.¹⁷ por sua vez, destacam também em uma meta análise realizada, que o nível plasmático de IL-6 dos pacientes com síndrome coronária aguda grave (avaliada pelas concentrações de pCR) foi significativamente maior do que o dos pacientes com a mesma condição, porém não grave. Ainda, os pacientes com ocorrência prévia de eventos cardiovasculares adversos mais complexos, apresentaram níveis plasmáticos de IL-6 significativamente mais elevados do que os pacientes sem experiência de tais eventos.

Em relação ao perfil lipídico tradicional, o colesterol total (CT), o triglicérides (TG), a lipoproteína de alta densidade (HDL) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL) estão diretamente envolvidos no processo de aterosclerose, visto a grande deposição de lipídios com consequente formação da placa aterosclerótica e subsequente obstrução arterial, assim como a inflamação de baixo grau¹⁴.

Segundo Sadeghi et al.¹⁹ os eventos cardiovasculares foram significativamente maiores em pacientes que apresentavam dislipidemia, ou seja, tinham o perfil lipídico com valores fora da normalidade. A presença da dislipidemia aumentou de maneira significativa o risco de desenvolver eventos cardiovasculares em 15 anos em 1,59 vezes.

Por sua vez, Wu et. al.²⁰ demonstraram que existe uma relação inversa entre o TG e a fração de ejeção ventricular esquerda, onde maiores níveis de TG se relacionam com menores valores de fração de ejeção. Kaneko et al.²¹ em seu estudo, demonstraram significativamente que valores de LDL maior ou igual a 140 mg/dL, HDL menor que 40 mg/dL e TG maior ou igual a 150 mg/dL foram independentemente associados à incidência de infarto do miocárdio, angina e insuficiência cardíaca, em indivíduos com menos de 50 anos de idade. Kamon et al.²² por sua vez, demonstraram que a incidência de infarto agudo do miocárdio, angina e insuficiência cardíaca aumentou 1.14, 1.06 e 1.10 em homens e 1.18, 1.09 e 1.10 em mulheres, respectivamente.

Ademais, a presença de descontrole glicêmico, mais conhecido como condições de Diabetes *Mellitus* tipo 1 ou 2, podem aumentar exponencialmente as complicações vasculares, que por sua vez, contribuem significativamente para o aumento da mortalidade principalmente pela DCV²³. A revisão de Htay et al.²³ descreve que as taxas de mortalidade foram de 19% considerando um intervalo de

8 anos, com 40% desses óbitos sendo atribuídos às DCV e que entre 15% e 81% dos diabéticos tipo 2 apresentam pelo menos uma complicação cardiovascular, sendo: hipertensão arterial, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca. No estudo de Baluja et al.²⁴, dos 1.400 pacientes diabéticos avaliados, 783 (55,9%) apresentaram 1 ou mais eventos adversos cardíacos e cerebrovascular de maior complexidade.

Diante disso, estratégias para controle e tratamento dos fatores de risco cardiovasculares que estão associados às DCV, bem como também os aspectos de prevenção primária e secundária, apresentam uma grande importância. Os programas de reabilitação cardíaca (PRC) baseados em exercício físico são altamente eficazes e recomendados, uma vez que promovem diversos benefícios para os indivíduos neles inseridos²⁵. Dentre esses benefícios, podemos citar a redução do risco de infarto, uma redução na mortalidade por todas as causas e uma grande redução na hospitalização por todas as causas, juntamente com os custos de saúde associados, e melhor, um aumento da qualidade de vida dos indivíduos^{26,27}.

Apesar dos seus benefícios, durante a realização dos exercícios dentro desses programas, podem ocorrer a presença de eventos cardíacos menos complexos, também chamados de sinais e sintomas²⁸⁻³⁰. Em um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa, Vanderlei et al.²⁸ demonstrou a ocorrência de sinais e sintomas como angina, palidez, taquipneia, alterações na frequência de pulso, aumentos anormais de pressão arterial, dor muscular, dentre outros.

A partir disso, nosso grupo de pesquisa busca compreender melhor quais fatores/ferramentas podem ser utilizados para investigar a possibilidade de prever tais ocorrência dos sinais e sintomas durante a realização de exercícios em um PRC³¹. Identificar possíveis relações com a ocorrência dos mesmos, podem certamente contribuir para um aumento na segurança desses programas, visto que

esses sinais e sintomas, mesmo que menos complexos, são importantes independentemente do número de sua ocorrência ou sua intensidade e podem preceder a ocorrência dos eventos adversos complexos.³²

Dessa forma, identificamos na literatura que as DCV promovem alterações importantes no perfil bioquímico inflamatório, lipídico e glicêmico dos indivíduos e que esse perfil está diretamente relacionado a piores prognósticos e a possibilidade aumentada de ocorrências de eventos adversos cardíacos de maior complexidade¹⁶⁻¹⁸. Ainda, é altamente consolidada a importância do PRC no tratamento e manejo das DCV e seus fatores de risco, e que ainda, por serem baseados em exercícios físicos, existe a ocorrência de eventos adversos de menor complexidade, também chamados de sinais e sintomas²⁸⁻³⁰.

Porém, pelo nosso conhecimento, não são documentadas relações entre o perfil bioquímico inflamatório, lipídicos e glicêmicos e a ocorrência desses eventos adversos menos complexos (que são igualmente importantes aos de maior complexidade³²), durante a realização de exercícios físicos dentro de PRC. Como mencionado anteriormente, identificar se existe essa relação e como a mesma se comporta, pode otimizar estratégias de monitorização para determinados indivíduos, além de possivelmente modificar estratégias de tratamento farmacológico e até mesmo fornecer novas formas de estratificar o risco cardíaco desses indivíduos, uma vez que as ferramentas disponíveis atualmente, não são muito sensíveis e podem prejudicar as ações que os profissionais que trabalham nesses programas realizam²⁹.

Dessa forma, a presente tese de doutorado apresenta os seguintes objetivos:

a) identificar se existe relação entre o perfil bioquímico inflamatório (IL-6, IL-10 e TNF-alpha) e a ocorrência de eventos adversos de menor complexidade (sinais,

sintomas e sinais e sintomas) em um PRC, e entender como essas relações se comportam baseadas no sexo dos indivíduos; b) investigar se existe relação entre alterações no perfil bioquímico inflamatório e alterações na ocorrência de eventos adversos de menor complexidade, após a realização de 8 meses de um PRC e investigar como foi o comportamento das variáveis descritas e se houve diferença após o período de 6 meses; c) avaliar se os níveis de LDL, HDL, TG, CT e glicemia se relacionam com a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos simples (sinais e sintomas) e entender se alguma variável promove maior influência sobre a taxa de ocorrência desses eventos durante as sessões de um PRC. Ainda, identificar como essas relações e as taxas de ocorrências se comportam, baseados nas diferentes etapas de uma sessão de PRC.

Para isso, foram elaborados 3 manuscritos, que são apresentados a seguir:

ARTIGO 1

**CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E SUAS CORRELAÇÕES COM EVENTOS
CARDÍACOS SIMPLES EM UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO CARDÍACA:
EXISTEM DIFERENÇA ENTRE OS SEXOS? ESTUDO OBSERVACIONAL
LONGITUDINAL**

biomarcadores inflamatórios & eventos simples na reabilitação cardíaca

¹Felipe Ribeiro Ph.D., ¹Luiz Carlos Marques Vanderlei Ph.D.

¹ Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual Paulista - UNESP, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Departamento de Fisioterapia.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse associados a este estudo.

Corresponding author:

Felipe Ribeiro – ORCID: 0000-0001-8734-4233

E-mail: ribeiro-felipe@outlook.com | Tel. +55 18 3229-5819

São Roberto Simonsen, 305, Centro Educacional, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologias, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil, 19060-900.

RESUMO

Objetivos: Avaliar se há correlações entre os biomarcadores inflamatórios interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alpha) e eventos simples observados durante um programa de reabilitação cardíaca (PCR) e como essas correlações ocorrem entre homens e mulheres. **Métodos:** Este foi um estudo observacional longitudinal de seguimento no qual 38 participantes da PCR cujos biomarcadores inflamatórios foram medidos. Os pacientes foram acompanhados por um período de 24 sessões de PCR para avaliar a ocorrência de sinais e/ou sintomas. Análises de correlação foram realizadas entre os biomarcadores e o número total de eventos isolados, apenas sinais, apenas sintomas e cada evento isolado. As comparações entre homens e mulheres foram realizadas por meio do teste t de Student ou do teste de Mann-Whitney, além de análise de covariância, com ajustes de idade e uso de estatinas. **Resultados:** TNF-alpha: distúrbios do ritmo $R=-0,405$ ($p=0,012$); total de eventos simples $R=-0,405$ ($p=0,015$); apenas sinais $R=-0,383$ ($p=0,018$); IL-6: distúrbios do ritmo $R=-0,370$ ($p=0,022$); total de eventos simples $R=-0,356$ ($p=0,028$); e apenas sinais $R=-0,427$ ($p=0,008$). Houve também correlação inversa entre TNF-alpha e aumentos anormais da pressão arterial sistólica ($R=-0,456$; $p=0,049$) e entre IL-10 e fadiga ($R=-0,480$; $p=0,037$). Observou-se diferença apenas na ocorrência de fadiga ($p=0,030$). **Conclusão:** Existem relações inversas entre TNF-alpha e IL-6 e a ocorrência de distúrbios do ritmo, total de eventos isolados e a ocorrência de sinais. Nos homens, há relações inversas entre alterações anormais na pressão arterial sistólica e TNF-alpha e entre IL-10 e fadiga.

Palavras-chave: Reabilitação cardiovascular; Sinais e sintomas; Inflamação; Biomarcadores; Doenças cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

Programas de reabilitação cardíaca (PCR) baseados em exercício são altamente recomendados^{1,2}. No entanto, como eles são baseados no esforço físico^{1,2}, Eventos simples, também chamados de sinais e sintomas, podem ser observados³. Características do paciente e sexo podem influenciar esses eventos durante o exercício^{4,5}. A avaliação dos aspectos relacionados à ocorrência desses eventos nos PCR tem ganhado cada vez mais atenção^{6,7}.

Interleucina-6 (IL-6), IL-10 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) estão associados a eventos cardiovasculares complexos⁸⁻¹⁰. Níveis elevados de IL-6 e IL-10 têm sido associados a parada cardíaca, morte súbita, distúrbios complexos do ritmo e doença renal crônica^{8,9}. IL-6 e TNF- α estão associados com disfunção valvar grave, e IL-10 é preditiva de morte ou intervenção médica¹⁰. No entanto, estudos que considerem essas relações durante a gestação em pacientes com PCR ainda não foram realizados. Esses eventos são considerados simples e comuns na PCR^{3,6,7} mas pode preceder eventos cardíacos complexos¹¹.

Sexo e idade promovem alterações no perfil inflamatório^{12,13}. Estrogênio e testosterona influenciam na produção, sinalização e ação efetiva de biomarcadores inflamatórios¹². A idade interfere significativamente no sistema imunológico, e os homens têm mais fatores inflamatórios durante o envelhecimento do que as mulheres¹³.

Já o perfil inflamatório relaciona-se a eventos complexos⁸⁻¹⁰ e porque há uma diferença importante nesse perfil com base no sexo e na idade^{12,13}, investigar se há correlações entre esses perfis e a ocorrência de eventos simples durante a PCR fornece informações sobre os aspectos envolvidos nesse processo. Além disso, os

profissionais de saúde desses programas podem auxiliar nas estratégias adotadas para estratificação de risco, monitoramento e tratamento desses eventos.

Portanto, os objetivos deste estudo foram avaliar se existem correlações entre os biomarcadores inflamatórios IL-6, IL-10 e TNF-alpha e eventos simples observados durante a realização de uma PCR e como essas correlações se aplicam a homens e mulheres. Além disso, avaliamos se essas variáveis diferiam entre os sexos, considerando a idade e o uso de estatinas.

METHODS

Aspectos gerais do estudo e consenso ético

Este foi um estudo observacional longitudinal de seguimento que seguiu as diretrizes STROBE¹⁴. Os dados foram obtidos de pacientes com história de exercício físico e diagnóstico médico de DCV e/ou fator de risco relacionado à DCV, independentemente do sexo e da idade. Foram excluídos os pacientes que apresentaram erros na análise sanguínea. Os pacientes foram previamente informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pela ética humana da instituição (CAAE: 79213417.0.0000.5402) e todos os participantes consentiram e assinaram o termo de participação. Além disso, este estudo está registrado em ClinicalTrials.gov (NCT0344674).

Tamanho da amostra

O tamanho da amostra foi calculado (MedCalc, v.19.2.6; Oostende, Bélgica) considerando uma correlação estimada classificada como pelo menos moderada¹⁵ ($r=0,469$) entre a concentração de IL-6 e a ocorrência total de eventos simples

obtida em estudo piloto (n=10), com poder amostral de 80% e erro alfa de 5%. A concentração de IL-6 foi a maior na amostra final (n=33).

Desenho do estudo

O estudo foi realizado entre março e dezembro de 2018, período em que cada voluntário foi acompanhado por um período de 2 meses. Inicialmente, todos os voluntários tiveram seus prontuários analisados para extração dos dados, bem como as variáveis antropométricas mensuradas para caracterização da amostra, além de seus parâmetros bioquímicos (IL-6, TNF-alpha e IL-10). Posteriormente, cada um dos voluntários foi monitorado por um período de 24 sessões durante sessões rotineiras de PCR para avaliar a ocorrência de eventos simples. Profissionais previamente treinados realizaram observações para determinar a ocorrência de eventos simples. Os sintomas do paciente foram referidos e/ou confirmados.

Caracterização e avaliação dos voluntários

Os seguintes dados foram extraídos dos prontuários dos voluntários: idade, sexo, diagnóstico clínico com o qual o paciente foi encaminhado ao setor, fatores de risco para o desenvolvimento de DCV e tempo de reabilitação cardiovascular. Foram considerados os fatores de risco descritos pelo *American College of Sports Medicine* (ACSM)¹⁶. A estatura dos voluntários foi medida (estadiômetro: Sanny, ES2020, Brasil), e sua massa corporal (balança digital: Balmak, Bk-200Fa, Brasil) e índice de massa corporal também foram medidos¹⁷.

Análise de biomarcadores inflamatórios

Amostras de sangue foram coletadas especificamente entre março e setembro de 2018, e os níveis circulantes de IL-6, TNF-alpha e IL-10 foram medidos. Esses dados foram necessariamente obtidos antes do início do período de seguimento. Amostras de sangue (15 ml) foram coletadas pela manhã (7-11h) de indivíduos que estavam em jejum de 12 horas por uma enfermeira experiente. As amostras foram colocadas em dois tubos *vacutainer* (Becton Dickinson, BD, Juiz de Fora, MG, Brasil) contendo EDTA e centrifugadas a $3500 \times 60'$ por 15 minutos a 4°C para separação do soro, que foi armazenado a -20°C para posterior análise. Os biomarcadores inflamatórios IL-6, IL-10 e TNF-alpha foram avaliados usando kits comerciais de ELISA (R&D Systems, 614 McKinley Place NE, Minneapolis, EUA).

Programa de reabilitação cardíaca

As sessões de PCR consistiram em quatro estágios: repouso inicial, fase de aquecimento, fase de resistência e fase de relaxamento. O programa foi realizado três vezes por semana, em dias alternados, e cada sessão teve duração de 60 minutos – 5 minutos para repouso e avaliação dos parâmetros iniciais e eventos simples prévios ao exercício – para 15 minutos de aquecimento com exercícios progressivos de resistência ativa. Na fase de resistência (30 minutos), cada paciente foi submetido a um protocolo aeróbio individualizado de acordo com sua condição clínica e física, com intensidade entre 40 e 70% dos valores de reserva da frequência cardíaca para pacientes com diagnóstico de DCV e 60% a 80% para aqueles com fatores de risco em uso de bicicleta ergométrica e esteira ergométrica^{18,19}. No final, a fase de relaxamento (10 minutos) visa desacelerar o sistema cardiovascular. A presença de eventos isolados foi avaliada em todas as fases do programa¹⁸.

Identificação de eventos simples

Os eventos simples foram considerados³ sintomas: fadiga (escala de Borg modificada ≥ 7); dor muscular; angina; tontura; náusea; e câibras. Os sinais incluíram distúrbios do ritmo, aumento da pressão sistólica e/ou diastólica durante o exercício ($\geq 200/120$ mmHg), taquipneia e palidez. Os sinais foram identificados por profissionais previamente treinados para evitar possíveis erros de identificação. Os sintomas foram relatados e/ou confirmados pelo paciente. Os pacientes receberam uma aula sobre sinais e sintomas, suas definições e como poderiam identificá-los e relatá-los. A identificação foi realizada durante todas as fases da sessão, e a proporção de assistência foi de um fisioterapeuta para dois pacientes. O procedimento foi realizado por um período de 24 sessões e foi realizado por sessão, independentemente do número de vezes que o mesmo sinal/sintoma apareceu durante a sessão¹⁸.

Análise de dados

Utilizou-se estatística descritiva. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Foram detectadas correlações entre os níveis dos biomarcadores IL-6, IL-10 e TNF-alpha e o número total de sinais/sintomas, apenas sinais, apenas sintomas e cada um dos eventos isolados usando a correlação de *Pearson* ou *Spearman*. Posteriormente, as mesmas correlações foram analisadas separadamente para homens e mulheres. Para avaliar se havia diferenças entre os sexos, foram utilizados o teste t de *Student* para amostras não pareadas e o teste de *Mann-Whitney*, dependendo da normalidade. Para as variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado, com correção de continuidade de *Yates* ou teste exato de *Fisher*. A análise de covariância (ANCOVA) foi realizada para comparar

biomarcadores inflamatórios e eventos simples considerando idade e uso de estatina, fatores que influenciam diretamente o perfil bioquímico^{20,21}. O etaquadrado foi calculado²². Todos os resultados são discutidos ao nível de significância de 5%. A análise foi realizada no programa *Statistical Package for the Social Sciences* 22.0 (SPSS, Chicago, EUA).

RESULTADOS

Quarenta pacientes incluídos na PCR e que concordaram em participar do estudo foram analisados. Destes, 2 pacientes apresentaram erros na análise sanguínea e foram excluídos do estudo. Ao final, 38 pacientes foram acompanhados durante as 24 sessões de PCR e incluídos na análise final. A Figura 1 representa graficamente todas as etapas do estudo.

[FIGURA 1]

Esses participantes eram idosos e com sobrepeso e participavam do programa há 8,16 anos. Foram identificados 247 eventos simples, sendo os mais frequentes distúrbios do ritmo, fadiga e dores musculares. Essas variáveis não diferiram significativamente entre homens e mulheres ($p>0,05$; Tabela 1).

[TABELA 1]

A Tabela 2 mostra os dados de correlação entre citocinas inflamatórias e eventos isolados observados na PCR. Correlações significativas e negativas foram observadas entre níveis de TNF- α e distúrbios do ritmo, número total de eventos simples e apenas sinais. As mesmas correlações foram observadas entre esses eventos e a IL-6.

Para os homens, foram observadas correlações inversas significativas entre TNF- α e distúrbios do ritmo, alterações anormais da pressão arterial sistólica,

número total de eventos únicos e apenas sinais. Uma correlação inversa significativa entre os níveis de IL-10 e fadiga também foi observada em homens. Para as mulheres, não foi observada correlação significativa.

[TABELA 2]

Considerando a idade e o uso de estatinas como ajustes, maiores taxas de fadiga foram observadas nas mulheres ($p=0,030$), com tamanho médio de efeito de 0,131. Além disso, não foram observadas outras diferenças significativas ($p>0,05$). Apesar da ausência de significância entre homens e mulheres para os eventos distúrbio do ritmo, alterações anormais na pressão arterial diastólica e ocorrência apenas de sintomas, destacam-se os tamanhos médios de efeito para todos os eventos, com $\eta^2=0,071$, 0,108 e 0,095, respectivamente (Tabela 3).

