

Daiana Cristine Bündchen

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO DE CURTO PRAZO
SOBRE O PERFIL LIPÍDICO, A TRANSFERÊNCIA DE
LÍPIDES PARA HDL E NÍVEIS DE CITOCINAS EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) para obtenção do título de Doutor em Ciências do Movimento Humano.

Orientador: Prof. Dr. Tales de Carvalho.

Florianópolis
2013

B942e

Bündchen, Daiana Cristine

Efeito do treinamento físico de curto prazo sobre o perfil lipídico, a transferência de lípidos para HDL e níveis de citocinas em pacientes com insuficiência cardíaca / Daiana Cristine Bündchen. – 2013

p. : il. ; 21 cm

Bibliografia

Orientador: Tales de Carvalho.

Tese (doutorado)—Universidade do Estado de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, 2013.

1. Insuficiência cardíaca. 2. Exercícios físicos – Aspectos fisiológicos. 3. Lipídios – Metabolismo. I. Carvalho, Tales de. II. Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano. III. Título.

CDD – 616.129

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca do CEFID/UEDESC

Daiana Cristine Bündchen

**EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO DE CURTO PRAZO
SOBRE O PERFIL LIPÍDICO, A TRANSFERÊNCIA DE
LÍPIDES PARA HDL E NÍVEIS DE CITOCINAS EM
PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA**

A comissão examinadora abaixo assinada aprova esta tese de doutorado como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências do Movimento Humano.

Banca Examinadora:

Orientador _____

Dr. Tales de Carvalho
Universidade do Estado de Santa Catarina

Membros: _____

Dr. Raul Cavalcante Maranhão
Universidade de São Paulo

Dr. Thiago Gomes Heck
Universidade Regional do Noroeste do Estado do
Rio Grande do Sul

Dr. Alexandre Andrade
Universidade do Estado de Santa Catarina

Dra. Elaine Paulin
Universidade do Estado de Santa Catarina

Florianópolis, 16 de dezembro de 2013

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A *Deus*, por me fortalecer, me ajudar e me sustentar com Sua destra fiel.

Ao meu marido, Alexandre Jung, por tolerar minhas incontáveis horas em frente ao computador, por me dar suporte em muitos momentos importantes e sempre mostrar facilidades e oportunidades onde eu via dificuldades. Por estar ao meu lado nesta reta final e mostrar seu companheirismo e amor.

Aos meus pais, Célia e Fermio Bundchen. Exemplos de sabedoria em minha vida, tudo o que me ensinaram e ainda ensinam me ajuda a ser uma pessoa melhor a cada dia.

***“O coração do homem planeja o seu caminho,
mas o Senhor lhe dirige os passos.”***

Pv. 16:9

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Tales de Carvalho, pela confiança e oportunidade de fazer descobrir meu potencial em desvendar o novo. Pela visão de praticidade em todas as situações.

Ao Dr. Raul Cavalcante Maranhão, diretor do Laboratório de Metabolismo de Lípidos do InCor, pela permissão de utilizar toda tecnologia do laboratório em minha pesquisa, pelo enorme auxílio no entendimento deste complexo tema que é o metabolismo de lípidos.

À minha irmã Leandra, que muito me ajudou com suas orações, exemplo de fé e ternura para mim.

Ao meu irmão, Éber, grande incentivador, sempre com palavras animadoras a cada conversa.

À minha irmã, Priscila, que mesmo longe, acompanhou essa fase importante da minha vida.

Aos meus queridos amigos do Núcleo de Cardiologia, especialmente: Mirele, Valéria, Sabrina, Ana Inês, Anderson, Lourenço, Vitor, Rafaella, Almir, Daiane e Helena, agradeço imensamente por todos os momentos em que me ajudaram das mais diversas formas. Sinto-me muito acolhida neste grupo. Vocês foram muito importantes nessa breve e intensa etapa da minha vida.

Aos meus “super” amigos Carol e André, Fred e Patrícia, Jonathan e principalmente Angélica por compartilharem preocupações e alegrias em cada etapa deste estudo.

À minha querida amiga Maria Clara N. de Alencar, pelas conversas muito valiosas e por ter me acolhido em sua casa nas minhas visitas ao InCor.

À Fátima Freitas e Priscila Carvalho, pela enorme paciência em me auxiliarem no entendimento da transferência de lípidos. Agradeço pelas breves e importantes conversas.

À Conceição Latrilha, pelos ensinamentos sobre as análises de transferências.

Ao Jeferson da Silva e Débora de Deus, pelos breves encontros, porém valiosos para o meu entendimento do metabolismo da HDL e suas funções.

