

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/06/2026.

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

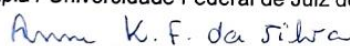
ORIENTADOR: LUIZ CARLOS MARQUES VANDERLEI

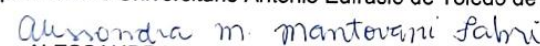
Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Fisioterapia, área:
Avaliação e Intervenção em Fisioterapia pela Comissão Examinadora:


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:

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/33023607/)
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/32088888/>

- 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, Sheikhabahaei 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>