[TABELA 3]

DISCUSSÃO

Houve correlação inversa entre TNF- α e IL-6 com a ocorrência de distúrbios do ritmo, o número total de eventos simples e a ocorrência apenas de sinais. Não houve correlação significativa entre biomarcadores inflamatórios e eventos simples. Para os homens, foram observadas correlações inversas significativas entre os níveis de TNF- α e distúrbios do ritmo, alterações anormais na pressão arterial sistólica, total de eventos simples e apenas sinais, e uma relação inversa entre os níveis de IL-10 e fadiga. Além disso, após ajuste para idade e uso de estatina, apenas a ocorrência de fadiga foi significativamente relacionada ao sexo.

Segundo Anaszewicz et al.²³, a hospitalização por casos graves de fibrilação atrial em pacientes com DCV foi inversamente relacionada aos níveis de TNF- α .

Vários mecanismos podem estar envolvidos. Modificações nos receptores tipo 1 e 2 ou IL6-Rs presentes nos cardiomiócitos e células endoteliais e os processos patogênicos que alteram as respostas de sinalização das citocinas em questão. A sinalização do TNF-alpha pode promover remodelamento elétrico, estrutural e contrátil atrial; alterações nos aspectos iônicos; e fibrose atrial, que colaboram com distúrbios do ritmo²⁴.

Em uma revisão de Xiangpeng et al.²⁵, tanto a IL-6 quanto o TNF-alpha estão diretamente relacionados ao aumento do potencial de ação dos cardiomiócitos e influenciam diretamente múltiplos canais iônicos. Isso aumenta a vulnerabilidade pró-arrítmica, uma vez que um aumento no período do potencial de ação pode estimular áreas ectópicas a promover nova contração miocárdica²⁶.

Também foram encontradas correlações significativas. Isso era esperado, pois como obtivemos uma correlação significativa entre esse perfil e os distúrbios rítmicos, que também compõem o total de eventos simples, entendemos que essas correlações significativas também ocorreram devido à presença de distúrbios rítmicos, que foram os eventos mais frequentes.

Kubica et al.²⁷ observaram que níveis aumentados de TNF-alpha e proteína C reativa foram preditores significativos de reestenose clínica e eventos cardíacos complexos. Aumentos nos níveis séricos de IL-6, IL-10 e outras interleucinas, independentemente das medidas lipídicas e da presença de 1 ou mais fatores de risco cardiovascular convencionais, foram associados a um risco aumentado de eventos cardíacos mais complexos (como parada cardíaca e morte súbita), mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas²⁸.

Para os homens, foram observadas correlações inversas entre alterações na pressão arterial sistólica e nos níveis de TNF-alpha e IL-10 e a ocorrência de fadiga.

Mecanismos neurais influenciam essas respostas ao exercício²⁹. Na via anti-inflamatória colinérgica (ação do sistema nervoso parassimpático), a acetilcolina atenua significativamente a inflamação³⁰. Como a maioria dos pacientes com PCR apresenta disfunções autonômicas (diminuição parassimpática)³¹ e alterações no perfil inflamatório podem gerar áreas fibróticas no leito vascular (influenciando também as respostas hemodinâmicas)³², as correlações observadas são plausíveis.

A correlação inversa entre os níveis de IL-10 e a ocorrência de fadiga em homens difere do que é normalmente identificado na literatura, uma vez que estados inflamatórios crônicos estão relacionados a um estado de fadiga e alterações psicológicas³³. Meyer et al.³⁴ relataram que esse estado está ligado a um aumento de IL-6, IL-10 e TNF-alpha e/ou desregulação da produção. Um distúrbio nos mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios está associado à fadiga, onde mesmo havendo aumento desses mediadores, a IL-10 não consegue desempenhar corretamente sua função e facilita os efeitos negativos de doenças e condições anormais já estabelecidas.

A fadiga também pode ser causada pela perfusão sanguínea inadequada nos músculos respiratórios e periféricos, o que reduz a capacidade oxidativa dos músculos³⁵. Além disso, durante o exercício, há um aumento do estresse de cisalhamento nas paredes dos vasos sanguíneos³⁶. Em pacientes cardiopatas, esse mecanismo está prejudicado, e o fluxo sanguíneo pode ser limitado devido à presença de placas ateroscleróticas, desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, estresse oxidativo e inflamação endotelial, o que pode comprometer a capacidade do músculo esquelético de receber oxigênio e nutrientes suficientes³⁶.

Os resultados obtidos em nosso estudo foram divergentes, pois quanto maior a concentração de citocinas, pior o quadro clínico geral e a condição do paciente. No nível de PCR, a intensidade do exercício é determinada de acordo com a condição clínica e física do paciente; portanto, quanto pior a condição clínica, menor a intensidade utilizada e, conseqüentemente, menor a probabilidade de o paciente apresentar sinais e/ou sintomas. Entendemos que novos estudos devem ser realizados para melhor compreender as relações obtidas para IL-10 nessa população.

Não foram observadas correlações para as mulheres. Vale ressaltar que, em relação ao diagnóstico clínico, observou-se menor número de coronariopatas e maior número de pacientes sem DCV. Portanto, pode-se supor que a condição clínica das mulheres tende a ser melhor do que a dos homens.

Diferenças importantes nas condições inflamatórias são observadas entre os sexos^{12,13}. Além disso, os homens apresentam níveis aumentados de interleucina-1, TNF-alpha, proteína antagonista do receptor anti-inflamatório, e fator de crescimento básico de fibroblastos (a partir de plaquetas), o que pode estar relacionado a eventos simples³⁷. Outra diferença importante é a resposta hormonal ao exercício. Além disso, os homens tendem a ter maiores níveis de testosterona e hormônio do crescimento, e as mulheres têm níveis de estrogênio mais pronunciados, o que pode ajudar a reduzir os danos musculares e a inflamação após o exercício³⁸.

Tais mecanismos podem influenciar diretamente na ocorrência de eventos simples. Embora a comparação dos perfis inflamatórios não tenha revelado diferenças significativas, os parâmetros aqui escolhidos podem não ser os mais

sensíveis para a obtenção de correlações com eventos simples em mulheres de acordo com o nível de PCR.

Apenas a fadiga foi significativamente diferente entre homens e mulheres. As mulheres apresentaram maior ocorrência de fadiga do que os homens (29 versus 8; $p = 0,339$), mas essa diferença não foi significativa. Após ajuste para idade e uso de estatinas, esses resultados foram mantidos (1,53 vs. 0,40; $p = 0,030$) e foram associados a um tamanho médio de efeito e a uma diferença significativa.

Com uma população jovem e saudável, Lewis et al.³⁹ relataram a existência de diferenças na fadiga durante o exercício entre os sexos. Keller et al.⁴⁰ relataram que, embora possa haver diferenças nas características fisiológicas e estruturais, a capacidade de fadiga não é diferente entre os sexos. Em nosso estudo, a presença apenas de fatores de risco foi maior para as mulheres e, consequentemente, a intensidade do exercício foi maior¹⁶, o que pode ter resultado em aumento da fadiga.

A falta de dosagens da proteína C-reativa, amplamente utilizada em avaliações de risco cardiovascular em longo prazo, é uma das limitações do estudo. Seu uso poderia permitir o surgimento de novas relações. Além disso, não foi possível identificar quais distúrbios rítmicos os pacientes apresentavam, o que permitiria uma melhor discussão dos achados.

Apesar dessas limitações, o presente estudo fornece informações importantes para a prática clínica. O desenho original do estudo destaca-se por ter sido o primeiro a avaliar as correlações entre biomarcadores inflamatórios e eventos simples. Estudos prévios avaliaram as associações desses genes apenas com eventos mais complexos.

Os resultados do nosso estudo chamam a atenção para a necessidade de determinar o perfil inflamatório desses pacientes e, com base nesses achados,

estratégias de monitorização podem ser intensificadas, assim como mudanças nos hábitos de vida. Esse achado também ressalta a importância da prática de exercícios físicos, especialmente na PCR. Embora não seja o foco, os resultados aqui apresentados podem abrir perspectivas para tratamentos farmacológicos que visem à identificação de biomarcadores inflamatórios.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram que, nos pacientes que receberam PCR, houve relações inversas entre TNF-alpha e IL-6 com a ocorrência de distúrbios do ritmo, o número total de eventos isolados e a ocorrência global de sinais. Quando estratificadas por sexo, essas relações foram observadas apenas para homens mais aqueles com alterações anormais na pressão arterial sistólica, e houve uma relação inversa significativa entre IL-10 e fadiga. Nas mulheres, observou-se maior ocorrência de fadiga, mesmo após ajuste para idade e uso de estatinas.

FINANCIAMENTO E RECONHECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) [processo 2017/20657-5] e pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa no Ensino Superior - Brasil (CAPES) [processo nº 001].

REFERÊNCIAS

1. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD TRS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2021;11:CD001800.

2. Patti A, Merlo L, Ambrosetti M SP. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Programs in Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin*. 2021;17:263–71.
3. Vanderlei LCM, Lopes PP, Tarumoto MH, Ramos EMC, Ramos D CFJCS. Análise de sinais e sintomas em programas ambulatoriais de exercícios físicos para pacientes cardíacos. *Arq Ciências da Saúde*. 2006;13:69–74.
4. Grace SL, Prior PL, Mamataz T, Hartley T, Oh P SN. Cardiac Rehabilitation Component Attendance and Impact of Intervening Clinical Events, as Well as Disease Severity and Risk Factor Burden. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2021;41:40–5.
5. Andrade JG, Deyell MW, Lee AYK ML. Sex Differences in Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2018;34:429–36.
6. Takahashi C, Ribeiro F, Vanzella LM, Lima IM, Ricci-Vitor AL, Christofaro DGD VLCM. Are signs and symptoms in cardiovascular rehabilitation correlated with heart rate variability? An observational longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20:853–9.
7. Ribeiro F, Takahashi C, Vanzella LM, Laurino MJL, Lima IM, Silva VEDS, Silva JPLN, Valente HB, da Silva AKF, Christofaro DGD VLCM. An investigation into whether cardiac risk stratification protocols actually predict complications in cardiac rehabilitation programs? *Clin Rehabil*. 2021;35:775–84.
8. Batra G, Ghukasyan Lakic T, Lindbäck J, Held C, White HD, Stewart RAH, Koenig W, Cannon CP, Budaj A, Hagström E, Siegbahn A WLSInvestigators. Interleukin 6 and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Chronic Coronary Syndrome. *JAMA Cardiol*. 2021;6:1440–5.
9. Liu J, Jia Y, Li X, Xu R, Zhu C, Guo Y, Wu N LJ. Serum interleukin-10 levels and adverse events in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127:150–6.
10. Diamantino Soares AC, Araújo Passos LS, Sable C, Beaton A, Ribeiro VT, Gollob KJ, Dutra WO NMCP. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *Int J Cardiol*. 2019;289:107–9.
11. Løvlien M, Johansson I, Hole T SB. Early warning signs of an acute myocardial infarction and their influence on symptoms during the acute phase, with comparisons by gender. *Gend Med*. 2009;6:444–53.

12. Demyanets S, Wojta J. Sex differences in effects and use of anti-inflammatory drugs. *Handb Exp Pharmacol* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 25];214:443–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23027462/>
13. Huang Z, Chen B, Liu X, Li H, Xie L, Gao Y, et al. Effects of sex and aging on the immune cell landscape as assessed by single-cell transcriptomic analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 25];118. Available from: [/pmc/articles/PMC8379935/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35379935/)
14. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jun 26];13:S31–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930717/>
15. Schober P, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg* [Internet]. 2018 [cited 2023 Apr 25];126:1763–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481436/>
16. Stefani L GG. Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1005:123–41.
17. Chiolerio A. Body mass index as socioeconomic indicator. *BMJ*. 2021;373.
18. Vanzella LM, Takahashi C, Ribeiro F, Lima IM, Silva AKFD, Christófaró DGD VLCM. Efficacy of risk stratification protocols and clinical, physical, and biochemical parameters to preverse signals and symptoms during cardiovascular rehabilitation programs: Protocol for an observational trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e15700.
19. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, Urhausen A WMEA for CP and RAA of C and PRCA of CRehabilitation. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitat. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:442–67.
20. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 29];16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037581/>
21. Bulati M, Caruso C, Colonna-Romano G. From lymphopoiesis to plasma cells differentiation, the age-related modifications of B cell compartment are influenced by “inflamm-ageing.” *Ageing Res Rev*. 2017;36:125–36.

22. Maher JM, Markey JC E-MD. The other half of the story: effect size analysis in quantitative research. *CBE Life Sci Educ*. 2013;12:345–51.
23. Anaszewicz M, Wawrzęńczyk A, Czerniak B, Banaś W, Socha E, Lis K, et al. Leptin, adiponectin, tumor necrosis factor α , and irisin concentrations as factors linking obesity with the risk of atrial fibrillation among inpatients with cardiovascular diseases. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*. 2019;77:1055–61.
24. Scott L Jr, Li N DD. Role of inflammatory signaling in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2019;287:195–200.
25. Bi X, Zhang S, Jiang H, Ma W, Li Y, Lu W, et al. Mechanistic Insights Into Inflammation-Induced Arrhythmias: A Simulation Study. *Front Physiol*. 2022;13.
26. de Bittencourt JM. O mecanismo eletrofisiológico das arritmias cardíacas - suas relações com a ação dos anestésicos. *Rev Bras Anesthesiol*. 1969;4:565–84.
27. Kozinski M, Krzewina-Kowalska A, Kubica J, Zbikowska-Gotz M, Dymek G, Piasecki R, et al. Percutaneous coronary intervention triggers a systemic inflammatory response in patients treated for in-stent restenosis - Comparison with stable and unstable angina. *Inflammation Research*. 2005;54:187–93.
28. Mohebi R, McCarthy CP, Gaggin HK, Kimmenade RRJ van, Januzzi JL. Inflammatory biomarkers and risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Am Heart J*. 2022;252.
29. JP YCNFPJF. Autonomic adjustments to exercise in humans. *Compr Physiol*. 2015;5:475–512.
30. Jiang Y, Yabluchanskiy A, Deng J, Amil FA, Po SS, Dasari TW, et al. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction. *GeroScience* 2022. 2022;1–16.
31. Figueiredo T de G, de Souza HCM, Neves VR, do Rêgo Barros AEV, Dornelas de Andrade A de F, Brandão DC. Effects of physical exercise on the autonomic nervous system in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18:749–59.
32. Ferreira NS, Tostes RC, Paradis P, Schiffrin EL. Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2021;34:15.
33. Wågström P, Nilsson M, Björkander J, Dahle C, Nyström S. Fatigue Is Common in Immunoglobulin G Subclass Deficiency and Correlates With Inflammatory Response and Need for Immunoglobulin

- Replacement Therapy. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Jan 19];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35082787/>
34. Meyer T, Stanske B, Kochen MM, Cordes A, Yüksel I, Wachter R, et al. Elevated serum levels of interleukin-10 and tumor necrosis factor α [corrected] are both associated with vital exhaustion in patients with cardiovascular risk factors. *Psychosomatics* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jan 19];51:248–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20484723/>
 35. Borges JA, Quintão MMP, Chermont SSMC, Mendonça Filho HTF de, Mesquita ET. Fadiga: Um Sintoma Complexo e seu Impacto no Câncer e na Insuficiência Cardíaca. *International Journal of Cardiovascular Sciences*. 2018;31:433–42.
 36. Waclawovsky G, Pedralli ML, Eibel B, Schaun MI, Lehnen AM. Effects of Different Types of Exercise Training on Endothelial Function in Prehypertensive and Hypertensive Individuals: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 26];116:938–47. Available from: <http://www.scielo.br/j/abc/a/NVMHnBKDVxZhSdGwT3Fg3Wg/?lang=en>
 37. Xiong G, Lingampalli N, Koltsov JCB, Leung LL, Bhutani N, Robinson WH, et al. Men and Women Differ in the Biochemical Composition of Platelet-Rich Plasma. *Am J Sports Med* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jan 19];46:409–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211968/>
 38. Hackney AC, Lane AR. Exercise and the Regulation of Endocrine Hormones. *Prog Mol Biol Transl Sci* [Internet]. 2015 [cited 2023 Apr 26];135:293–311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26477919/>
 39. Lewis MH, Siedler MR, Lamadrid P, Ford S, Smith T, Sanfilippo G, et al. Sex Differences May Exist for Performance Fatigue but Not Recovery After Single-Joint Upper-Body and Lower-Body Resistance Exercise. *J Strength Cond Res*. 2022;36:1498–505.
 40. Keller JL, Anders JP V., Neltner TJ, Housh TJ, Schmidt RJ, Johnson GO. Sex differences in muscle excitation and oxygenation, but not in force fluctuations or active hyperemia resulting from a fatiguing, bilateral isometric task. *Physiol Meas*. 2021;42.

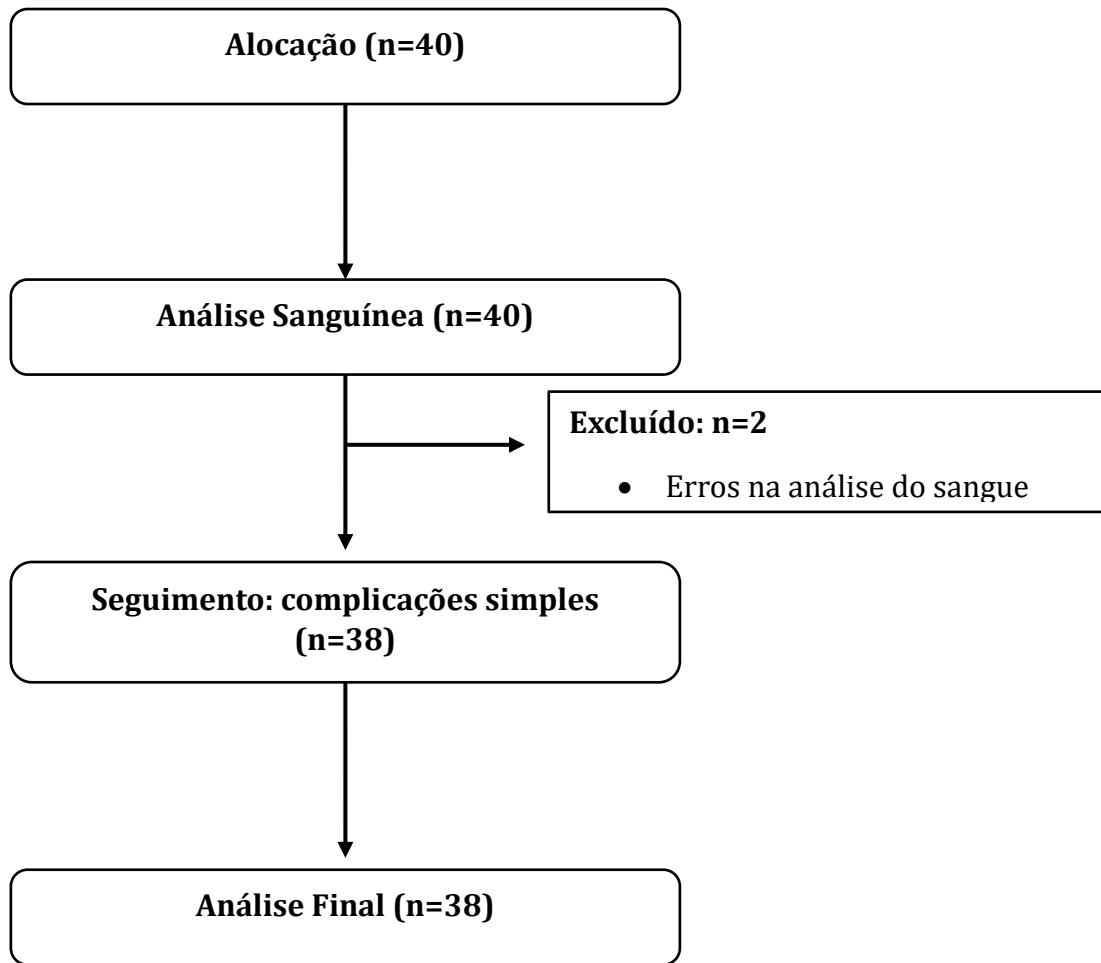


Imagem 1. Fluxograma do estudo.