Ao Prof. Dr. Edson da Silva, pela permissão das análises do perfil lipídico no Laboratório de Lípidos na UFSC.

Às queridas secretárias do programa de pós-graduação Solange S. Remor e Mariza Beirith

Ao Laboratório Médico Santa Luzia, pelo apoio nas coletas sanguíneas.

Às minhas colegas docentes do curso de fisioterapia da UDESC, por todo o incentivo e apoio.

Aos voluntários do estudo, agradeço por todo comprometimento com o mesmo.

À FAPESC, pelo auxílio financeiro para o início da concretização deste estudo.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

Daiana Cristine Bundchen

"A mente que se abre para uma nova ideia
jamais voltará ao seu tamanho original."

Albert Einstein

Efeito do treinamento físico de curto prazo sobre o perfil lipídico, a transferência de lipídes para HDL e níveis de citocinas em pacientes com Insuficiência Cardíaca

RESUMO

Os efeitos do treinamento físico sobre as vias metabólicas na insuficiência cardíaca (IC), especialmente o metabolismo lipídico intravascular e sua associação com as citocinas pró-inflamatórias, são em grande parte inexplorados e merecem uma investigação mais aprofundada. Objetivos: analisar os efeitos de um curto período de treinamento físico nos lipídeos plasmáticos, na transferência de lipídes para HDL e nos níveis de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com IC. Métodos: antes e após 12 semanas de treinamento físico foram avaliados 19 homens com IC, classe funcional II ou III (*NYHA*), sendo nove sujeitos em uso de sinvastatina e 10 sem uso de sinvastatina. Foi comparado o perfil lipídico, transferência *in vitro* dos quatro lipídes de uma nanoemulsão doadora de lipídes marcada radioativamente para a HDL e níveis de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6). O exercício aeróbio foi realizado três vezes por semana, durante 40 minutos, com intensidade na frequência cardíaca correspondente a faixa entre o primeiro e segundo ponto dos limiares ventilatórios, determinados pelo teste de esforço cardiopulmonar. Resultados: Foi observada redução do LDL-Colesterol (-16%; $p=0,03$) no grupo tratado com sinvastatina e aumento de HDL-Colesterol (+24%; $p=0,05$) no grupo sem sinvastatina. No grupo com sinvastatina ocorreu um aumento significativo da transferência de triglicérides da nanoemulsão doadora de lipídes para HDL ($p=0,03$) enquanto a transferência dos outros três lipídes (fosfolípidos, colesterol livre e colesterol esterificado) não se modificou. No grupo sem sinvastatina a transferência de todos os quatro lipídes não se alterou. No grupo sem uso de sinvastatina o TNF- α reduziu 28% ($p<0,01$), enquanto no grupo com estatina reduziu 12% ($p=0,07$). A concentração sérica de IL-6 reduziu 41% ($p<0,001$) no grupo sem sinvastatina e 45% ($p<0,001$) no grupo em uso de sinvastatina. Em ambos os grupos não foi observado correlação entre HDL e citocinas pró-inflamatórias. Conclusão: Em pacientes com IC, o curto período de

treinamento físico aumentou HDL-Colesterol no grupo sem sinvastatina, não apresentando mudança funcional das partículas desta lipoproteína; reduziu o LDL-Colesterol e aumentou significativamente a transferência apenas dos triglicérides no grupo em tratamento com sinvastatina. A diminuição dos níveis de citocinas para ambos os grupos indicou os benefícios precoces do exercício físico.

Palavras-chave: Doenças cardiovasculares, lipoproteínas, treinamento físico, citocinas pró-inflamatórias

ABSTRACT

The effects of training on the metabolic pathways in chronic heart failure (CHF), specially the intravascular lipid metabolism are largely unexplored and deserve further investigation. Objectives: To analyze the effects of short-term exercise training on the plasma lipids, on lipid transfer to HDL and cytokine levels in CHF patients. Method: We compared plasma lipids, in vitro transfer of four lipids from a radioactively labeled lipid donor nanoemulsion to HDL and cytokine levels (TNF- α and IL-6) in CHF patients, class II or III (*NYHA*) with (n=9) or without (n=10) statin treatment before and after 12 weeks of exercise training. The aerobic exercise was performed three times a week, during 40 minutes, with heart rate intensity between L1 and L2 of the cardiopulmonary test. Results: Exercise training reduced the LDL-C in the statin-treated group (-16%; p=0.03) and increased HLD-C (+24%; p=0.05) in without statin group. Exercise training elicited a significant increase the transfer of triglycerides from the donor nanoemulsion to HDL in statin-treated group (p=0.03). The transfers of the three other lipids (unesterified and esterified cholesterol and phospholipids) were unchanged. In the without statin-treatment the transfers of all four lipids were not change by training. For cytokines, in those without statin-treatment, the TNF- α reduced 28% (p<0,01), while in the group with statin reduced 12% (p=0,07). The seric concentration of the IL-6 reduced 41% (p<0,001) in the group without simvastatin and 45% (p<0,001) in the statin-treatment group. In both groups no correlation was observed between HDL and proinflammatory cytokines. Conclusion: In CHF patients, the short-term training , increased HLD-C in the statin-treated group, showing no functional change in this lipoprotein particles; reduced the LDL-C and increased significantly the lipis transfer only triglycerides in the statin-treated group. The decrease in cytokine levels for both groups indicated the early benefits of exercise.