Tabela 1. Caracterização dos participantes incluídos no estudo e comparação entre os sexos das variáveis de caracterização (N=38).

	Caracterização Geral (n=38)	Homens (n=19)	Mulheres (n=19)	p-valor
Idade (anos)	67,50 ± 11,57 (62,25-77,75)	67,89 ± 10,15 (62,50-74,50)	67,11 ± 13,11 (63,00-78,00)	0.645
IMC (kg/m ²)	28,93 ± 4,31 (25,88-30,80)	28,95 ± 5,03 (25,42-31,19)	28,91 ± 3,57 (26,66-29,85)	0.980
Tempo de reabilitação (anos)	8,16 ± 6,10 (2,00-13,75)	9,00 ± 5,56 (4,50-13,50)	9,00 ± 6,90 (2,50-14,50)	0.917
Uso de estatina [n (%)]	26 (68.42%)	12 (63.16%)	14 (73.68%)	0.485
<i>Diagnóstico Clínico [n (%)]</i>				
Doença arterial coronariana	26 (68.42%)	16 (84.21%)	10 (52.63%)	0.081
Outras DCV	2 (5.26%)	1 (5.26%)	1 (5.26%)	1.000
Prevenção	10 (26.32%)	2 (10.53%)	8 (42.11%)	0.065
<i>Fatores de Risco [n (%)]</i>				
Hipertensão	34 (89.47%)	18 (94.74%)	16 (84.21%)	0.604
História da Família	29 (76.32%)	12 (63.16%)	17 (89.47%)	0.124
Hipercolesterolemia	26 (68.42%)	13 (68.42%)	13 (68.42%)	1.000
Hipertrigliceridemia	17 (44.74%)	11 (59.89%)	6 (31.58%)	0.184
Diabetes Mellitus	15 (39.47%)	10 (52.63%)	5 (26.32%)	0.191
Estresse excessivo	14 (36.84%)	1 (5.26%)	0 (0.00%)	1.000
Sedentarismo	6 (15.79%)	8 (42.11%)	6 (37.58%)	0.737
Tabagismo	1 (2.63%)	2 (10.53%)	4 (21.05%)	0.656
<i>Biomarcadores Inflamatórios</i>				
TNF-alfa (pg/ml)	20,51 ± 13,58 (11,67-22,58)	20,72 ± 15,27 (10,30-22,83)	20,29 ± 12,08 (12,47-20,88)	0.885
IL-6 (pg/ml)	29,80 ± 21,69 (12,29-49,63)	27,36 ± 21,19 (12,40-35,44)	32,23 ± 22,48 (12,90-47,05)	0.496
IL-10 (pg/ml)	14,33 ± 7,13 (9,48-16,56)	13,07 ± 6,11 (9,01-15,12)	15,58 ± 7,98 (10,37-18,83)	0.285
<i>Eventos Simples (n)</i>				
Distúrbios do ritmo	127	94	33	0.061
Alterações anormais da PAS	14	6	8	0.603
Alterações anormais da PAD	5	0	5	0.418
Taquipnéia	1	0	1	0.795
Palidez	1	1	0	0.795
Tontura	9	4	5	0.624
Angina	8	0	8	0.418
Cãibra	6	4	2	0.773
Dores musculares	38	14	24	0.544
Fadiga	37	8	29	0.339
Náusea	1	1	0	0.795
Total de eventos simples	247	132	115	0.773
Apenas sinais	148	101	47	0.109
Apenas sintomas	99	31	68	0.271

Média ± desvio padrão (intervalo interquartil 25-75). Legenda: n – número absoluto; % – porcentagem; IMC – índice de massa corporal; kg/m² – quilogramas por metro quadrado; DCV – doenças cardiovasculares; TNF-alfa - fator de necrose tumoral alfa; IL-6 = interleucina-6; IL-10 = interleucina-10; pg/ml = picograma por mililitro; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica.

Tabela 2. Correlações entre citocinas inflamatórias e eventos simples observados no programa de reabilitação cardíaca, também divididos por sexo (N=38).

	Correlações Gerais (n=38)			Homens (n=19)			Mulheres (n=19)		
	TNF-alpha	IL-10	IL-6	TNF-alpha	IL-10	IL-6	TNF-alpha	IL-10	IL-6
Distúrbios do ritmo	-0.405 (0.012)	-0.262(0.112)	-0.370 (0.022)	-0.478 (0.038)	-0.385 (0.104)	-0.373 (0.116)	-0.348 (0.144)	-0.081 (0.743)	-0.393 (0.096)
Alterações anormais da PAS	-0.129 (0.441)	0.166 (0.318)	-0.213 (0.199)	-0.456 (0.049)	0.290 (0.228)	-0.100 (0.685)	0.256 (0.289)	0.089 (0.717)	-0.271 (0.261)
Alterações anormais da PAD	0.121 (0.470)	0.040 (0.811)	-0.201 (0.225)	-	-	-	0.209 (0.391)	0.026 (0.915)	-0.347 (0.146)
Taquipnéia	-0.052 (0.754)	-0.052 (0.754)	-0.157 (0.345)	-	-	-	-0.086 (0.726)	-0.086 (0.726)	-0.215 (0.376)
Palidez	0.127 (0.446)	0.067 (0.687)	0.022 (0.893)	0.129 (0.589)	0.129 (0.598)	0.086 (0.726)	-	-	-
Tontura	0.147 (0.380)	0.297 (0.071)	0.039 (0.818)	0.056 (0.820)	0.319 (0.183)	0.092 (0.708)	0.222 (0.361)	0.309 (0.199)	-0.002 (0.992)
Angina	-0.138 (0.410)	0.125 (0.454)	0.151 (0.366)	-	-	-	-0.203 (0.404)	0.122 (0.618)	0.195 (0.424)
Cãibra	-0.106 (0.526)	0.069 (0.681)	-0.140 (0.401)	-0.083 (0.736)	0.141 (0.565)	-0.199 (0.414)	-0.125 (0.609)	0.016 (0.946)	-0.031 (0.899)
Dores musculares	-0.092 (0.583)	0.031 (0.851)	0.000 (0.999)	0.190 (0.437)	0.254 (0.294)	0.448 (0.055)	-0.347 (0.145)	-0.216 (0.374)	-0.395 (0.095)
Fadiga	-0.092 (0.582)	-0.060 (0.719)	-0.124 (0.457)	-0.319 (0.183)	-0.480 (0.037)	-0.360 (0.130)	0.040 (0.870)	0.183 (0.454)	-0.019 (0.940)
Náusea	-0.037 (0.823)	0.172 (0.301)	-0.007 (0.964)	-0.043 (0.861)	0.301 (0.210)	0.043 (0.861)	-	-	-
Total de eventos simples	-0.393 (0.015)	-0.057 (0.734)	-0.356 (0.028)	-0.467 (0.044)	-0.212 (0.383)	-0.282 (0.242)	-0.182 (0.456)	0.156 (0.523)	-0.385 (0.103)
Apenas sinais	-0.383 (0.018)	-0.145 (0.385)	-0.427 (0.008)	-0.534 (0.018)	-0.304 (0.205)	-0.354 (0.137)	-0.177 (0.468)	0.091 (0.711)	-0.454 (0.051)
Apenas sintomas	-0.178 (0.284)	0.029 (0.864)	-0.141 (0.397)	-0.075 (0.760)	-0.030 (0.904)	-0.001 (0.997)	-0.175 (0.474)	0.068 (0.781)	-0.169 (0.488)

r (p-valor). Números em negrito – significância estatística (p<0,05). **Legenda:** TNF-alpha - fator de necrose tumoral alfa; IL-6 - interleucina-6; IL-10 - interleucina-10; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica.

Tabela 3. Comparações entre citocinas inflamatórias e eventos simples observados no programa de reabilitação cardíaca, divididos por sexo e ajustados para uso de estatina e idade (n=38).

	Homens (n=19)	Mulheres (n=19)	p- valor	Eta- Praça	Tamanho do efeito
TNF-alpha	20.16 ± 3.14	20.84 ± 3.14	0.880	0.001	Pequeno
IL-10	13.20 ± 1.66	15,45 ± 1,66	0.384	0.026	Pequeno
IL-6	27,46 ± 4,92	32.12 ± 4.92	0.510	0.013	Pequeno
Distúrbios do ritmo	4.91 ± 1.37	1,77 ± 1,37	0.116	0.071	Média
Alterações anormais da PAS	0,27 ± 0,21	0,46 ± 0,21	0.521	0.012	Pequeno
Alterações anormais da PAD	-0,02 ± 0,10	0,28 ± 0,10	0.051	0.108	Média
Taquipnéia	-0,00 ± 0,03	0,05 ± 0,03	0.249	0.039	Pequeno
Palidez	0,05 ± 0,03	0.00 ± 0.03	0.377	0.023	Pequeno
Tontura	0,18 ± 0,14	0,28 ± 0,14	0.641	0.006	Pequeno
Angina	0.00 ± 0.22	0,41 ± 0,22	0.211	0.046	Pequeno
Cãibra	0,20 ± 0,10	0,11 ± 0,10	0.537	0.011	Pequeno
Dores musculares	0,72 ± 0,37	1,27 ± 0,37	0.311	0.030	Pequeno
Fadiga	0,40 ± 0,35	1,53 ± 0,35	0.030	0.131	Média
Náusea	0,04 ± 0,03	0.00 ± 0.03	0.424	0.019	Pequeno
Total de eventos simples	6,78 ± 1,59	6.21 ± 1.59	0.803	0.002	Pequeno
Apenas sinais	5.21 ± 1.50	2,58 ± 1,50	0.226	0.043	Pequeno
Apenas sintomas	1,57 ± 0,76	3,63 ± 0,76	0.067	0.095	Média

Erro Padrão ± Médio, normalizado pelo uso de estatina e idade. Números em negrito – diferença estatística com significância (p<0,05). **Legenda:** TNF-alpha - fator de necrose tumoral alfa; IL-6 - interleucina-6; IL-10 - interleucina-10; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica.

ARTIGO 2

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDÍACA NA RELAÇÃO DO PERFIL BIOQUÍMICO
INFLAMATÓRIO E EVENTOS CARDÍACOS ADVERSOS: ESTUDO OBSERVACIONAL
LONGITUDINAL**

biomarcadores inflamatórios e eventos cardíacos simples

¹Felipe Ribeiro Ph.D., ¹Luiz Carlos Marques Vanderlei Ph.D.

¹ Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual Paulista - UNESP, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Departamento de Fisioterapia.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse associados a este estudo.

Corresponding author:

Felipe Ribeiro – ORCID: 0000-0001-8734-4233

E-mail: ribeiro-felipe@outlook.com | Tel. +55 18 3229-5819

St Roberto Simonsen, 305, Educational Center, Physiotherapy Department São Paulo State University, School of Sciences and Technologies, Presidente Prudente, São Paulo, Brazil, 19060-900.

Correspondência para:

Felipe Ribeiro – ORCID: 0000-0001-8734-4233

E-mail: ribeiro-felipe@outlook.com | Tel. +55 18 3229-5819

São Roberto Simonsen, 305, Centro Educacional, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologias, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil, 19060-900.

RESUMO

Introdução: As relações entre biomarcadores inflamatórios e eventos adversos simples, especialmente na fase de manutenção da reabilitação cardíaca, ainda não foram avaliadas. Essas informações podem levar à otimização das estratégias adotadas nos PCR.

Objetivos: Investigar se há relação entre alterações nos biomarcadores inflamatórios (interleucina-6 [IL-6], interleucina-10 [IL-10] e fator de necrose tumoral alfa [TNF-alpha]) e alterações na ocorrência de eventos adversos simples após a realização de RC por 8 meses em pacientes que estão em fase de manutenção.

Métodos: Este foi um estudo observacional longitudinal de seguimento de 33 participantes de uma coorte de PCR. Amostras de sangue foram coletadas para determinar os níveis de IL-6, IL-10 e TNF-alpha, e 24 sessões de RC foram administradas para identificar eventos simples. Depois disso, realizaram 6 meses de atividade habitual de RC. Depois disso, os primeiros passos foram repetidos. As comparações entre os dados foram realizadas pelo teste t de Student para dados pareados ou teste de Wilcoxon. O delta (Δ) foi calculado para o comportamento das variáveis e a categorização foi realizada para avaliar a relação por meio do teste do qui-quadrado. Uma análise qualitativa das modificações também foi realizada pelo método de menor mudança de valor (SWC). **Resultados:** O perfil bioquímico inflamatório e a ocorrência de eventos simples não se alteraram significativamente ($p>0,05$) após 8 meses. Observou-se decréscimo ($p>0,05$) na ocorrência de eventos simples. Um maior número de pacientes apresentou respostas positivas à PCR para IL-6, IL-10, eventos gerais simples, apenas sinais e apenas sintomas. Apenas a concentração de IL-10 relacionou-se com o total de sinais e sintomas ($p=0,012$) e apenas com os sintomas ($p=0,011$). **Conclusão:** Os biomarcadores inflamatórios e eventos simples não se alteraram significativamente após 8 meses de tratamento com PCR na fase de manutenção. Apenas pequenas alterações nos níveis de IL-10 e a ocorrência de sinais, sintomas e sintomas foram relatadas.

Palavras-chave: Reabilitação cardiovascular; Sinais e sintomas; Inflamação; Biomarcadores; Doenças cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

Os biomarcadores inflamatórios estão relacionados a eventos complexos, à capacidade de prever eventos futuros e a piores prognósticos¹⁻³. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) está associado à aterosclerose e ao aumento do risco de eventos recorrentes^{1,2}. A interleucina-6 (IL-6) está relacionada à parada cardiorrespiratória, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral³. Inflamação e doença cardiovascular (DCV) interagem⁴. Programas de reabilitação cardíaca (PCR) baseados em exercício físico⁵ promover diversos benefícios⁶.

Durante o exercício físico na PCR, a demanda fisiológica é necessária para se adaptar aos sistemas cardiovascular, respiratório, muscular e nervoso⁷. DCV e/ou fatores de risco predispoem os indivíduos a sinais e/ou sintomas (por exemplo, angina, palidez, dor muscular...)⁸. Também pode haver associações entre biomarcadores inflamatórios e eventos simples⁸⁻¹⁰. PCR podem melhorar o perfil bioquímico⁵, e investigar se mudanças de longo prazo estão associadas a eventos simples, especialmente na fase de manutenção, é altamente relevante.

Em longo prazo, a concentração de PCR nessa fase não se altera significativamente, pois seu principal objetivo é manter a recuperação ou o ganho¹¹. Além disso, o envelhecimento promove um desequilíbrio inflamatório, e a prática de exercícios pode influenciar esse desequilíbrio¹². Embora não haja mudanças significativas, essas mudanças podem ocorrer em menor intensidade¹³. Certamente, as estratégias adotadas na PCR tanto para monitorização quanto como nova alternativa para estratificação de risco cardíaco (ferramentas atualmente disponíveis são pouco sensíveis⁹) pode ser otimizado e direcionado para uma melhor prática clínica com maior segurança.

Portanto, nosso objetivo foi investigar se há relação entre alterações nos biomarcadores inflamatórios (expressos por IL-6, interleucina-10 [IL-10] e TNF- α) e

alterações na ocorrência de eventos simples (sinais, sintomas e sinais e/ou sintomas) após 8 meses da ingestão de PCR em pacientes que estão na fase de manutenção da reabilitação cardíaca. Adicionalmente, investigou-se o comportamento das variáveis descritas e se houve diferença após um período de 8 meses.

MÉTODOS

Aspectos gerais do estudo e ética

Este foi um estudo observacional longitudinal de seguimento de 33 pacientes, independentemente do sexo, com DCV e/ou fator de risco cardiovascular (FRC). Os pacientes foram atendidos regularmente por pelo menos 3 meses em um programa ambulatorial de exercícios físicos, com foco em pacientes com disfunções cardiovasculares que se desenvolveram na cidade de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Apenas 1 paciente foi excluído das análises por apresentar erros em uma das avaliações sanguíneas.

Os pacientes foram previamente informados sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE: 79213417.0.0000.5402), e todos os procedimentos realizados no estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinque, bem como com os órgãos reguladores de pesquisa no Brasil. Além disso, foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT03446742) e com base no *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE)¹⁴.

Cálculo amostral do estudo

O tamanho da amostra foi determinado considerando o teste do qui-quadrado como teste principal e com base no tamanho do efeito do coeficiente V de Cramer¹⁵ de 0,3

previamente obtido em estudo piloto (n=15) considerando a associação entre variações de IL-10 e eventos simples e com alfa de 0,05 e beta de 0,80 que resultou em um número mínimo necessário de indivíduos (n=20). Foi utilizado o GPower versão 3.1.9.7 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Alemanha)¹⁶.

Caracterização das etapas do estudo

O estudo foi desenvolvido em 3 etapas:¹⁷ entre 2018 e 2019. No estágio I, os prontuários dos pacientes foram analisados e o sangue foi coletado para analisar os principais biomarcadores inflamatórios comumente utilizados para investigar a relação entre inflamação e incidência de DCV: IL-6, IL-10 e TNF-alpha⁴. A partir de 1 dia após a coleta de sangue, os pacientes foram acompanhados por 24 sessões (aproximadamente 2 meses) na PCR para identificar eventos simples (sinais e/ou sintomas). No estágio II (imediatamente após o término das 24 sessões, ou 2 meses, de seguimento do estágio I), os pacientes realizaram as rotinas normais da PCR por um período de 6 meses. No estágio III, a coleta de sangue foi novamente realizada para análise de biomarcadores inflamatórios (imediatamente após o término dos 6 meses sem seguimento), e os pacientes foram novamente acompanhados por 24 sessões (2 meses, iniciando-se no dia seguinte a segunda avaliação sanguínea) para identificar e contabilizar seus eventos adversos de menor complexidade.

Caracterização dos voluntários

Os seguintes dados foram coletados dos prontuários: idade, sexo, diagnóstico clínico feito pelo médico de origem, presença de FRC⁹ e tempo de participação na PCR e medicamentos. Os pacientes foram classificados pelo diagnóstico clínico como portadores de doença arterial coronariana (DAC), tratados com estratégia preventiva (sem a

presença de DCV diagnosticada e apenas com FRC) ou portadores de outras DCV. A estatura dos pacientes foi medida em posição ortostática por um estadiômetro (Sanny, ES 2020, Brasil) e o peso corporal foi medido em uma balança digital (Balmak, Premium Bk-200Fa, Brasil). Posteriormente, o índice de massa corporal foi calculado considerando a massa corporal (kg)/estatura² (m)¹⁸.

Avaliação de biomarcadores inflamatórios

Os níveis de IL-6, IL-10 e TNF- α foram medidos em dois momentos¹⁷ entre 2018 e 2019. O 1º momento foi no início do protocolo (estágio I), antes de realizar qualquer acompanhamento em relação a eventos simples, e o 2º momento foi após 8 meses de atividade da PCR (estágio III). Amostras de sangue (15 ml) foram coletadas pela manhã (7-11 horas) após os indivíduos terem jejuado por 12 horas por uma enfermeira experiente. As amostras foram colocadas em dois tubos vacutainer (Becton Dickinson, BD, Juiz de Fora, MG, Brasil) contendo EDTA e centrifugadas a 3500 rotações/minuto por 15 minutos a 4°C para separar o soro, que foi armazenado a -20°C para posterior análise. Os resultados foram avaliados usando um kit comercial ELISA (R&D Systems, 614 McKinley Place NE, Minneapolis, MN 55413, EUA).

Programa de reabilitação cardiovascular

O PCR no qual os pacientes realizaram suas sessões habituais consistiu em repouso inicial, aquecimento, resistência e recuperação¹⁷. O programa foi realizado três vezes por semana, com sessões com duração de 60 minutos. O período de repouso inicial teve duração de 5 minutos. No aquecimento de 15 minutos, foram realizados alongamentos globais e exercícios progressivos. O período resistido consistiu em um protocolo aeróbio individualizado, com intensidade entre 40 e 70% dos valores de

reserva da frequência cardíaca para pacientes com diagnóstico de cardiopatia e 60 e 80% para aqueles com diagnóstico apenas de doença preventiva¹⁰, independente da faixa de risco, utilizar bicicleta ergométrica e esteira rolante (30 minutos). A recuperação durou 10 minutos e foi composta por desaceleração cardiovascular e repouso absoluto.

Identificação de eventos adversos cardiovasculares (sinais e/ou sintomas)

Foram considerados os seguintes eventos descritos como sinais e sintomas pelo nosso grupo de pesquisa⁸: a) Sintomas: fadiga, dor muscular, angina, tontura, náusea e câibra; b) Sinais: sistólica com aumento ≥ 200 mmHg e/ou pressão diastólica com aumento ≥ 120 mmHg durante o exercício, taquipneia e palidez. Os sinais foram identificados por profissionais previamente treinados para evitar possíveis erros de identificação ou sintomas relatados e/ou confirmados pelo paciente, em qualquer fase da PCR (aquecimento, resistência e relaxamento). Antes do início do período de acompanhamento, os pacientes receberam orientações sobre os sinais/sintomas e suas definições e como eles mesmos deveriam identificar e relatar. O número máximo de pacientes por profissional foi de 2/1 e tanto os pacientes quanto os profissionais desconheciam os objetivos do estudo, uma vez que a coleta de eventos é padrão para RCP. A análise foi realizada durante 24 sessões no início e após 6 meses. Os eventos foram contados por sessão, independentemente do número de vezes em que o evento surgiu. Assim, se o paciente apresentasse o mesmo evento em todas as sessões, este era contado 24 vezes, independentemente de ter ocorrido em mais de um período da PCR.

Análise de dados

Os dados são apresentados como média, desvio padrão, valores mínimos e máximos, números absolutos e porcentagens. Para o cálculo das horas trabalhadas, cada

dia de acompanhamento equivalia a 1 hora trabalhada e, ao final, calculava-se a soma total das horas considerando todos os indivíduos; esse valor foi utilizado para calcular a relação entre as horas trabalhadas e a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares de menor complexidade. As comparações entre as diferentes variáveis bioquímicas (IL-6, TNF- α e IL-10), sinais e sintomas, sinais e sintomas somente foram realizadas pelo teste t de Student para dados pareados ou *teste de Wilcoxon*, dependendo da normalidade dos dados. Para essas análises, calculou-se o tamanho do efeito de Cohen¹⁹. Para avaliar a relação entre as variáveis, foi calculado o delta (Δ) entre o momento final e o momento inicial. As variáveis foram categorizadas em: positivas para aumento e negativas para diminuição. A relação foi avaliada pelo teste do qui-quadrado considerando a correção de continuidade de Yates. Para a análise qualitativa das alterações das citocinas inflamatórias e dos eventos adversos simples entre o momento inicial e após 8 meses, foi utilizado o método de menor mudança de valor (SWC). Para tanto, obteve-se o intervalo de variação normal para cada variável por meio do produto do desvio padrão da variável na condição inicial e da constante 0,2. Após a determinação da faixa de normalidade, avaliou-se a mudança da variável após 8 meses de PCR, que foi determinada como positiva ou negativa para todos^{20,21}. A significância adotada foi de 5%, utilizando o SPSS versão 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Amostras de sangue de 34 participantes foram analisadas, e 1 paciente apresentou erro e foi excluído. A Tabela 1 mostra os resultados da caracterização. Os participantes eram idosos e com sobrepeso; apresentaram nível médio de PCR de 7,3 anos; tinham DAC como diagnóstico principal; e hipertensão, história familiar positiva e dislipidemia.

Para analisar a relação entre o número de horas trabalhadas e o número de eventos em cada momento de avaliação, considerou-se um total de 927 horas trabalhadas. No momento inicial, foram observados 97 eventos, o que equivale a 1 ocorrência para cada 8,16 horas de trabalho. Após 8 meses da CRP, foram observados 81 eventos adversos, o que equivale a 1 ocorrência a cada 9,77 horas.

[Inserir Tabela 1]

Os dados e comparações, bem como as variações no perfil bioquímico inflamatório e eventos adversos cardiovasculares simples analisados no início e após 8 meses de PCR, são apresentados na Tabela 2. Não foram observadas mudanças significativas nem para o perfil bioquímico nem para os eventos adversos, e os tamanhos de efeito para essas análises foram classificados como pequenos.

[Inserir Tabela 2]

A Tabela 3 apresenta as relações entre as categorias do perfil bioquímico (aumento, diminuição ou permanência) e os eventos adversos após 8 meses de PCR. Apenas as concentrações de IL-10 foram significativamente relacionadas aos sinais e sintomas ($p=0,012$) e apenas aos sintomas ($p=0,011$).

[Inserir Tabela 3]

As Figuras 1 e 2 apresentam os resultados da análise qualitativa obtida pelo método SWC para o perfil bioquímico inflamatório e eventos adversos simples, respectivamente. Nesta análise, para TNF- α , 63,64% ($n=21$), IL-6, 36,36% ($n=12$) e IL-10, 54,55% ($n=18$) dos participantes foram responsivos a 8 meses de PCR. Para o TNF- α , 33,33% ($n=7$) tiveram resposta positiva (diminuição) e 66,67% ($n=14$) resposta negativa (aumento). Da mesma forma, para a IL-6, 66,67% ($n=8$) dos pacientes tiveram resposta positiva e 33,33% ($n=4$) negativa. Já para a IL-10, 72,22% ($n=13$) dos pacientes tiveram

resposta positiva (aumento), enquanto 27,78% (n=5) tiveram resposta negativa (diminuição).

Para os eventos adversos cardiovasculares simples, para o total de sinais e sintomas, 63,64% (n=21), 33,33% (n=11) e 69,70% (n=23) dos participantes responderam a 8 meses de PCR. Para todos os eventos, as respostas positivas seriam uma diminuição, e as respostas negativas seriam um aumento. Quanto aos sinais e sintomas, 57,14% (n=12) responderam positivamente, 42,86% (n=9) negativamente, 54,55% (n=6) positiva e 45,45% (n=5) negativa; apenas para os sintomas, 60,87% (n=14) tiveram resposta positiva e 39,13% (n=9) negativa.

[Inserir figuras 1 e 2]

DISCUSSÃO

Os biomarcadores inflamatórios e eventos simples não foram significativamente alterados após 8 meses da administração da PCR na fase de manutenção (fase III). No entanto, observou-se aumento do número de horas trabalhadas para a ocorrência de eventos. Embora não tenha sido encontrada diferença significativa, é importante ressaltar que o nível de PCR é baseado no exercício; assim, os pacientes sofrem estresse físico durante o exercício. Mesmo com isso, não houve aumento na ocorrência desses eventos, o que é positivo. A análise qualitativa revelou que um maior número de pacientes apresentou respostas positivas para biomarcadores inflamatórios, como IL-6 e IL-10, e para o total de eventos simples, apenas sinais e sintomas.

Apenas alterações na concentração de IL-10 foram relacionadas a eventos e sintomas simples. TNF-alpha e sintomas foram detectados apenas em um maior número de pacientes responsivos à PCR, sendo essa resposta mais negativa e outra mais positiva, respectivamente, mesmo que a diferença testada não fosse significativa.

O aumento do número de horas trabalhadas para a ocorrência de eventos (8,16 horas vs. 9,77 horas) indica que houve diminuição no desempenho da PCR. He et al.²² observaram que uma PCR baseada em exercício físico foi capaz de reduzir significativamente tanto a mortalidade por todas as causas quanto a ocorrência de eventos complexos (morte, infarto do miocárdio, DAC e acidente vascular cerebral). Similarmente, Karkhanis et al.²³ demonstram a ausência desses eventos nos períodos de seguimento de 10, 15 e 20 anos em pacientes que participaram da PCR ou receberam alta durante esses períodos.

A PCR pode promover diversas alterações e modificações agudas, considerando um período inicial de 3-6 meses²⁴. Esse fenômeno pode ser observado²⁵⁻²⁷ na fisiopatologia das DCV e do FRC²⁸. Além disso, uma diminuição significativa nos biomarcadores inflamatórios IL-6 e TNF-alpha pode ser observada^{29,30}. Aqui, não observamos diferenças significativas. Essas diferenças podem ser decorrentes da fase em que a PCR foi medida nesses pacientes (fase III); eventos simples podem ser considerados altamente positivos e benéficos (média de 7 anos de participação). Em longo prazo, a ocorrência de alterações nos aspectos fisiopatológicos e fisiológicos da PCR tende a diminuir, e os principais efeitos observados são os de manutenção, o que justificaria a ausência de alterações significativas nos biomarcadores inflamatórios/eventos simples²³.

Entendemos que a manutenção não tem necessariamente efeitos muito evidentes¹¹, à medida que ocorrem mudanças significativas nos parâmetros e aspectos fisiopatológicos. Brawner et al.¹³ demonstraram que não houve associação significativa entre a restrição de fase III e eventos adversos complexos ou entre a restrição de fase III e novos benefícios para os participantes. Embora a diferença não tenha sido significativa, vários pacientes responderam positivamente aos biomarcadores inflamatórios, especialmente eventos simples. IL-6 e IL-10 tiveram maiores influências positivas do que

o TNF-alpha, o que demonstra que, mesmo sem significância e no caso de uma fase de manutenção, a concentração de PCR ainda tem a capacidade de influenciar (em menor magnitude). Para eventos simples, a PCR promoveu uma influência positiva. Reduzir sua ocorrência é um aspecto extremamente importante que deve ser considerado.

Eventos simples podem preceder eventos complexos, como infarto do miocárdio³¹. A continuidade da reabilitação cardíaca (fase III) é de extrema importância. Isso pode ser ilustrado principalmente pela manutenção da fisiopatologia que o exercício promove, também associada à manutenção, ou pela diminuição do peso corporal, que está ligada ao perfil bioquímico inflamatório³²; de certa forma, o exercício previne complicações e agravamento do quadro clínico¹¹.

Para biomarcadores inflamatórios e eventos simples, foram observadas apenas alterações na concentração de IL-10 com alterações no total de eventos simples e sintomas. O aumento da IL-10 e a diminuição dos eventos simples são positivos. Uma maior concentração de IL-10 foi relacionada à menor ocorrência de infarto do miocárdio, parada cardíaca e revascularização miocárdica³³. Níveis mais elevados de IL-10 foram preditivos da ocorrência de menos eventos complexos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva após 1 ano de seguimento ³⁴.

Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo a demonstrar a existência de uma relação entre os níveis de IL-10 e eventos simples em pacientes inscritos no teste de PCR. Um aumento nos níveis de IL-10 pode ser um efeito do exercício físico devido à ocorrência de micro lesões³⁵. A longo prazo, o exercício aeróbico pode aumentar a produção de IL-10³⁵ por meio da resposta anti-inflamatória geral e melhorar o sistema imunológico³⁶.

As alterações de TNF-alpha e IL-6 não foram significativas e não apresentaram relação com alterações em eventos simples. Entretanto, os níveis de TNF-alpha foram maiores nos indivíduos com resposta negativa. Em parte, sabemos que a própria

progressão estabelecida da DCV, que está associada principalmente à presença de aterosclerose, é responsável pelo aumento da presença de citocinas pró-inflamatórias³⁷.

A PCR teve efeito negativo na maioria dos indivíduos, assim como o TNF-alpha. A falta de uma relação significativa entre esse biomarcador e eventos simples pode ser explicada pela progressão natural das DCV. Entretanto, o exercício físico promove a manutenção/melhora dos componentes fisiológicos que estão diretamente relacionados a esses fatores. Para IL-6, exercício físico de longa duração promove aumento³⁵, E, da mesma forma, a manutenção fisiológica pode ser a chave para evitar que eventos simples ocorram. Esse achado reforça a importância da continuidade da reabilitação cardíaca e de novos estudos.

Podemos ajudar os profissionais a avaliar os níveis de PCR, pois demonstram que, a partir da avaliação dos níveis basais de IL-10, podemos ter uma certa ideia de pacientes que podem experimentar eventos simples. Os resultados também demonstraram que a otimização de estratégias de exercício físico que promovam influências diretas sobre biomarcadores inflamatórios é de grande importância.

A impossibilidade de avaliar biomarcadores inflamatórios após 24 sessões de seguimento pode ter influenciado, em alguma medida, os resultados obtidos para excluir a possível influência do período de seguimento de 2 meses. No entanto, dada a complexidade e dificuldade de realização do teste, os resultados aqui obtidos ainda demonstram a importância desses testes.

Novos estudos utilizando níveis de proteína C-Reativa, com dados adicionais de seguimento para avaliar biomarcadores e eventos simples, podem fornecer um melhor entendimento e otimizar ainda mais os efeitos da PCR nas avaliações iniciais e na intensidade de monitoramento ou mesmo estratégias farmacológicas por meio de médicos treinados nesses programas.

CONCLUSÃO

Os biomarcadores inflamatórios e a ocorrência de eventos simples não foram significativamente alterados após 8 meses de tratamento com PCR na fase de manutenção (fase III). De acordo com nossa análise qualitativa, um maior número de pacientes apresentou respostas positivas para IL-6 (diminuição) e IL-10 (aumento), total de eventos simples, apenas sinais e sintomas apenas (diminuição em todos). Além disso, as pequenas modificações da IL-10 e a ocorrência de eventos simples totais, bem como apenas sintomas, foram relatadas.

FINANCIAMENTO E RECONHECIMENTOS

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) [processo 2017/20657-5] e pela Coordenação de Aperfeiçoamento da Pessoa no Ensino Superior - Brasil (CAPES) [processo nº 001].

REFERÊNCIAS

1. Sethwala AM, Goh I, Amerena J v. Combating Inflammation in Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 20];30(2):197–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039279/>
2. Sagris M, Theofilis P, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Paschalioti C, Galiatsatos N, et al. Inflammation in Coronary Microvascular Dysfunction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 21];22(24). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34948272/>
3. Miri Y, Leander K, Eriksson P, Gigante B, Ziegler L. Original research: Interleukin 6 trans-signalling and the risk of future cardiovascular events in men and women. *Open Heart* [Internet]. 2021 Oct 11 [cited 2022 Nov 21];8(2). Available from: [/pmc/articles/PMC8506880/](https://pmc/articles/PMC8506880/)
4. Aday AW, Ridker PM. Targeting Residual Inflammatory Risk: A Shifting Paradigm for Atherosclerotic Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Feb 28;6:16.
5. Oliveira NL, Ribeiro F, Silva G, Alves AJ, Silva N, Guimarães JT, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on arterial stiffness and inflammatory and endothelial dysfunction biomarkers: a randomized controlled trial of myocardial infarction patients. *Atherosclerosis* [Internet]. 2015

Mar 1 [cited 2022 Nov 21];239(1):150–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25602857/>

6. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Nov 21];19(3):180–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34531576/>
7. Olney N, Wertz T, Laporta Z, Mora A, Serbas J, Astorino TA. Comparison of Acute Physiological and Psychological Responses Between Moderate-Intensity Continuous Exercise and Three Regimes of High-Intensity Interval Training. *J Strength Cond Res* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Jan 29];32(8):2130–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28737586/>
8. Vanderlei LCM, Lopes PP, Tarumoto MH, Ramos EMC, Ramos D CFJCS. Análise de sinais e sintomas em programas ambulatoriais de exercícios físicos para pacientes cardíacos. *Arq Ciências da Saúde*. 2006;13(2):69–74.
9. Ribeiro F, Takahashi C, Vanzella LM, Laurino MJL, Lima IM, Silva VEDS, et al. An investigation into whether cardiac risk stratification protocols actually predict complications in cardiac rehabilitation programs? *Clin Rehabil*. 2021;35(5).
10. Takahashi C, Ribeiro F, Vanzella LM, Lima IM, Ricci-Vitor AL, Christofaro DGD, et al. Are signs and symptoms in cardiovascular rehabilitation correlated with heart rate variability? An observational longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(10).
11. Tales de Carvalho, Mauricio Milani, Almir Sergio Ferraz, Anderson Donelli da Silveira, Artur Haddad Herdy, Carlos Alberto Cordeiro Hossri, et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 2];114(5):943–87. Available from: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2020/v11405/pdf/11405022.pdf>
12. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 May 4];71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34391943/>
13. Brawner CA, Girdano D, Ehrman JK, Keteyian SJ. Association Between Phase 3 Cardiac Rehabilitation and Clinical Events. *J Cardiopulm Rehabil Prev* [Internet]. 2017 [cited 2023 Feb 2];37(2):111–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27676465/>
14. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2022 Nov 21];61(4):344–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313558/>
15. Cramér H. Mathematical methods of statistics. 1st ed. Vol. 79. Princeton, NJ, USA: Princeton University Press; 1946. 575 p.

16. Erdfelder E, FAul F, Buchner A, Lang AG. Statistical power analyses using G*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* [Internet]. 2009 [cited 2023 May 18];41(4):1149–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.3758/BRM.41.4.1149>
17. Vanzella LM, Takahashi C, Ribeiro F, Lima IM, Silva AKFD, Christófaró DGD, et al. Efficacy of risk stratification protocols and clinical, physical, and biochemical parameters to previse signals and symptoms during cardiovascular rehabilitation programs: Protocol for an observational trial. *Medicine (United States)*. 2019;98(24).
18. Cercato C, Silva S, Sato A, Mancini M, Halpern A. Risco cardiovascular em uma população de obesos. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 2000 Feb [cited 2022 Jun 20];44(1):45–8. Available from: <http://www.scielo.br/j/abem/a/nYYGZdLnj6WJVwTBNKGVHmj/?lang=pt>
19. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: A practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Nov 21];4(NOV). Available from: [/pmc/articles/PMC3840331/](https://pmc/articles/PMC3840331/)
20. de Araujo Bonetti De Poli R, Roncada LH, de Souza Malta E, Artioli GG, Bertuzzi R, Zagatto AM. Creatine supplementation improves phosphagen energy pathway during supramaximal effort, but does not improve anaerobic capacity or performance. *Front Physiol*. 2019;10(APR):352.
21. Spencer M, Fitzsimons M, Dawson B, Bishop D, Goodman C. Reliability of a repeated-sprint test for field-hockey. *J Sci Med Sport*. 2006 May 1;9(1–2):181–4.
22. He CJ, Zhu CY, Zhu YJ, Zou ZX, Wang SJ, Zhai CL, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on clinical outcomes in patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease (MINOCA). *Int J Cardiol* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2022 Nov 28];315:9–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416201/>
23. Karkhanis R, Wijesundera HC, Tam DY, Oh P, Alter DA, Yu B, et al. Cardiac Rehabilitation Is Associated With Improved Long-Term Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting. *CJC Open* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Nov 28];3(2):167–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33644730/>
24. McMahon SR, Ades PA, Thompson PD. The role of cardiac rehabilitation in patients with heart disease. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Nov 28];27(6):420–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28318815/>
25. Nogueira PR, Nogueira CM de O, Villafanha DF, Takeushi LF. Angina estável: apresentação e classificação. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2003;260–7.
26. Ganança FF, Castro ASO, Branco FC, Natour J. Interferência da tontura na qualidade de vida de pacientes com síndrome vestibular periférica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* [Internet]. 2004 [cited 2022 Nov 28];70(1):94–101. Available from: <http://www.scielo.br/j/rboto/a/rPnbMQHyYLBh7mYZ69gxMLQ/abstract/?lang=pt>

27. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, de Magalhães Feitosa AD, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2021 Apr 23 [cited 2022 Nov 28];116(3):516–658. Available from: <http://www.scielo.br/j/abc/a/Z6m5gGNQCvrW3WLV7csqbqh/?lang=pt>
28. Giallauria F, Strisciuglio T, Cuomo G, di Lorenzo A, D'Angelo A, Volpicelli M, et al. Exercise Training: The Holistic Approach in Cardiovascular Prevention. *High Blood Press Cardiovasc Prev* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Nov 28];28(6):561–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34724167/>
29. Kim HJ, Oh JK, Kim C, Jee H, Shin KA, Kim YJ. Effects of six-week cardiac rehabilitation and exercise on adiponectin in patients with acute coronary syndrome. *Kardiologia Polonica* [Internet]. 2013 [cited 2022 Dec 4];71(9):924–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24065421/>
30. Beckie TM, Beckstead JW, Groer MW. The Influence of Cardiac Rehabilitation on Inflammation and Metabolic Syndrome in Women with Coronary Heart Disease. *J Cardiovasc Nurs* [Internet]. 2010 Jan [cited 2022 Dec 4];25(1):52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19813415/>
31. Løvlien M, Johansson I, Hole T SB. Early warning signs of an acute myocardial infarction and their influence on symptoms during the acute phase, with comparisons by gender. *Gend Med*. 2009;6(3):444–53.
32. Al-Sharif FM, Abd El-Kader SM, Neamatallah ZA, Alkhateeb AM. Weight reduction improves immune system and inflammatory cytokines in obese asthmatic patients. *Afr Health Sci* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Dec 4];20(2):897–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33163057/>
33. Goeller M, Achenbach S, Herrmann N, Bittner DO, Kilian T, Dey D, et al. Pericoronary adipose tissue CT attenuation and its association with serum levels of atherosclerosis-relevant inflammatory mediators, coronary calcification and major adverse cardiac events. *J Cardiovasc Comput Tomogr* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Dec 4];15(5):449–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33867303/>
34. Parissis JT, Farmakis D, Nikolaou M, Birmpa D, Bistola V, Paraskevaidis I, et al. Plasma B-type natriuretic peptide and anti-inflammatory cytokine interleukin-10 levels predict adverse clinical outcome in chronic heart failure patients with depressive symptoms: a 1-year follow-up study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2009 Oct [cited 2022 Dec 4];11(10):967–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19789400/>
35. Sellami M, Bragazzi NL, Aboghaba B, Elrayess MA. The Impact of Acute and Chronic Exercise on Immunoglobulins and Cytokines in Elderly: Insights From a Critical Review of the Literature. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Apr 14 [cited 2022 Dec 5];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33936044/>

36. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Dec 5];47(8):600–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722106/>
37. Amin MN, Siddiqui SA, Ibrahim M, Hakim ML, Ahammed MdS, Kabir A, et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of cardiovascular disease and cancer. *SAGE Open Med* [Internet]. 2020 Jan [cited 2022 Dec 5];8:205031212096575. Available from: [/pmc/articles/PMC7594225/](https://pmc/articles/PMC7594225/)

Tabela 1. Características físicas e clínicas dos pacientes analisados (N = 33).