Key-words: Cardiovascular Diseases, Lipoproteins, exercise training, proinflammatory cytokines

LISTA DE SIGLAS

ABCA1	ATP-bindingcassettesub-familymember 1
APO	Apolipoproteína
APO A-I	ApolipoproteínaA-I
APO B	Apolipoproteína B
CETP	Proteína de transferência de éster de colesterol
CT	Colesterol total
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
EDTA	Ácido etilenoadiaminoacético
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HDL-C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HMGCoAredutase	Hidroximetilglutaril coenzima A redutase
IDL	Lipoproteína de densidade intermediária
IL-6	Interleucina 6
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de massa corporal
LCAT	Lecitina colesterol aciltransferase
LDE	Nanoemulsão doadora de lípidos
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LDL-C	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeos
PLTP	Proteína de transferência de fosfolípidos
TECP	Teste de Esforço Cardiopulmonar
TG	Triglicérides
VO ₂ pico	Pico de Consumo de oxigênio
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRC	Transporte Reverso de Colesterol
VLDL	Lipoproteína de densidade muito baixa
WHO	Organização Mundial da Saúde

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e medicamentos dos 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de estatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de estatina	55
Tabela 2. Lipídios plasmáticos em 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de estatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de estatina antes e após três meses de treinamento físico	56
Tabela 3. Transferência de lípidos para HDL em 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de estatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de estatina antes e após três meses de treinamento físico	57

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hipótese sobre a origem das citocinas pró-inflamatórias e ativação do sistema imune na IC	25
Figura 2. Vias de transporte reverso de colesterol em humanos ..	27
Figura 3. Partícula de LDL e Nanoemulsão lipídica artificial	30
Figura 4. Fluxograma do estudo	51
Figura 5. Mediadores inflamatórios em 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de estatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem estatina antes e após três meses de treinamento físico	58
Figura 6. Relação entre as citocinas e o HDL-C antes e após três meses de treinamento em 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de estatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de estatina	59

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
1.1 Doenças Cardiovasculares.....	23
1.2 Insuficiência Cardíaca, Lípidos e Citocinas.....	23
1.3 Metabolismo da HDL e Transporte Reverso de Colesterol.....	26
1.4 Propriedades da HDL.....	28
1.5 Transferência de Lípidos entre Lipoproteínas.....	29
1.6 ALDE como Ferramenta de Investigação	30
1.7 Estatinas.....	31
1.8 Exercício Físico e Lípidos.....	33
1.9 Exercício Físico e Transferência de Lípidos.....	35
1.10 Exercício Físico e Inflamação.....	35
1.11 Justificativa.....	39
1.12 Objetivos.....	41
1.12.1 Objetivo Primário.....	41
1.12.2 Objetivos Secundários.....	41
2 MÉTODOS	45
2.1 Caracterização do Estudo	45
2.2 Ética.....	45
2.3 Participantes e Critério de Inclusão e Exclusão.....	45
2.4 Instrumentos e Técnicas de Coleta de Dados.....	46
2.4.1 Avaliação Clínica e Antropométrica.....	46
2.4.2 Coleta das amostras sanguíneas.....	46
2.4.3 Perfil Lipídico.....	47
2.4.4 Preparo da Nanoemulsão Doadora de Lípidos (LDE).....	47
2.4.5 Transferência de Colesterol Livre, Éster de Colesterol, Triglicérides e Fosfolípidos da LDE para HDL.....	48
2.4.6 Citocinas.....	49
2.4.7 Avaliação do Consumo Pico de Oxigênio (VO ₂ pico) com Eletrocardiograma: Teste de Esforço Cardiopulmonar	49
2.5 Procedimentos	49
2.5.1 Avaliação Inicial	49
2.5.2 Treinamento Aeróbio	50
2.5.3 Avaliação Final.....	50
2.6 Tratamento e Análise dos Dados	52
3 RESULTADOS	55
3.1 Perfil Lipídico	56
3.2 Transferência de Lípidos	57