<i>Variáveis</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Idade (anos)	66.30	7.95	45.00	85.00
Peso (Kg)	76.22	10.54	57.40	108.40
Altura (m)	1.62	0.00	1.46	1.74
IMC (Kg/m ²)	28.86	3.54	19.77	38.55
Tempo de RC (anos)	7.30	5.20	1.00	20.00
<i>Fatores de risco</i>	%	n		
Hipertensão	78.79	26		
História da Família	75.76	25		
Hipercolesterolemia	60.61	20		
Hipertrigliceridemia	36.36	12		
Estresse excessivo	33.33	11		
Diabetes <i>Mellitus</i>	33.33	11		
Tabagismo	9.09	3		
<i>Diagnóstico clínico</i>	%	n		
Prevenção	18.18	6		
DAC	66.67	22		
Outras DCV	15.15	5		
<i>Medicamentos</i>	%	n		
Agente antiplaquetário	75.76%	25		
Estatinas	69.70%	23		
Betabloqueador	63.64%	21		
Inibidores da enzima conversora da angiotensina II	57.58%	19		
Bloqueadores de canal de Ca	30.30%	10		
Vasodilatador	27.27%	9		
Hipoglicemia	21.21%	7		
Diurético	18.18%	6		
Antiarrítmico	6.06%	2		
Anti-isquêmico	6.06%	2		
Digital	3.03%	1		
Antagonista da aldosterona	3.03%	1		
<i>Eventos adversos</i>	<i>Inicial [n (%)]</i>	<i>Final [n (%)]</i>		
Alterações anormais da PAS	7 (7.22%)	9 (9.28%)		
Alterações anormais da PAD	5 (5.15%)	4 (4.12%)		
Taquipneia	1 (1.03%)	0 (0.00%)		
Palidez	1 (1.03%)	0 (0.00%)		
Tontura	13 (13.40%)	6 (6.19%)		
Angina	3 (3.09%)	16 (16.49%)		
Cãibra	7 (7.22%)	1 (1.03%)		
Dores musculares	30 (30.93%)	32 (32.99%)		
Fadiga	28 (28.87%)	13 (13.40%)		
Náusea	2 (2.06%)	0 (0.00%)		
Total	97 (100%)	81 (100%)		

Legenda: n = número de participantes; Kg = quilogramas; m = metros; Kg/m² = quilogramas por metro quadrado; IMC = índice de massa corporal; RR = fatores de risco; % = porcentagem; RC = reabilitação cardíaca; DAC = doença arterial coronariana; DCV = doenças cardiovasculares PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica.

Tabela 2. Comparações entre o valor basal e após 8 meses de PCR de biomarcadores, sinais e sintomas inflamatórios, apenas sinais e apenas sintomas.

	<i>Significar</i>	<i>Desvio padrão</i>	<i>p-valor</i>	<i>Cohen (d)</i>	
TNF-alpha (pg/ml)					
<i>Referência</i>	17.66	16.53	0.075	0.30	<i>pequeno</i>
<i>Após 8 meses</i>	23.89	23.78			
<i>Δ (variação)</i>	6.23	21.07			
IL-6 (pg/ml)					
<i>Referência</i>	85.98	138.15	0.751	0.03	<i>pequeno</i>
<i>Após 8 meses</i>	89.53	141.66			
<i>Δ (variação)</i>	1.58	13.18			
IL-10 (pg/ml)					
<i>Referência</i>	16.31	11.71	0.161	0.14	<i>pequeno</i>
<i>Após 8 meses</i>	17.89	10.76			
<i>Δ (variação)</i>	3.55	151.17			
Sinais e Sintomas					
<i>Referência</i>	2.94	2.73	0.213	0.18	<i>pequeno</i>
<i>Após 8 meses</i>	2.45	2.59			
<i>Δ (variação)</i>	-0.48	2.67			
Apenas sinais					
<i>Referência</i>	0.42	0.902	0.787	0.03	<i>pequeno</i>
<i>Após 8 meses</i>	0.39	0.864			
<i>Δ (variação)</i>	-0.03	1.24			
Apenas sintomas					
<i>Referência</i>	2.52	2.58	0.167	0.22	<i>pequeno</i>
<i>Após 8 meses</i>	2.00	2.12			
<i>Δ (variação)</i>	-0.52	2.33			

Legenda: Δ - variação; TNF-alpha = fator de necrose tumoral alfa; IL-6 = interleucina-6; IL-10 = interleucina-10; PCR = programa de reabilitação cardíaca; pg/ml = picograma por mililitro;

Tabela 3. Relações entre as variações das citocinas inflamatórias TNF-alpha, IL-6 e IL-10 com as variações de sinais e sintomas, apenas sinais e somente sintomas, após 8 meses de PCR.

Sinais e Sintomas		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
TNF-alpha	Diminuiu	3	3	6	12	0.542
	Aumento	7	8	6	21	
	Total	10	11	12	33	
		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
IL-6	Diminuiu	3	5	5	13	0.820
	Aumento	7	6	7	20	
	Total	10	11	12	33	
		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
IL-10	Diminuiu	2	2	9	13	0.012*
	Aumento	8	8	3	19	
	Permaneceu	0	1	0	1	
	Total	10	11	12	33	
Apenas sinais		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
TNF-alpha	Diminuiu	5	1	6	12	0.333
	Aumento	4	5	12	21	
	Total	9	6	18	33	
		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
IL-6	Diminuiu	5	2	6	13	0.624
	Aumento	4	4	12	20	
	Total	9	6	18	33	
		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
IL-10	Diminuiu	2	1	10	13	0.162
	Aumento	7	5	7	19	
	Permaneceu	0	0	1	1	
	Total	9	6	18	33	
Apenas sintomas		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
TNF-alpha	Diminuiu	5	2	5	12	0.453
	Aumento	9	7	5	21	
	Total	14	9	10	33	
		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
IL-6	Diminuiu	6	3	4	13	0.900
	Aumento	8	6	6	20	
	Total	14	9	10	33	
		Diminuiu	Aumento	Permaneceu	Total	p-valor
IL-10	Diminuiu	3	2	8	13	0.011*
	Aumento	11	6	2	19	
	Permaneceu	0	1	0	1	
	Total	14	9	10	33	

Valores expressos em números absolutos. Legenda: * = significância no teste qui-quadrado para relação; TNF-alpha = fator de necrose tumoral alfa; IL-6 = interleucina-6; IL-10 = interleucina-10; PCR = programa de reabilitação cardíaca.

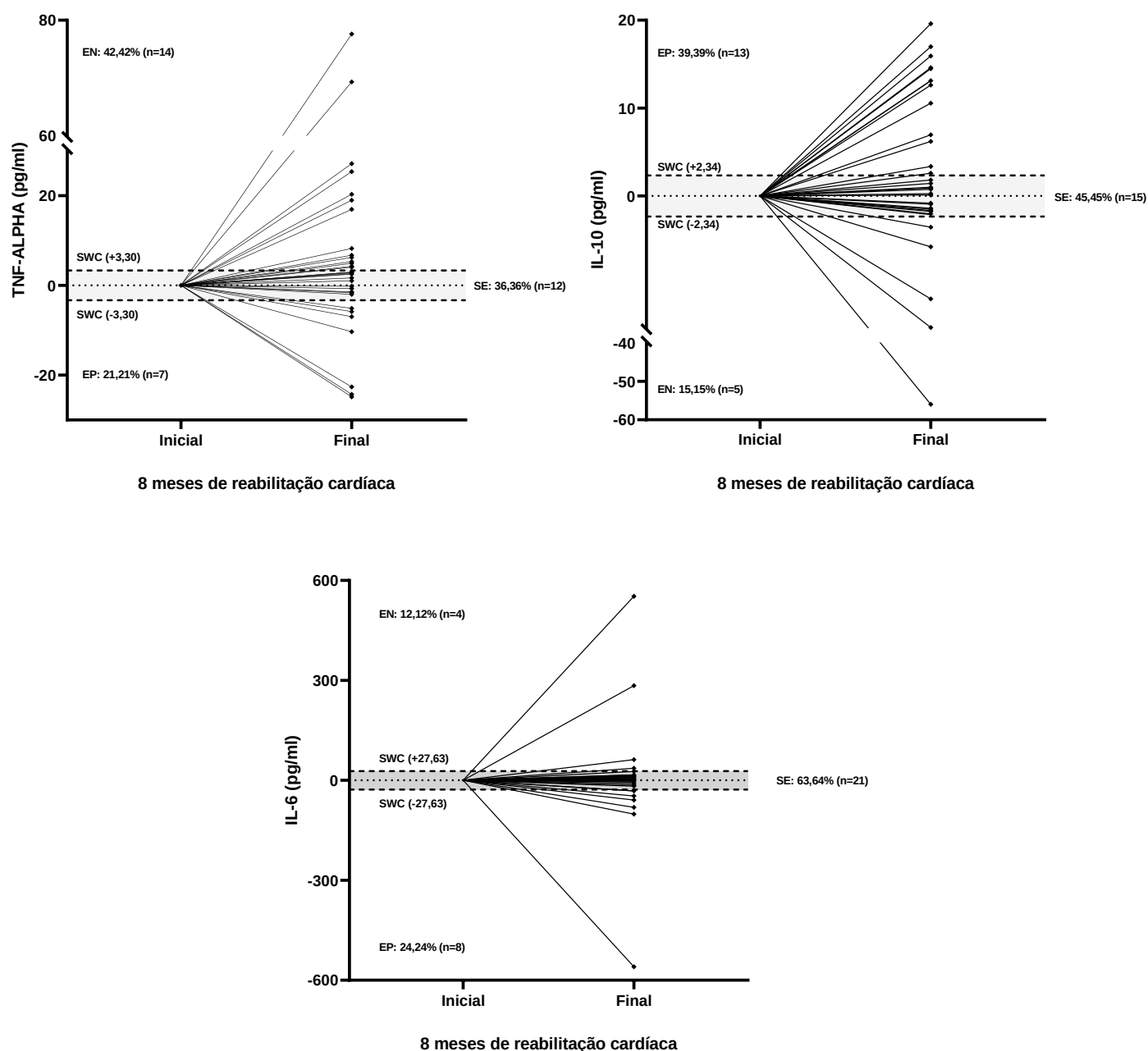


Figura 1. Alterações das citocinas inflamatórias após 8 meses de PCR.

Legenda: TNF-alpha = fator de necrose tumoral alfa; IL-6 = interleucina-6; IL-10 = interleucina-10; PCR = programa de reabilitação cardíaca; pg/ml = picograma por mililitro; SWC = *Menor Mudança Digna* ou Mínima Diferença Significativa; EP = efeito positivo – aumento para IL-10, diminuição para IL-6 e TNF-alpha; SE = pacientes que apresentaram variação dentro da faixa de SWC; EN = efeito negativo - diminuição para IL-10, aumento para IL-6 e TNF-alpha.

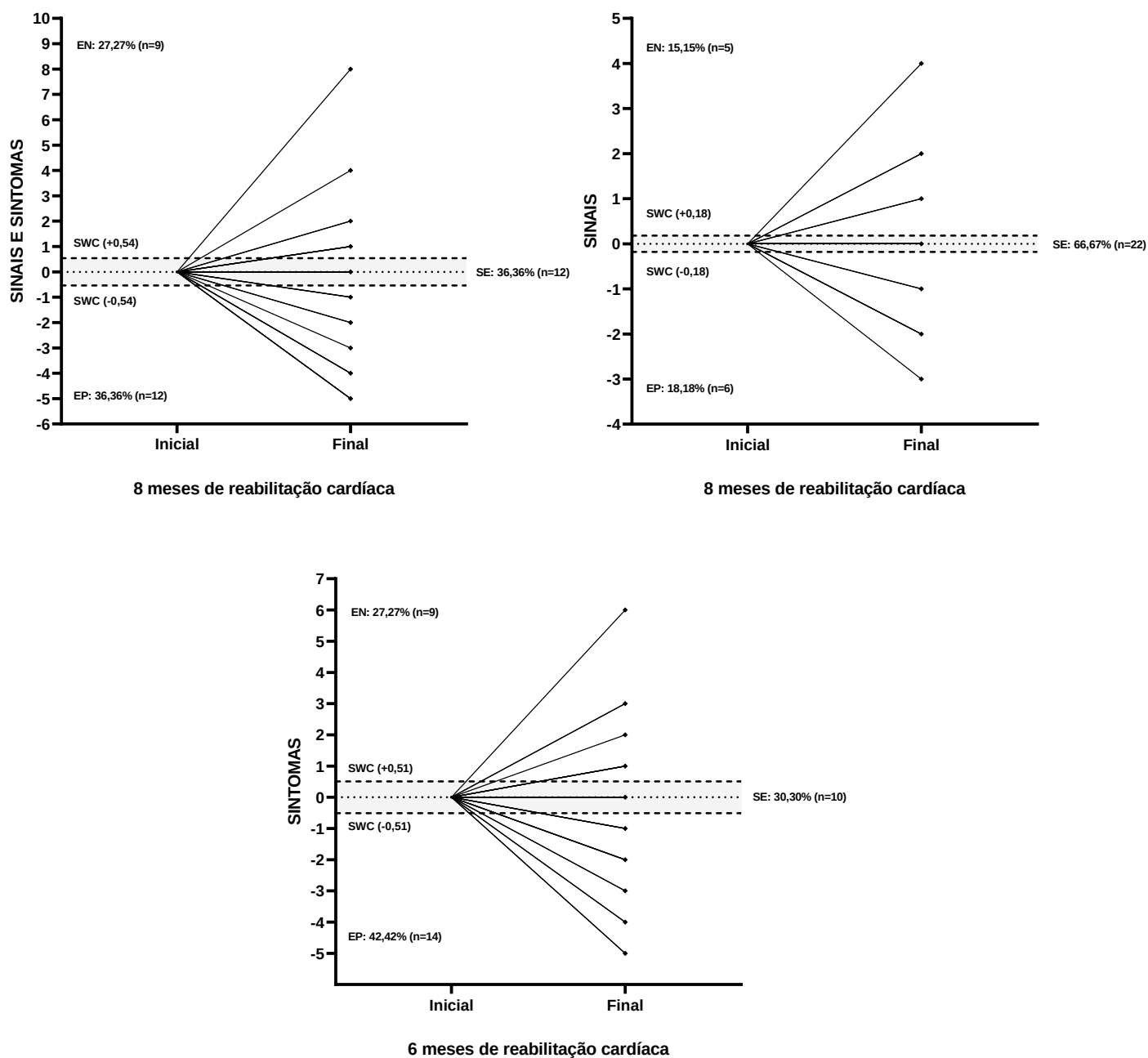


Figura 2. Mudanças nos sinais e sintomas após 8 meses de PCR.

Legenda: PCR = programa de reabilitação cardíaca; SWC = *Menor Mudança Digna* ou Mínima Diferença Significativa; EP = efeito positivo – diminuição para sinais e sintomas, apenas sinais e apenas sintomas; SE = pacientes que apresentaram variação dentro da faixa de SWC; EN = efeito negativo – aumento para sinais e sintomas, apenas sinais e apenas sintomas.

ARTIGO 3

**NÍVEIS LIPÍDICOS E GLICÊMICOS INFLUENCIAM A TAXA DE OCORRÊNCIA DE SINAIS
E SINTOMAS EM PARTICIPANTES DE UM PROGRAMA DE REABILITAÇÃO
CARDÍACA: ESTUDO OBSERVACIONAL TRANSVERSAL RETROSPECTIVO**

¹Felipe Ribeiro Ph.D., ¹Luiz Carlos Marques Vanderlei Ph.D.

¹ Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia, Faculdade de Ciências e Tecnologias da Universidade Estadual Paulista - UNESP, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Departamento de Fisioterapia.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse associados a este estudo.

Correspondência para:

Felipe Ribeiro – ORCID: 0000-0001-8734-4233

E-mail: ribeiro-felipe@outlook.com | Tel. +55 18 3229-5819

Rua Roberto Simonsen, 305, Centro Educacional, Departamento de Fisioterapia, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências e Tecnologias, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil, 19060-900.

RESUMO

Introdução: Entender as relações com a ocorrência de sinais e sintomas (SS), principalmente em programas de reabilitação cardíaca (PRC), aumenta a segurança e auxilia estratégias eficazes nesses programas. **Objetivos:** avaliar se os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides (TG), colesterol total (CT) e glicemia se relacionam com a ocorrência de SS e entender a influência sobre a taxa de ocorrência desses durante as etapas de uma sessão de PRC. **Métodos:** estudo observacional transversal retrospectivo (50 participantes, independente do sexo). Dos prontuários, dados de exames laboratoriais realizados entre 2018 e 2022 foram coletados e categorizados em valores normais e anormais para todas as variáveis. A partir da data de realização, foram retirados dos prontuários dados de 24 sessões do PRC e contabilizados a ocorrência de SS. Regressão de Poisson univariável e multivariável (idade e uso de estatinas) foram realizadas para duração total das sessões e etapas de aquecimento, resistência e relaxamento. **Resultados:** Glicemia alterada elevou em 34% (p-valor=0,049) a taxa de ocorrência de SS gerais e o CT 1240% (p-valor=0,013). HDL, LDL e TG diminuíram a taxa de ocorrência em 46%, 71% e 43% (p-valor<0,001), respectivamente. No aquecimento o LDL e CT normais diminuíram em 92% (p-valor<0,001) a taxa de ocorrência de SS. Na resistência e relaxamento a glicemia elevou em 22% (p-valor=0,001) e 233% (p-valor<0,001) a taxa de ocorrência de apenas sinais. No relaxamento o CT aumentou em 1174% (p-valor=0,013) a ocorrência de apenas sinais. **Conclusão:** LDL, HDL, TG, CT e glicemia se relacionam com a ocorrência de SS durante um PRC. Valores alterados de glicemia e CT aumentaram a taxa de ocorrência dos SS, bem como apenas sinais ou apenas sintomas em resistência e relaxamento. LDL, HDL, CT e TG controlados reduzem a taxa de ocorrência dos SS.

Palavras-chave: Segurança do Paciente; Sinais e Sintomas; Lipídeos; Índice Glicêmico; Técnicas de Laboratório Clínico.

INTRODUÇÃO

Alterações do perfil bioquímico lipídico e glicêmico aumentam a chance de ocorrência de eventos cardiovasculares adversos graves (e.g. morte súbita, parada cardiorrespiratória) e favorecem piores prognósticos¹⁻³. Indivíduos inseridos nos programas de reabilitação cardíaca (PRC) baseados em exercício físico apresentam melhoras expressivas do perfil bioquímico^{4,5}. Reduções importantes dos níveis da lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicérides (TG) colesterol total (CT) e glicose sanguínea, assim como um aumento dos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL) devem ser destacados^{4,5}.

Mesmo com melhora, grande parte dos pacientes fazem tratamento medicamentoso para o controle e melhora desse perfil^{6,7}. Entretanto, mesmo com tratamento medicamentoso, alguns permanecem com perfil bioquímico com valores descontrolados^{8,9}. Isso pode promover uma abertura para desenvolver eventos adversos durante o período de realização dos PRC¹⁰, como sinais e sintomas¹¹ (e.g. arritmias, respostas anormais da pressão arterial no exercício, angina, dor muscular), que são mais comuns^{12,13}, porém são importantes¹⁴.

Identificar se o perfil bioquímico lipídico e glicêmico influencia a taxa de ocorrência dos sinais e sintomas durante a realização dos PRC é extremamente útil para aumentar a segurança, bem como estabelecer medidas educacionais ou a melhora de ferramentas de estratificação de risco, visto que as disponíveis atualmente não são sensíveis¹². Portanto, o objetivo do estudo foi avaliar se os níveis de LDL, HDL, TG, CT e glicemia se relacionam com a ocorrência de sinais e sintomas e entender a influência sobre a taxa de ocorrência desses durante as etapas de uma sessão de PRC.

MÉTODOS

Aspectos gerais do estudo

Tratou-se de um estudo observacional transversal retrospectivo que foi reportado a partir do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)¹⁵. Para sua realização, 50 voluntários que eram atendidos regularmente em um PRC baseado em exercício físico, há pelo menos 3 meses, e que apresentavam o diagnóstico médico de doença cardiovascular (DCV) e/ou fatores de risco cardiovascular, independente do sexo e idade, foram incluídos no estudo.

Além disso, os voluntários deveriam ter, obrigatoriamente, um exame laboratorial sanguíneo com data entre 2018 e 2022 que apresentassem no mínimo 3 variáveis das incluídas no estudo: níveis de LDL, HDL, TG, CT e/ou glicemia, em seus prontuários. Os voluntários assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição (CAAE: 79213417.0.0000.5402).

Tamanho amostral e poder do estudo

O cálculo do tamanho da amostra foi feito considerando um estudo piloto contendo 15 pessoas. Utilizando os seguintes valores para o cálculo: $\text{Exp}(\beta_1)$ 1,65; poder amostral de 80%; erro alfa de 5%; variação base $\text{exp}(\beta_0)$; média de exposição de 12; R^2 de 0.983; distribuição normal; parâmetros μ de 1.00 e σ de 1.79. A variável glicemia foi utilizada para cálculo por ter produzido o maior número amostral final, sendo 25 pessoas. Foram acrescentadas 10 pessoas, devido ao modelo multivariável. Para o cálculo, foi utilizado o software G*Power versão 3.1.9.6 (Alemanha).

Sequência de realização do estudo

As coletas de dados se concentraram em exames e acompanhamentos feitos entre os anos de 2018 e 2022. Inicialmente, foi realizado um levantamento dos pacientes inseridos no PRC e com frequência regular e, a partir disso, os seus prontuários foram avaliados para extração de dados. Os pacientes com exames laboratoriais sanguíneos e que cumpriam os requisitos, foram considerados elegíveis para inclusão do estudo. Após a análise inicial, informações a respeito dos valores contidos nos exames sanguíneos, bem como identificação e registro dos sinais e/ou sintomas considerando 24 sessões a partir da data de exame, foram coletadas.

Caracterização e avaliação dos voluntários

Utilizando o prontuário dos pacientes foram obtidos os seguintes dados: idade, sexo, diagnóstico médico com o qual o paciente foi encaminhado ao setor (posteriormente dividido: doença arterial coronária, outras doenças cardiovasculares e pacientes em prevenção), fatores de risco¹⁶ para o desenvolvimento de DCV (baseado no consenso do *American College of Sports Medicine*, e confirmados a partir de informações de laudos médicos, de exames complementares ou por relato do voluntário) e tempo de reabilitação cardiovascular. Após a obtenção desses dados, estatura e peso corporal foram obtidas da avaliação inicial do paciente. Posteriormente, foi calculado o índice de massa corporal (IMC): massa corporal (kg)/estatura² (m)¹⁷.

Análise de parâmetros bioquímicos

Todos os exames laboratoriais aconteceram entre os anos de 2018 e 2022 e foram realizados por dois laboratórios da mesma cidade do PRC que utilizam métodos de análise e classificação geral iguais e que seguem os mesmos procedimentos e diretrizes. Os

voluntários, obrigatoriamente, permaneceram 12 horas em jejum previas aos exames e todas as variáveis foram analisadas a partir de filtrados de soro, coletados no período da manhã, a partir do método de química seca para todas as variáveis, com análise colorimétrica para glicemia e inibição seletiva para CT, HDL e TG, assim como cálculo baseado na fórmula de Friedewald modificada (Fórmula de Martin)¹⁸ para LDL.

Os voluntários foram categorizados entre valores normais e anormais, considerando as seguintes diretrizes: LDL¹⁹ - normal: menor ou igual a 129 mg/dL e anormal: maior ou igual a 130 mg/dL; HDL¹⁹ - normal: maior ou igual a 60 mg/dL e anormal: menor ou igual a 59 mg/dL; CT¹⁹ - normal: menor ou igual a 239 mg/dL e anormal: maior ou igual a 240 mg/dL; TG¹⁹ - normal: menor ou igual a 199 mg/dL e anormal: maior ou igual a 200 mg/dL; glicemia²⁰ - normal: menor ou igual a 100 mg/dL e anormal: maior ou igual a 101 mg/dL.

Programa de reabilitação cardíaca

O PRC tinha frequência de três vezes semanais em dias alternados e duração de 60 min: 5 min de repouso e avaliação dos parâmetros iniciais e sintomatologia prévia ao exercício; 15 min de aquecimento com exercícios ativos-resistidos progressivos, (membros inferiores, superiores e combinados, na ordem); 30 minutos de resistência aeróbia, com um protocolo individualizado de acordo com a condição clínica e física de cada indivíduo, com intensidade entre 40 e 70% dos valores da reserva de frequência cardíaca para os pacientes com diagnósticos de DCV e 60 e 80% para os com fatores de risco; 10 min de relaxamento, com posterior repouso absoluto²¹.

Identificação dos sinais e/ou sintomas

Foram avaliados os seguintes sinais e sintomas¹¹: Sintomas: fadiga, dor muscular, angina, tontura, náusea, câimbra; Sinais: alterações na frequência de pulso, valores de pressão sistólica ≥ 200 mm/Hg e/ou de pressão diastólica ≥ 120 mm/Hg durante o exercício, taquipneia, palidez. Os sinais foram identificados por profissionais treinados para identificação. Os sintomas foram referidos pelo paciente. Os pacientes receberam informações sobre definições dos sinais e sintomas e como identificar e reportar os sintomas. A identificação foi realizada durante todas as etapas da sessão (aquecimento, resistência e relaxamento) e a proporção de atendimento foi de um 1-2. Foram analisadas 24 sessões, consideradas imediatamente após a realização do exame sanguíneo laboratorial. Os eventos foram contabilizados por sessão, independentemente do número de vezes, ou seja, pelo acompanhamento de 24 sessões, caso o paciente apresentasse o mesmo evento em todas as sessões este foi contabilizado 24 vezes²¹.

Análise de dados

Estatística descritiva foi usada para caracterização da amostra e os dados foram apresentados em valores de média e desvio-padrão, valores mínimos e máximos, percentual e número absoluto. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*. A relação entre a ocorrência dos sinais e/ou sintomas e a categorização dos valores dos níveis de LDL, HDL, TG, CT e/ou glicemia, foram avaliados a partir da análise de Regressão de Poisson. Essas regressões foram realizadas considerando isoladamente as etapas de aquecimento, resistência e relaxamento, bem como também considerando a duração total da sessão que envolve todas as etapas. Foram realizados os modelos univariáveis e multivariáveis, considerando idade e uso de estatinas (uma vez que a idade promove um aumento natural nas concentrações de

lipídios no sangue, além de alterações importantes no metabolismo da glicose, bem como o uso de estatinas diminuem consideravelmente o risco de eventos cardiovasculares de maior complexidade)^{22,23}. Os resultados foram discutidos no nível de 5% de significância. A análise dos dados foi realizada por meio do software Jamovi – versão 2.3²⁴ (*The Jamovi Project*, Sydney, Australia).

RESULTADOS

A partir da análise dos prontuários, 50 voluntários estavam aptos a terem seus dados incluídos no estudo. Em sua maioria, a amostra foi composta por idosos (65,18 ± 11,43 anos), com sobrepeso (IMC = 28,10 ± 3,89 Kg/m²) que frequentavam o PRC a 7,14 anos e apresentavam o diagnóstico clínico de doença arterial coronariana (60,00%, n=30). Ainda, 64,00% (n=32) faziam uso de estatinas. Demais dados de caracterização estão na tabela 1.

[INSERIR TABELA #1]

Quanto aos sinais e sintomas, foram observados um total de 232 sinais e sintomas, sendo 118 apenas sinais e 114 apenas sintomas, considerando todas as etapas do PRC (Tabela 2). Quanto analisadas individualmente, a etapa de resistência apresentou a maior taxa de ocorrência de eventos sendo 130 sinais e sintomas e desses 75 apenas sinais e 55 apenas sintomas.

[INSERIR TABELA #2]

A tabela 3 apresenta os valores da regressão de Poisson para a ocorrência do total de sinais e sintomas durante todas as etapas do PRC, para o modelo univariável e multivariável.

Considerando o total de sinais e sintomas, os voluntários que estavam com valores fora da faixa de normalidade para glicemia tiveram a taxa de ocorrência de sinais

e sintomas 34% maior (p-valor=0.049), porém esse aumento de taxa não foi significativo no modelo multivariável. Quando considerado apenas sinais todas as variáveis foram significantes tanto no modelo univariável quanto no multivariável. Destaca-se que para a glicemia, a taxa de ocorrência foi 109% (p-valor<0,001) maior e o CT apresentou uma alta sensibilidade para apenas sinais e os voluntários fora da faixa de normalidade, com a taxa de ocorrência 1240% (p-valor=0,013) maior no modelo univariável, e 1132% (p-valor=0,003) maior no modelo multivariável. Quanto ao HDL, LDL e TG, estes demonstram que os voluntários que apresentam seus níveis controlados, apresentam uma redução significativa da taxa de ocorrência de sinais e sintomas nos modelos univariável e multivariável, sendo que para apenas sintomas, acresce o CT.

[INSERIR TABELA #3]

A tabela 4 apresenta os valores da regressão de Poisson para a ocorrência de sinais e sintomas e apenas sintomas durante as etapas de aquecimento, resistência e relaxamento do PRC, nos modelos univariável e multivariável.

No aquecimento, LDL e CT, foram as únicas variáveis que apresentaram uma redução da taxa de ocorrência de sinais e sintomas e apenas sintomas, em ambos os modelos, para aqueles que estavam na faixa de normalidade. O maior benefício está relacionado aos sinais e sintomas gerais e apenas sintomas para o LDL e CT no modelo multivariável, o qual apresentaram uma redução de 92% (p-valor<0,001) na taxa de ocorrência dos eventos.

Para a etapa de resistência, aqueles que estavam com valores fora da faixa de normalidade para glicemia apresentaram a taxa de ocorrência de apenas sinais 22% (p-valor=0,001) maior no modelo univariável e 2% (p-valor=0,009) no modelo multivariável. Por outro lado, o LDL destacou-se nessa etapa, uma vez que considerando

os sinais e sintomas gerais, bem como apenas sinais e apenas sintomas, o mesmo apresentou uma redução de taxa de ocorrência dos eventos significativa.

Durante a etapa de relaxamento os que estavam com valores fora da faixa de normalidade para glicemia apresentaram uma taxa de ocorrência de sinais 233% (p-valor<0,001) maior no modelo univariável e 133% (p-valor=0,030) maior no modelo multivariável. Ainda, apenas no modelo multivariável valores fora da faixa de normalidade do CT foram associados a uma taxa de ocorrência de apenas sinais 1174% (p-valor=0,013) maior.

[INSERIR TABELA #4]

DISCUSSÃO

Demonstramos que existem relações significantes entre os níveis de LDL, HDL, TG, CT e glicemia com a ocorrência de sinais e sintomas. Considerando todas as fases da sessão, níveis de glicemia descontrolados aumentaram a taxa de ocorrência de sinais e sintomas, o que desaparece com os ajustes realizados e somente sinais, independente dos ajustes. O CT descontrolado aumenta a taxa de ocorrência de sinais e sintomas, independente dos ajustes. Ainda, para glicemia, isso se repete considerando a ocorrência de apenas sinais durante a etapa de resistência e relaxamento e para CT com sintomas no relaxamento.

Quanto as variáveis HDL, LDL e TG controladas os resultados demonstram proteção ao paciente, uma vez que isso garante uma diminuição significativa de taxa de ocorrência de sinais e sintomas independente de considerar todas as etapas da sessão ou etapas isoladas.

A literatura demonstra fortemente a relação entre o perfil lipídico e glicêmico com eventos cardiovasculares de maior complexidade. Níveis altos de CT, TG, LDL e glicose são

responsáveis por 50% dos eventos cardiovasculares complexos antes dos 50 anos ²⁵. Ainda, observa-se um aumento de 40% na taxa de ocorrência de eventos cardiovasculares complexos a cada unidade aumentada da razão TG/glicemia²⁶ e um aumento de 47% na chance de desenvolver um evento complexo no período de 1 ano ²⁷. A revisão de Jung et. al.²⁸, demonstra que níveis de CT e LDL estão associados ao aumento de 1.27 e 1.21 respectivamente, enquanto o nível de HDL diminui em 0.60 a mortalidade por DCV e um aumento da razão TG/HDL, aumenta a ocorrência de eventos cardiovasculares complexos²⁹.

Isso reforça a relevância e importância do nosso estudo em questão. A partir dos nossos resultados, incluímos na literatura informações importantes a respeito da relação e aumento da taxa de ocorrência dos eventos menos complexos, como os sinais e sintomas. Além disso, destaca-se o design original considerando um programa de exercício específico para cardiopatas ou aqueles que apresentam apenas fatores de risco cardiovasculares.

Aumento dos níveis de glicemia se relacionou com um aumento significativo na taxa de ocorrência de sinais e sintomas e, principalmente, somente sinais, durante o PRC. Esses sinais foram alterações de pulso e aumentos exagerados de pressão arterial durante o exercício. Alterações na condução elétrica³⁰⁻³² e vasculares³² no estado de hiperglicemia podem justificar isso.

A hiperglicemia influencia a condução elétrica do coração³⁰⁻³² e promove modificações fisiológicas importantes. Alterações na propriedade inotrópica do coração, a longo prazo, podem estabelecer prejuízos nesse processo³². Também, o estresse oxidativo pode desencadear uma resposta inflamatória crônica que leva a maior concentração de áreas fibróticas no miocárdio, e consequente diminuição contrátil³². Promove alterações importantes nos canais iônicos e afeta a excitabilidade elétrica do

miocárdio, contribuindo para o surgimento das arritmias cardíacas³⁰. Também, um prolongamento do intervalo QT³¹ e calcificação vascular, contribuindo para o surgimento de áreas isquêmicas e maior predisposição a alterações rítmicas cardíacas³². Ademais, o metabolismo energético do coração^{33,34} e a função contrátil^{32,35} em cardiopatas com os níveis de glicemia elevados, podem ser comprometidas, e aumentar a ocorrência de eventos adversos.

Durante a etapa de resistência da sessão do PRC, os níveis glicêmicos foram sensíveis e destacaram uma maior taxa de ocorrência de sinais e sintomas para os indivíduos com valores descontrolados. A maior intensidade do exercício que ocorre nessa fase, pode exigir mais do organismo e conseqüentes alterações pré-estabelecidas podem influenciar negativamente as respostas do organismo¹¹⁻¹³. No período de relaxamento, também foram observados aumentos nas taxas de ocorrência de sinais e sintomas. O retorno a condição pré-exercício pode ser crítico, uma vez que os pacientes podem apresentar perda dos mecanismos compensatórios induzidos pelo exercício (como alterações na frequência cardíaca, vasodilatação geral, redistribuição do fluxo sanguíneo), o que automaticamente pré-dispõe o indivíduo a uma maior chance de desenvolver eventos cardiovasculares^{36,37}.

De maneira semelhante, as relações entre CT e os sinais e sintomas, mais especificamente entre os sinais, podem ser justificadas, pelo menos em parte, principalmente por formação de placas ateroscleróticas e alterações vasculares.

O CT influencia diretamente na formação e estabilização das placas ateroscleróticas^{36,38}, podendo gerar áreas isquêmicas e, conseqüentemente, favorecer a ocorrência dos distúrbios de ritmo cardíaco^{38,39}. Em relação as respostas anormais de pressão arterial, elas também podem estar relacionadas as alterações do leito vascular causadas, principalmente, pela presença de aterosclerose³². Essas alterações vasculares

se concentram essencialmente na diminuição importante da liberação de óxido nítrico, que atua como um potente vasodilatador e controlador das respostas durante o exercício físico⁴⁰. Também o aumento do CT promove um aumento da viscosidade sanguínea e consequente valores de pressão arterial.

Outro resultado importante do nosso estudo, está na relação de proteção para menor taxa de ocorrência de sinais e sintomas quando os valores de LDL, HDL e TG estão controlados. De maneira geral, o LDL e TG participam ativamente nos processos ateroscleróticos, que contribuem para o surgimento de distúrbios de ritmo, áreas de isquemias e consequente angina, dores musculares e outros sinais e sintomas^{41,42}. Por sua vez, o HDL é fundamental para o controle do colesterol nas artérias e principalmente para evitar a formação de placas, além de promover influências positivas sobre a função cardíaca^{41,42}. O controle dessas variáveis é importante e destaca a efetividade do controle em manter a saúde e diminuir riscos ao paciente^{43,44}.

Os resultados dos exames sanguíneos obtidos do prontuário do participante e não por amostras sanguíneas analisadas no próprio ambiente de estudo deve ser considerado como uma limitação do estudo. Entretanto, ao utilizar informações provenientes de exames médicos externos, a reprodutibilidade clínica é maior, visto que os profissionais utilizam tais exames para basear as condutas. Ademais, a impossibilidade de avaliar certos sinais durante a etapa de aquecimento em função da rotina estabelecida pela sessão do PRC, pode ter ocultados possíveis relações com determinadas variáveis.