3.3 Citocinas Pró-Inflamatórias	57
3.4 Correlação entre Perfil Lipídico, Transferência de Lípidos e Citocinas.....	58
4 DISCUSSÃO	63
4.1 Limitações do Estudo	69
5 CONCLUSÃO	73
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXO A	89

CAPÍTULO 1
INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) estão entre as maiores causas de invalidez e morte na atualidade, contribuindo substancialmente com os custos de saúde pública em todo o mundo (WHO, 2008). Apesar de terem diminuído nos últimos anos, ainda são significativos os índices de mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos e em desenvolvimento (GO et al. 2013). As DCV estão subdivididas em uma ampla categoria de desordens, como a hipertensão arterial, a doença arterial coronariana, a doença cerebrovascular e a insuficiência cardíaca (WHO, 2003).

1.2 Insuficiência Cardíaca, Lípidos e Citocinas

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada a via final de várias doenças cardíacas, sendo que sua etiologia pode ser isquêmica, hipertensiva, idiopática, valvar e chagásica, dentre outras (BOCCHI et al., 2009). Na IC verifica-se um desequilíbrio do sistema cardiovascular que ocasiona complexas modificações hemodinâmicas, anatômicas, funcionais e biológicas que comprometem progressivamente a funcionalidade contrátil e/ou de relaxamento do coração (SEIXAS-CAMBÃO et al, 2009).

Em países industrializados, a doença arterial coronariana (DAC) se tornou uma causa importante, sendo responsável por 60% a 75% dos casos de IC. A hipertensão arterial contribuiu para o desenvolvimento da IC em 75% dos pacientes incluindo a maioria dos pacientes com DAC. Tanto a DAC quanto a hipertensão arterial colaboram para aumentar o risco de IC. No entanto, em 20% a 30% dos casos de IC com fração de ejeção reduzida, a causa exata não é conhecida sendo referidos como portadores de cardiomiopatia não isquêmica, dilatada ou idiopática (LIBBY et al., 2010).

A hipercolesterolemia é considerada um importante fator de risco para DAC, para aumento da mortalidade por DAC e incidência de IC, entretanto, em pacientes com IC crônica estabilizada, a hipercolesterolemia não tem sido associada com aumento de mortalidade (VELAVAN et al, 2007, HORWICH, 2009). Diversos estudos têm demonstrado que níveis elevados de lipídeos e de

lipoproteínas, incluindo colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicerídeos (TG) estão associados com resultados significativamente melhores tanto para IC de etiologia isquêmica quanto não-isquêmica (AFSARMANESH et al, 2006; VELAVAN et al, 2007, HORWICH, 2009). Devido a essa associação entre níveis elevados de colesterol e maior sobrevida em IC, o uso de estatinas ou outras terapias hipolipemiantes para estes pacientes permanece controverso. Existem alguns mecanismos para explicar a relação entre os níveis lipídicos e a sobrevida em IC.

Horwich et al. (2002) estudaram uma coorte de 1.134 pacientes encaminhados para um centro médico universitário para avaliação de transplante, com o objetivo de correlacionar o perfil lipídico com o prognóstico da IC. O seguimento foi de cinco anos. CT, LDL-C, HDL-C e triglicérides foram divididos em quintis, o CT foi o único elemento do perfil lipídico que permaneceu como preditor independente de mortalidade ou de necessidade de transplante de urgência. Baseado em análise ROC (receiveroperator curve), o melhor valor de corte para CT era de 190 mg/dl, com sensibilidade de 70% para prever mortalidade em cinco anos. Dessa forma, os autores concluem que o CT baixo é um fator concomitante nos pacientes de pior prognóstico com IC avançada, sendo considerado um marcador e não a causa desse pior prognóstico.

Como já citado, CT baixo (<190mg/dL) é preditor independente de mortalidade e pode ser reflexo de má nutrição e caquexia, que estão associados com aumento da mortalidade em IC crônica (HORWICH et al, 2002). Níveis lipídicos baixos também pode ser um reflexo da característica de ativação inflamatória sistêmica da IC avançada. As citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), estão aumentadas na IC e são preditoras de pior prognóstico, e baixos níveis lipídicos estão estreitamente associados ao TNF- α . (HORWICH, 2009). Esta citocina pode estar envolvida com uma série de distúrbios metabólicos presentes em indivíduos com IC, tais como: elevada taxa metabólica; diminuição do fluxo de sangue para tecidos periféricos; e disfunção endotelial; e alteração no metabolismo das proteínas e dos lipídeos (HORWICH 2009, BATISTA et al, 2009).