Como ponto positivo de estudo, demonstramos que apesar dos participantes estarem na fase de manutenção de um PRC e serem acompanhados por médicos e fazerem uso de medicação os valores de CT e glicemia estão elevados e isso está relacionado a uma taxa de ocorrência maior de sinais e sintomas durante o PRC. Saber a partir de valores alterados em exames laboratoriais, se o indivíduo é mais ou menos susceptível a

desenvolver sinais e sintomas nos PRC melhora exponencialmente a monitorização, efetividade do treinamento proposto e abre novas perspectivas para programas educacionais, aspectos fundamentais para os profissionais que trabalham nesses programas.

Realizar acompanhamentos mais longos, entender se a variação do perfil lipídico e glicêmico ao longo do tempo pode influenciar essa taxa de desenvolver eventos, a utilização de participantes em diferentes momentos da reabilitação e a relação dos eventos com o perfil lipídico e glicêmico são novas possibilidades para continuação dessa temática.

CONCLUSÃO

Os níveis de LDL, HDL, TG, CT e glicemia se relacionam com a ocorrência de sinais e sintomas durante as sessões de um PRC. Valores alterados de glicemia aumentaram a taxa de ocorrência dos sinais e sintomas durante todo o PRC, bem como apenas sinais nas etapas de resistência e relaxamento. Da mesma forma, participantes com valores de CT alterados, apresentaram uma taxa de ocorrência de sinais maior em toda duração do PRC e na etapa de relaxamento. Quanto aos níveis de LDL, HDL e TG, estes garantem um fator de proteção para o participante ao reduzir a taxa de ocorrência sinais e sintomas, principalmente considerando a duração total de uma sessão de PRC e em etapas isoladas de aquecimento, resistência e relaxamento.

REFERÊNCIAS

1. Ren X, Wang X. Association of the low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio and major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: a cohort study. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 8];39(9):1175–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37560911/>
2. Megna R, Petretta M, Nappi C, Assante R, Zampella E, Gaudieri V, et al. Age-Specific Cardiovascular Risk Factors for Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Myocardial Perfusion Imaging. *J Cardiovasc Dev Dis* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Jan 8];10(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37754824/>
3. Koh SM, Chung SH, Yum YJ, Park SJ, Joo HJ, Kim YH, et al. Comparison of the effects of triglyceride variability and exposure estimate on clinical prognosis in diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 8];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36380325/>
4. Wu G, Hu Y, Ding K, Li X, Li J, Shang Z. The Effect of Cardiac Rehabilitation on Lipid Levels in Patients with Coronary Heart Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Heart* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 8];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36578919/>
5. Chandra P, Vyas Nal, Patel GM, Malathi H, Radhika, Kumar VHK. CARDIAC REHABILITATION: IMPROVING OUTCOMES FOR PATIENTS WITH HEART DISEASE. *Georgian Med News* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Jan 8];340–341(340–341):185–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37805896/>
6. Chahine B, Souheil F Al, Hanna V. Prescription patterns of antidiabetic and cardiovascular preventive medications in community-dwelling older adults with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2023 Dec [cited 2024 Jan 8];20(12):867–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38161340/>
7. Kowalik E, Kwiatak-Wrzosek A, Kowalski M, Biernacka EK, Hoffman P. Coronary artery disease in older adults with congenital heart defects: risk factors and pharmacotherapy. *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 2024 Jan 2 [cited 2024 Jan 8]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38164645/>
8. Neto JCGL, Da Silva AP, De Araújo MFM, Damasceno MMC, Landim MBP, De Freitas RWJF. Controle metabólico e adesão medicamentosa em pessoas com diabetes *mellitus*. *Acta Paulista*

- de Enfermagem [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 Jan 8];30(2):152–8. Available from: <https://www.scielo.br/j/ape/a/Bxf7mkpLjJXBFWk5tjtRjkP/>
9. Santos JE dos, Guimarães AC, Diamant J. Consenso Brasileiro Sobre Dislipidemias Detecção, Avaliação e Tratamento. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 1999 Aug [cited 2024 Jan 8];43(4):287–305. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/3Hnbfv55CgdmrvRPMvqzNG/>
 10. de Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, da Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Mar 27];114(5):943–87. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/WT7xLVrC4KZnNf7xNMkky6N/>
 11. Vanderlei LCM, Lopes PP, Tarumoto MH, Ramos EMC, Ramos D CFJCS. Análise de sinais e sintomas em programas ambulatoriais de exercícios físicos para pacientes cardíacos. Arq Ciências da Saúde. 2006;13(2):69–74.
 12. Ribeiro F, Takahashi C, Vanzella LM, Laurino MJL, Lima IM, Silva VEDS, et al. An investigation into whether cardiac risk stratification protocols actually predict complications in cardiac rehabilitation programs? Clin Rehabil. 2021;35(5).
 13. Takahashi C, Ribeiro F, Vanzella LM, Lima IM, Ricci-Vitor AL, Christofaro DGD, et al. Are signs and symptoms in cardiovascular rehabilitation correlated with heart rate variability? An observational longitudinal study. Geriatr Gerontol Int. 2020;20(10).
 14. Løvlien M, Johansson I, Hole T SB. Early warning signs of an acute myocardial infarction and their influence on symptoms during the acute phase, with comparisons by gender. Gend Med. 2009;6(3):444–53.
 15. Cuschieri S. The STROBE guidelines. Saudi J Anaesth [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2022 Jun 26];13(Suppl 1):S31–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30930717/>
 16. Stefani L GG. Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. Adv Exp Med Biol. 2017;1005:123–41.
 17. Chiolero A. Body mass index as socioeconomic indicator. BMJ. 2021;373(n1158).
 18. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. JAMA [Internet]. 2013 Nov 20 [cited 2024 Mar 27];310(19):2061–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240933/>

19. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019 Jun 25 [cited 2024 Jan 9];73(24):3168–209. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30423391/>
20. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Jan 9];44(Suppl 1):S15–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298413/>
21. Vanzella LM, Takahashi C, Ribeiro F, Lima IM, Silva AKFD, Christófaró DGD, VLCM. Efficacy of risk stratification protocols and clinical, physical, and biochemical parameters to pre-identify signals and symptoms during cardiovascular rehabilitation programs: Protocol for an observational trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(24):e15700.
22. Usman NUB, Winson T, Basu Roy P, Tejani VN, Dhillon SS, Damarlapally N, et al. The Impact of Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 2023 Oct 19 [cited 2024 Jan 16];15(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38021726/>
23. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Jan 31 [cited 2024 Mar 29];2017(5). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004816.pub5/full>
24. The jamovi project. jamovi (version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. 2023.
25. Ivert T, Malmström H, Hammar N, Carlsson AC, Wändell PE, Holzmann MJ, et al. Cardiovascular events in patients under age fifty with early findings of elevated lipid and glucose levels - The AMORIS study. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Mar 29];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30138379/>
26. Yang K, Liu W. Triglyceride and Glucose Index and Sex Differences in Relation to Major Adverse Cardiovascular Events in Hypertensive Patients Without Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Nov 5 [cited 2024 Mar 29];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34803922/>

27. Tao S, Yu L, Li J, Huang L, Huang X, Zhang W, et al. Association between the triglyceride-glucose index and 1-year major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease and hypertension. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Mar 29];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37940943/>
28. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin S Do. Serum Cholesterol Levels and Risk of Cardiovascular Death: A Systematic Review and a Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Mar 29];19(14). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35886124/>
29. Chen Y, Chang Z, Liu Y, Zhao Y, Fu J, Zhang Y, et al. Triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and cardiovascular events in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Mar 29];32(2):318–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953633/>
30. Qin X, Zhang Y, Zheng Q. Metabolic Inflexibility as a Pathogenic Basis for Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Jan 15];23(15). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35955426/>
31. Li W, Bai Y, Sun K, Xue H, Wang Y, Song X, et al. Patients with metabolic syndrome have prolonged corrected QT interval (QTc). *Clin Cardiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Jan 15];32(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20014212/>
32. Ghosh N, Chacko L, Bhattacharya H, Vallamkondu J, Nag S, Dey A, et al. Exploring the Complex Relationship between Diabetes and Cardiovascular Complications: Understanding Diabetic Cardiomyopathy and Promising Therapies. *Biomedicines* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Jan 15];11(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37189744/>
33. Fan Y, Yan Z, Li T, Li A, Fan X, Qi Z, et al. Primordial Drivers of Diabetes Heart Disease: Comprehensive Insights into Insulin Resistance. *Diabetes Metab J* [Internet]. 2024 Jan 3 [cited 2024 Jan 15]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38173376/>
34. Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Jan 15];15(8):457–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29915254/>
35. Lee SJ, Kim H, Oh BK, Choi HI, Sung KC, Kang J, et al. Association between metabolic syndrome and left ventricular geometric change including diastolic dysfunction. *Clin Cardiol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Jan 15];45(7):767–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35502633/>

36. Luttrell MJ, Halliwill JR. Recovery from exercise: Vulnerable state, window of opportunity, or crystal ball? *Front Physiol*. 2015 Jul 22;6(JUL):151907.
37. Romero SA, Minson CT, Halliwill XR. The cardiovascular system after exercise. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 2017 [cited 2024 Jan 15];122(4):925–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153943/>
38. Alonso A, Yin X, Roetker NS, Magnani JW, Kronmal RA, Ellinor PT, et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 16];3(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25292185/>
39. Ding WY, Protty MB, Davies IG, Lip GYH. Relationship between lipoproteins, thrombosis, and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Jan 16];118(3):716–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33483737/>
40. Zhao L, Ma D, Wang LJ, Su XQ, Feng LS, Zhu LC, et al. Metabolic changes with the occurrence of atherosclerotic plaques and the effects of statins. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 16];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38143759/>
41. Zhao X, Wang D, Qin L. Lipid profile and prognosis in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jan 16];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33535982/>
42. Mazidi M, Mikhailidis DP, Banach M. Associations between risk of overall mortality, cause-specific mortality and level of inflammatory factors with extremely low and high high-density lipoprotein cholesterol levels among American adults. *Int J Cardiol*. 2019 Feb 1;276:242–7.
43. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2022 Aug 23;328(8):754–71.
44. Villegas-Quintero VE, Rivas-Ruíz R, García-Rivero AA, Rivera-Lara P, González-Tovar NB. [Efficacy and safety of atorvastatin in major cardiovascular events: Meta-analysis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 16];61(Suppl 3):S407–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37934798/>

Tabela 1. Características da população incluída no estudo (n=50).

	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Idade (anos)	65,18	11,43	36,00	82,00
Peso (Kg)	76,69	13,83	51,60	114,10
Altura (m)	1,65	0,09	1,47	1,90
IMC (Kg/m ²)	28,10	3,89	19,77	37,69
Tempo de RC (anos)	7,14	6,33	0,50	20,00
<i>Sexo</i>	%	n		
Homem	56,00	28		
Mulher	44,00	22		
<i>Uso de estatinas</i>	%	n		
Sim	64,00	32		
Não	36,00	18		
<i>Uso de hipoglicemiantes</i>	%	n		
Sim	34,00	17		
Não	66,00	33		
<i>Fatores de risco</i>	%	n		
Hipertensão	80,00	40		
Histórico Familiar	68,00	34		
Hipercolesterolemia	52,00	26		
Diabetes <i>Mellitus</i>	34,00	17		
Estresse excessivo	34,00	17		
Hipertrigliceridemia	28,00	14		
Sedentarismo	18,00	9		
Tabagismo	8,00	4		
Alcoolismo	2,00	1		
<i>Diagnóstico clínico</i>	%	n		
Doença arterial coronária	60,00	30		
Outras DCV	28,00	14		
Prevenção	12,00	6		
<i>Perfil lipídico e glicêmico</i>				
<i>Numérico</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
HDL (n=44)	45,70	11,75	27,00	31,00
LDL (n=37)	31,70	35,03	39,00	174,30
Triglicérides (n=46)	127,89	50,09	54,00	240,00
Colesterol (n=36)	159,00	41,31	34,00	282,00
Glicemia (n=47)	102,02	23,19	77,00	232,60
<i>Categorizado</i>	<i>Normal (n)</i>	%	<i>Alterado (n)</i>	%
HDL (n=44)	34	77,27	10	22,73
LDL (n=37)	32	86,49	5	13,51
Triglicérides (n=46)	30	65,22	16	34,76
Colesterol (n=36)	30	83,33	6	16,67
Glicemia (n=47)	23	48,94	24	51,06

Legenda: %= porcentagem; n= número; kg= quilogramas; m= metros; kg/m²= quilogramas por metros quadrado; DCV= doenças cardiovasculares; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL; lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 2. Ocorrência de sinais e sintomas durante as etapas das sessões de reabilitação cardíaca.

<i>Sinais e Sintomas(n)</i>	Total	Aquecimento	Resistência	Relaxamento
Alteração de pulso	110	*	69	41
Alterações anormais da PAS	3	*	3	0
Alterações anormais da PAD	3	*	3	0
Taquipneia	2	1	0	1
Palidez	0	0	0	0
Tontura	24	9	12	3
Angina	8	1	5	2
Cãibra	2	2	0	0
Dores musculares	37	14	19	4
Fadiga	37	12	18	7
Náusea	6	1	1	4
Total de sinais e/ou sintomas	232	40	130	62
Apenas sinais	118	1	75	42
Apenas sintomas	114	39	55	20
<i>Taxa de ocorrência</i>				
1 evento a cada	5,17 h	24,48 h	9,23 h	19,35 h

* = dados não mensurados durante o aquecimento. **Legenda:** n = número; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; h = hora.

Tabela 3. Regressão de Poisson univariável e multivariável para o total da sessão, considerando sinais e sintomas gerais, apenas sinais e apenas sintomas.

	Coeficiente	Erro Padrão	Razão de Taxa	95% IC	p-valor
Total de Sinais e/ou Sintomas					
Modelo Univariável					
HDL (n=44)	-0.61	0.16	0.54	0.39 – 0.75	<0.001
LDL (n=37)	-1.22	0.17	0.29	0.21 – 0.42	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.54	0.15	0.57	0.43 – 0.77	<0.001
Colesterol (n=36)	-0.36	0.21	0.69	0.46 – 1.07	0.087
Glicemia (n=47)	0.29	0.14	1.34	1.00 – 1.79	0.049
Modelo Multivariável					
HDL (n=44)	-0.64	0.16	0.52	0.38 – 0.73	<0.001
LDL (n=37)	-169.63	0.21	0.18	0.12 – 0.27	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.55	0.15	0.57	0.42 – 0.77	<0.001
Colesterol (n=36)	-0.17	0.23	0.83	0.53 – 1.35	0.455
Glicemia (n=47)	0.26	0.15	1.29	0.95 – 1.77	0.097
Apenas Sinais					
Modelo Univariável					
HDL (n=44)	-1.07	0.22	0.34	0.22 – 0.53	<0.001
LDL (n=37)	-1.00	0.26	0.36	0.22 – 0.62	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.56	0.20	0.56	0.38 – 0.84	0.005
Colesterol (n=36)	2.51	1.00	12.40	2.74 – 219.09	0.013
Glicemia (n=47)	0.73	0.21	2.09	1.39 – 3.21	<0.001
Modelo Multivariável					
HDL (n=44)	-12.04	0.23	0.30	0.19 – 0.47	<0.001
LDL (n=37)	-14.16	0.29	0.24	0.13 – 0.44	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.58	0.20	0.55	0.37 – 0.83	0.004
Colesterol (n=36)	30.60	10.13	21.32	46.31 – 378.72	0.003
Glicemia (n=47)	0.64	0.22	1.89	1.21 – 2.99	0.005
Apenas Sintomas					
Modelo Univariável					
HDL (n=44)	-0.05	0.27	0.94	0.57 – 1.65	0.842
LDL (n=37)	-1.40	0.24	0.24	0.15 – 0.39	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.52	0.22	0.59	0.37 – 0.95	0.020
Colesterol (n=36)	-1.35	0.25	0.25	0.15 – 0.43	<0.001
Glicemia (n=47)	-0.18	0.21	0.83	0.54 – 1.26	0.387
Modelo Multivariável					
HDL (n=44)	-0.04	0.27	0.95	0.57 – 1.67	0.859
LDL (n=37)	-19.86	0.30	0.13	0.07 – 0.25	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.51	0.22	0.59	0.38 – 0.93	0.023
Colesterol (n=36)	-17.77	0.32	0.16	0.08 – 0.31	<0.001
Glicemia (n=47)	-0.17	0.22	0.84	0.53 – 1.31	0.445

Dados em negrito: significância estatística. Legenda: HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 4. Regressão de Poisson univariável e multivariável para o período de aquecimento, resistência e relaxamento, considerando sinais e sintomas gerais, apenas sinais e apenas sintomas.

	AQUECIMENTO					RESISTÊNCIA					RELAXAMENTO				
	Coeficiente	Erro Padrão	Razão de Taxa	95% IC	p-valor	Coeficiente	Erro Padrão	Razão de Taxa	95% IC	p-valor	Coeficiente	Erro Padrão	Razão de Taxa	95% IC	p-valor
Total de Eventos Simples															
Modelo Univariável															
HDL (n=44)	0.31	0.45	1.37	0.60 – 3.67	0.481	-0.40	0.20	0.66	0.44 – 1.02	0.054	-0.29	0.32	0.74	0.40 – 1.47	0.372
LDL (n=37)	-1.66	0.36	0.19	0.09 – 0.39	<0.001	-1.18	0.21	0.30	0.20 – 0.47	<0.001	-1.54	0.30	0.21	0.11 – 0.39	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.39	0.34	0.67	0.34 – 1.35	0.256	-0.34	0.18	0.71	0.50 – 1.02	0.058	-0.12	0.26	0.88	0.52 – 1.50	0.632
Colesterol (n=36)	-1.80	0.36	0.16	0.07 – 0.33	<0.001	0.08	0.29	1.09	0.63 – 2.00	0.777	-0.07	0.39	0.92	0.45 – 2.14	0.842
Glicemia (n=47)	-0.46	0.32	0.62	0.32 – 1.17	0.152	0.25	0.17	1.30	0.91 – 1.84	0.142	0.43	0.25	1.54	0.93 – 2.59	0.093
Modelo Multivariável															
HDL (n=44)	0.29	0.45	1.34	0.59 – 3.61	0.508	-0.42	0.21	0.65	0.43 – 0.99	0.042	-0.33	0.33	0.71	0.38 – 1.42	0.316
LDL (n=37)	-24.53	0.51	0.08	0.03 – 0.22	<0.001	-1.75	0.25	0.17	0.10 – 0.28	<0.001	-221.02	0.36	0.11	0.05 – 0.22	<0.001
Triglicérides (n=46)	-0.35	0.34	0.70	0.35 – 1.40	0.306	-0.35	0.18	0.70	0.49 – 1.00	0.050	-0.13	0.26	0.87	0.52 – 1.49	0.612
Colesterol (n=36)	-24.34	0.48	0.08	0.03 – 0.22	<0.001	0.31	0.31	1.36	0.76 – 2.60	0.315	0.43	0.40	1.55	0.72 – 3.69	0.282
Glicemia (n=47)	-0.51	0.34	0.59	0.29 – 1.15	0.132	0.20	0.18	1.22	0.84 – 1.78	0.279	0.22	0.27	1.25	0.72 – 2.18	0.414
Apenas Sinais															
Modelo Univariável															
HDL (n=44)	-	-	-	-	-	-0.50	0.28	0.60	0.35 – 1.07	0.071	0.48	0.54	1.61	0.61 – 5.53	0.376
LDL (n=37)	-	-	-	-	-	-1.43	0.29	0.23	0.13 – 0.43	<0.001	-18.56	0.39	0.15	0.07 – 0.34	<0.001
Triglicérides (n=46)	-	-	-	-	-	-0.57	0.23	0.56	0.35 – 0.89	0.014	-0.18	0.32	0.83	0.44 – 1.59	0.569
Colesterol (n=36)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.72	1.01	5.60	11.97 – 99.85	0.090
Glicemia (n=47)	-	-	-	-	-	0.79	0.24	2.22	1.38 – 3.66	0.001	1.20	0.36	3.33	1.70 – 7.16	<0.001
Modelo Multivariável															
HDL (n=44)	-	-	-	-	-	-0.67	0.28	0.51	0.29 – 0.91	0.020	0.26	0.55	1.30	0.48 – 4.53	0.628
LDL (n=37)	-	-	-	-	-	-20.66	0.33	0.12	0.06 – 0.24	<0.001	-22.80	0.44	0.10	0.04 – 0.24	<0.001
Triglicérides (n=46)	-	-	-	-	-	-0.59	0.23	0.55	0.34 – 0.87	0.010	-0.18	0.32	0.83	0.44 – 1.58	0.565
Colesterol (n=36)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25.44	10.23	12.74	26.73 – 228.34	0.013
Glicemia (n=47)	-	-	-	-	-	0.70	0.26	2.02	1.20 – 3.44	0.009	0.84	0.39	2.33	1.11 – 5.23	0.030
Apenas Sintomas															
Modelo Univariável															
HDL (n=44)	0.49	0.48	1.64	0.69 – 4.85	0.304	-0.27	0.31	0.75	0.41 – 1.45	0.375	-1.02	0.44	0.35	0.14 – 0.89	0.023
LDL (n=37)	-1.72	0.36	0.17	0.08 – 0.37	<0.001	-0.91	0.31	0.40	0.22 – 0.77	0.004	-1.08	0.49	0.33	0.13 – 0.96	0.028
Triglicérides (n=46)	-0.44	0.35	0.64	0.32 – 1.29	0.202	0.00	0.29	1.01	0.57 – 1.82	0.980	-0.00	0.46	0.99	0.40 – 2.63	0.984
Colesterol (n=36)	-1.87	0.36	0.15	0.07 – 0.31	<0.001	-0.84	0.32	0.42	0.23 – 0.83	0.009	-1.35	0.50	0.25	0.09 – 0.71	0.007
Glicemia (n=47)	-0.42	0.32	0.65	0.33 – 1.23	0.194	-0.43	0.27	0.64	0.36 – 1.10	0.113	-1.05	0.51	0.34	0.11 – 0.89	0.041
Modelo Multivariável															
HDL (n=44)	0.47	0.48	1.61	0.67 – 4.75	0.327	-0.27	0.31	0.76	0.41 – 1.46	0.386	-0.99	0.45	0.37	0.15 – 0.92	0.028
LDL (n=37)	-24.99	0.52	0.08	0.02 – 0.22	<0.001	-12.70	0.37	0.28	0.13 – 0.59	<0.001	-20.32	0.65	0.13	0.03 – 0.48	0.002
Triglicérides (n=46)	-	-	-	-	-	0.02	0.29	1.02	0.58 – 1.85	0.938	0.02	0.46	1.02	0.41 – 2.72	0.962
Colesterol (n=36)	-24.89	0.49	0.08	0.03 – 0.21	<0.001	-10.10	0.38	0.36	0.17 – 0.78	0.009	-20.58	0.65	0.12	0.03 – 0.46	0.002
Glicemia (n=47)	-0.48	0.34	0.61	0.30 – 1.19	0.160	-0.50	0.29	0.60	0.33 – 1.06	0.086	-10.43	0.53	0.35	0.11 – 0.94	0.052

Dados em negrito: significância estatística. Legenda: - = regressão não realizada por falta de características dos dados compatíveis; HDL= lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

CONCLUSÕES DA TESE

A partir dos manuscritos elaborados, podemos concluir que:

- a) Nos pacientes inseridos no PCR, foram encontradas relações inversas entre TNF-alpha e IL-6 com a ocorrência de distúrbios do ritmo, o número total de sinais e sintomas e a ocorrência geral de apenas sinais. A partir de análises por sexo, essas relações também foram observadas apenas para homens, como também acrescidas com alterações anormais na pressão arterial sistólica e uma relação inversa significativa entre IL-10 e fadiga. Para as mulheres, observou-se apenas uma maior ocorrência de fadiga significativa, mesmo após ajuste para idade e uso de estatinas;
- b) Após 8 meses de realização de PCR na fase de manutenção (fase III), os biomarcadores inflamatórios e a ocorrência de sinais e sintomas não se alteraram significativamente. Porém, a partir da análise qualitativa, um maior número de pacientes apresentou respostas positivas para IL-6 (diminuição da variável) e IL-10 (aumento da variável), total de sinais e sintomas, apenas sinais e apenas sintomas (diminuição em todos). Além disso, as pequenas modificações da IL-10 e a ocorrência de sinais e sintomas totais e apenas sintomas, foram observadas;
- c) Os níveis de LDL, HDL, TG, CT e glicemia se relacionam com a ocorrência de sinais e sintomas durante o PRC. Valores alterados de glicemia aumentaram a taxa de ocorrência dos sinais e sintomas durante todo o PRC, bem como apenas sinais nas etapas de resistência e relaxamento. Da mesma forma, participantes com valores de CT alterados, apresentaram uma taxa de ocorrência de sinais maior em toda duração do PRC e na etapa de relaxamento. Quanto aos níveis de LDL, HDL e TG, estes garantem um fator de proteção para o participante (reduzindo a taxa de ocorrência sinais e sintomas), considerando a duração total de uma sessão de PRC e isoladamente no aquecimento, resistência ou relaxamento.

BIBLIOGRAFIA DA INTRODUÇÃO GERAL

1. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease and mortality in 155,722 individuals from 21 high-, middle-, and low-income countries. *Lancet* [Internet]. 3 de março de 2020 [citado 11 de dezembro de 2022];395(10226):795. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8006904/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665551/)
2. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 24 de janeiro de 2024 [citado 5 de fevereiro de 2024];149:0–00. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38264914](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38264914)
3. Maria Moraes de Oliveira G, Campos Caldeira Brant L, Anne Polanczyk C, Carvalho Malta D, Biolo A, Ramos Nascimento B, et al. Estatística Cardiovascular-Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022 [citado 5 de fevereiro de 2024];118(1):115–373. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20211012>
4. Pellense MC da S, Amorim MS de, Dantas ESO, Costa KTDS, Andrade FB de. Avaliação da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil: Uma série temporal de 2015 a 2019. *Revista Ciência Plural* [Internet]. 27 de agosto de 2021 [citado 14 de dezembro de 2022];7(3):202–19. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/25186>
5. Siqueira A de SE, de Siqueira-Filho AG, Land MGP. Analysis of the Economic Impact of Cardiovascular Diseases in the Last Five Years in Brazil. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 1º de junho de 2017 [citado 14 de dezembro de 2022];109(1):39–46. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/abc/a/TjBMVD83F7NMGNCJsP9kXKD/?lang=en>
6. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 1º de julho de 2018 [citado 18 de dezembro de 2022];15(7):387–407. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29674714/>
7. Garcia AM, Beatty JT, Nakano SJ. Heart failure in single right ventricle congenital heart disease: physiological and molecular considerations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 1º de abril de 2020 [citado 18 de dezembro de 2022];318(4):H1000–H1010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32088881/>

- 2022];318(4):H947–65. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32108525/>
8. Carbone S, Kirkman DL, Garten RS, Rodriguez-Miguel P, Artero EG, Lee DC, et al. Muscular Strength and Cardiovascular Disease: AN UPDATED STATE-OF-THE-ART NARRATIVE REVIEW. *J Cardiopulm Rehabil Prev* [Internet]. 1º de setembro de 2020 [citado 18 de dezembro de 2022];40(5):302–9. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32796492/>
 9. Al-Mallah MH, Sakr S, Al-Qunaibet A. Cardiorespiratory Fitness and Cardiovascular Disease Prevention: an Update. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 1º de janeiro de 2018 [citado 18 de dezembro de 2022];20(1). Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29340805/>
 10. Arija V, Villalobos F, Pedret R, Vinuesa A, Jovani D, Pascual G, et al. Physical activity, cardiovascular health, quality of life and blood pressure control in hypertensive subjects: randomized clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 14 de setembro de 2018 [citado 18 de dezembro de 2022];16(1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217193/>
 11. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2020 [citado 18 de dezembro de 2022];1216:55–64. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31894547/>
 12. Bulati M, Caruso C, Colonna-Romano G. From lymphopoiesis to plasma cells differentiation, the age-related modifications of B cell compartment are influenced by “inflamm-ageing”. *Ageing Res Rev*. 1º de julho de 2017;36:125–36.
 13. Schmidt AM. Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 1º de abril de 2019 [citado 5 de fevereiro de 2024];39(4):558–68. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786741/>
 14. Gaggini M, Gorini F, Vassalle C. Lipids in Atherosclerosis: Pathophysiology and the Role of Calculated Lipid Indices in Assessing Cardiovascular Risk in Patients with Hyperlipidemia. *Int J Mol Sci* [Internet]. 1º de janeiro de 2022 [citado 5 de fevereiro de 2024];24(1). Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36613514/>

15. Xu S, Zhang J, Liu J, Ye J, Xu Y, Wang Z, et al. The role of interleukin-10 family members in cardiovascular diseases. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 1º de maio de 2021 [citado 18 de dezembro de 2022];94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662690/>
16. Liu J, Jia YJ, Li XL, Xu RX, Zhu CG, Guo Y, et al. Serum interleukin-10 levels and adverse events in patients with acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2014 [citado 18 de dezembro de 2022];127(1):150–6. Disponível em: https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2014/01050/Serum_interleukin_10_levels_and_adverse_events_in.27.aspx
17. Yang C, Deng Z, Li J, Ren Z, Liu F. Meta-analysis of the relationship between interleukin-6 levels and the prognosis and severity of acute coronary syndrome. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2021 [citado 18 de dezembro de 2022];76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34231707/>
18. Diamantino Soares AC, Araújo Passos LS, Sable C, Beaton A, Ribeiro VT, Gollob KJ, et al. Circulating cytokines predict severity of rheumatic heart disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 15 de agosto de 2019 [citado 18 de dezembro de 2022];289:107–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31079974/>
19. Sadeghi M, Golshahi J, Talaei M, Sheikhbahaei E, Ghodjani E, Mansouri M, et al. 15-Year lipid profile effects on cardiovascular events adjusted for cardiovascular risk factors: a cohort study from Middle-East. *Acta Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 5 de fevereiro de 2024];76(2):194–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019473/>
20. Wu H, Wang C, Tuerhongjiang G, Qiao X, Hua Y, She J, et al. Circulating lipid and lipoprotein profiles and their correlation to cardiac function and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *J Investig Med* [Internet]. 1º de outubro de 2021 [citado 5 de fevereiro de 2024];69(7):1310–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33972383/>
21. Kaneko H, Itoh H, Kiriyaama H, Kamon T, Fujiu K, Morita K, et al. Lipid Profile and Subsequent Cardiovascular Disease among Young Adults Aged < 50 Years. *Am J Cardiol* [Internet]. 1º de março de 2021 [citado 5 de fevereiro de 2024];142:59–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301771/>

22. Kamon T, Kaneko H, Itoh H, Okada A, Matsuoka S, Kiriyaama H, et al. Sex Difference in the Association between Lipid Profile and Incident Cardiovascular Disease among Young Adults. *J Atheroscler Thromb* [Internet]. 10 de outubro de 2022 [citado 5 de fevereiro de 2024];29(10):1475. Disponível em: [/pmc/articles/PMC9529409/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3529409/)
23. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AHA, Romagosa MA, Aung KK. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 1º de junho de 2019 [citado 5 de fevereiro de 2024];21(6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31011838/>
24. Baluja A, Rodríguez-Mañero M, Cordero A, Kreidieh B, Iglesias-Alvarez D, García-Acuña JM, et al. Prediction of major adverse cardiac, cerebrovascular events in patients with diabetes after acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 1º de janeiro de 2020;17(1).
25. de Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, da Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC, et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular – 2020. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 1º de maio de 2020 [citado 18 de dezembro de 2022];114(5):943. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8387006/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3387006/)
26. Patti A, Merlo L, Ambrosetti M, Sarto P. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Programs in Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin* [Internet]. 1º de abril de 2021 [citado 19 de dezembro de 2022];17(2):263–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33673950/>
27. Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 6 de novembro de 2021 [citado 19 de dezembro de 2022];11(11). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34741536/>
28. Vanderlei LCM, Lopes PP, Tarumoto MH, Ramos EMC, Ramos D CFJCS. Análise de sinais e sintomas em programas ambulatoriais de exercícios físicos para pacientes cardíacos. *Arq Ciências da Saúde*. 2006;13(2):69–74.
29. Ribeiro F, Takahashi C, Vanzella LM, Laurino MJL, Lima IM, Silva VEDS, et al. An investigation into whether cardiac risk stratification protocols actually predict complications in cardiac rehabilitation programs? *Clin Rehabil*. 2021;35(5).

30. Takahashi C, Ribeiro F, Vanzella LM, Lima IM, Ricci-Vitor AL, Christofaro DGD, et al. Are signs and symptoms in cardiovascular rehabilitation correlated with heart rate variability? An observational longitudinal study. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(10).
31. Vanzella LM, Takahashi C, Ribeiro F, Lima IM, Silva AKFD, Christófaró DGD, et al. Efficacy of risk stratification protocols and clinical, physical, and biochemical parameters to preverse signals and symptoms during cardiovascular rehabilitation programs: Protocol for an observational trial. *Medicine (United States)*. 2019;98(24).
32. Franklin BA, Thompson CPD, Al-Zaiti SS, Albert CM, Hivert MF, Levine BD, et al. Exercise-Related Acute Cardiovascular Events and Potential Deleterious Adaptations Following Long-Term Exercise Training: Placing the Risks Into Perspective—An Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 31 de março de 2020 [citado 18 de dezembro de 2022];141:E705–36. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000749>

RELATÓRIO DE ATIVIDADES DO DISCENTE

Descrição das atividades realizadas pelo discente desde seu ingresso no Programa de Pós-Graduação, Stricto Sensu, em Fisioterapia (Doutorado) em 09 de março de 2020:

Ano de 2020:

- 28 créditos foram aproveitados do mestrado e 12 obrigatórios cursados.
- Orientação de trabalho de conclusão de curso (TG): Isabella Agostinho Guerreiro - Existe concordância entre os questionários LASA-SBQ e IPAQ, na avaliação do comportamento sedentário, em participantes de um programa de reabilitação cardíaca?
- 12 cursos de formação complementar de maneira online.
- Revisões de artigos em 4 periódicos internacionais.
- 6 artigos publicados em periódicos internacionais, destacando o proveniente da dissertação de mestrado do aluno: *"An investigation into whether cardiac risk stratification protocols actually predict complications in cardiac rehabilitation programs?"* no periódico *Clinical Rehabilitation*.
- 14 resumos publicados em anais de congressos e 1 apresentação de trabalho.
- Criação do site: *Laboratório de Fisiologia do Estresse*.
- 1 banca de defesa de trabalho de graduação.
- Participação em 22 eventos e organização de 1 evento.
- Início do estágio de *Professor Doutorando Bolsista*, responsável pelas disciplinas: Prótese e órtese aplicada a fisioterapia e Estágio supervisionado em Fisioterapia em Cardiologia.
- Início da vigência "Bolsa CAPES"

Ano de 2021:

- Continuação do estágio de *Professor Doutorando Bolsista*, responsável pelas disciplinas: Fisioterapia em Reumatologia, Prótese e órtese aplicada a fisioterapia e Estágio supervisionado em Fisioterapia em Cardiologia.
- Orientação de trabalho de conclusão de curso (TG): Vinicius de Goes Souza - Impacto do perfil inflamatório sobre a ocorrência de sinais e sintomas em participantes de reabilitação cardíaca.
- 12 créditos adicionais cumpridos em disciplinas optativas.
- Orientação de 3 monografias de especialização: Helana Mara Santana - Relação entre qualidade de vida e nível de atividade física em pacientes participantes de um programa de reabilitação cardiovascular; Mariane Magro Marcelino Soares - Análise linear e não linear da variabilidade da frequência cardíaca e índices de composição corporal: como eles se relacionam em indivíduos participantes de reabilitação cardíaca?; Tamires Mota Toni - Concordância entre questionários funcionais para avaliação de comportamento sedentários em programas de reabilitação cardíaca.
- 1 curso de formação complementar.
- 2 artigos publicados em periódicos internacionais.
- 8 resumos publicados em anais de congresso.
- Criação do site: XXIV Mostra de Projetos e Trabalhos Científicos do Curso de Graduação em Fisioterapia da FCT/UNESP.
- Participação em 4 eventos e organização de 3 eventos.
- 13 bancas de defesa de trabalhos de graduação.

Ano de 2022:

- Continuação do estágio de *Professor Doutorando Bolsista*, responsável pelas disciplinas: Fisioterapia em Reumatologia, Prótese e órtese aplicada a fisioterapia; Estágio supervisionado em Fisioterapia em Pneumologia e Estágio supervisionado em Fisioterapia em Geriatria e Gerontologia.
- Orientação de trabalhos de conclusão de curso (TG): Gabriela Macedo de Araújo - Existem relações entre o perfil bioquímico inflamatório e parâmetros cardiorrespiratórios/autonômicos, em participantes de reabilitação cardiovascular? Um estudo observacional transversal; Caroline da Silva - Fatores que contribuem com o controle da pressão arterial em usuários de uma Estratégia de Saúde da Família (Coorientação com a Profa. Dra. Ana Lúcia de Jesus Almeida).
- Orientação de 2 monografias de especialização/residência: Mariana Cruz de Oliveira - Análise do potencial recuperativo da hidratação em variáveis autonômicas em jovens adultos com diferentes níveis de VO₂máximo; Hugo César de Oliveira Messias da Silva - Existe relação entre o nível de atividade física e a qualidade de sono, sinais de ansiedade, sinais de depressão e qualidade de vida, em idosos participantes de um programa de exercício físico supervisionado?
- 2 artigos publicados em periódicos internacionais.
- 7 resumos publicados em anais de congresso.
- Organização de 2 eventos.
- 8 bancas de defesa de trabalhos de graduação.

Ano de 2023:

- Continuação do estágio de *Professor Doutorando Bolsista*, responsável pelas disciplinas: Fisioterapia em Reumatologia, Prótese e órtese aplicada a fisioterapia; Estágio supervisionado em Fisioterapia em Hospital Geral e Estágio supervisionado em Fisioterapia em Fisioterapia em Cardiologia.
- Servidor público temporário como docente na Fundação Educacional do Município de Assis, responsável pela supervisão do estágio de Fisioterapia Cardiorrespiratória.
- Orientação de 2 monografias de especialização: Maria Fernanda de Souza Moreno Lopes - Correlações entre biomarcadores inflamatórios e a presença de sinais e/ou sintomas em participantes de um programa de reabilitação cardíaca com menores valores de VO₂; Lara de Lima Lopes - Relação de biomarcadores inflamatórios com a presença de sinais e sintomas em indivíduos com alta capacidade cardiorrespiratória de um programa de reabilitação.
- Orientação de trabalhos de conclusão de curso (TG): Augusto Corrêa Goulart - Existe relação entre a densidade mineral óssea e modulação autonômica cardíaca em idosas com diferentes níveis de atividade física?; Eduarda Carvalho Novaes Moreira - Modificações do equilíbrio postural após fadiga referida induzida por um teste funcional submáximo em mulheres idosas ativas e sedentárias: análise segundo a massa e força muscular?
- 5 resumos publicados em anais de congresso e 1 apresentação de trabalho.
- Participação em 1 evento e organização de 1 evento.
- 12 bancas de defesa de trabalhos de graduação.
- Realização do exame geral de qualificação: 17 de março de 2023.

Ano de 2024:

- Início das atividades como Fisioterapeuta no Centro de Reabilitação e Prevenção do Instituto do Coração em Presidente Prudente.
- Professor homenageado na colação de grau, pela turma de 2023.
- 1 artigo publicado em periódico internacional.
- 5 artigos submetidos em periódicos internacionais.
- Finalização de orientações de trabalhos de conclusão de curso (TG): Gustavo de Faria Pinhel da Silva - Avaliação do equilíbrio postural, ângulo de fase e força muscular de quadríceps, frente a fadiga em idosas com diferentes densidades mineral óssea: estudo observacional; Amanda Mendes Cortez - Associação entre arritmias cardíacas durante o repouso e variáveis físicas e funcionais em coronariopatas de um programa de reabilitação cardíaca.