Em 1990, Levine et al. reconheceram que pacientes com IC tinham níveis de TNF- α na circulação tão elevados como aqueles com desordens neoplásicas e inflamatórias. Porém, até 1998, o conceito de que o TNF- α contribuía para a IC não era mais do que uma hipótese (FERRARI et al, 1998). Atualmente existem muitas evidências

demonstrando que a patogênese da IC envolve diversos mediadores inflamatórios, os quais contribuem para o remodelamento cardíaco. Existe uma associação direta entre citocinas pró-inflamatórias com progressão da IC, sendo consideradas mais importantes o TNF- α e a interleucina 6 (IL-6) (ANKER et al, 2004).

A produção de citocinas pró-inflamatórias foi principalmente atribuída a secreção pelas células mononucleares, embora o miocárdio parece ser uma outra fonte importante. Algumas evidências sugerem que as catecolaminas aumentam a produção dessa citocina do miocárdio. Os conceitos que tentam explicar o aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios compreendem resposta à lesão do miocárdio e subperfusão dos tecidos periféricos (FERRARI et al, 1998; ANKER et al, 2004). O último possível mecanismo para a ativação imunológica na IC é a exposição ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) ou endotoxina, que é um dos mais fortes indutores de TNF- α e outros mediadores pró-inflamatórios. O aumento do edema da parede intestinal causa a translocação da endotoxina bacteriana do intestino e proporciona a produção de citocina pró-inflamatória por células mononucleares do sangue periférico (ANKER et al, 2004).

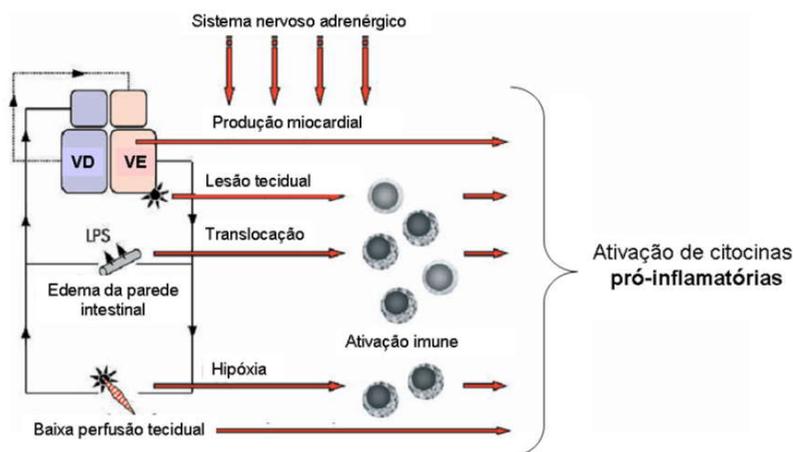


Figura 1. Hipóteses sobre a origem das citocinas pró-inflamatórias e ativação do sistema imune na IC.

Fonte: Batista et al. Arq. BrasCardiol. 2009;93(6):692-700.

A IL-6 pode produzir hipertrofia de miócitos, disfunção do miocárdio, e perda de massa muscular. Por outro lado, a IL-6 parece bloquear a apoptose dos miócitos cardíacos e inibir a produção de TNF- α induzida pelo LPS em monócitos humanos cultivados. Uma vez que a IL-6 pode ser liberada em resposta direta ao TNF- α , Anker et al (2004), observaram uma correlação linear entre os dois. Por isso, tem sido sugerida a existência de uma cascata de citocinas (ANKER et al, 2004). No entanto, recentemente, a IL-6 foi apresentada como a primeira miocina, a qual é produzida e liberada pela contração das fibras musculares esqueléticas, exercendo seu efeito em outros órgãos do corpo. No entanto, a origem das citocinas pró-inflamatórias na IC não está totalmente esclarecida (ANKER et al, 2004).

Em suma, baixos níveis de colesterol em portadores de IC estão associados a uma diminuição na capacidade de remoção das endotoxinas que pode resultar em uma ativação imunológica mais acentuada. Além disso, aumento da translocação de LPS através da parede intestinal, devido ao edema da parede do intestino, pode levar a um aumento da produção do TNF- α por células mononucleares do sangue periférico. Em contrapartida, lipoproteínas circulantes, como HDL, podem se ligar e neutralizar o LPS, reduzindo assim os níveis de citocinas inflamatórias, podendo ser considerado um dos efeitos pleiotrópicos da HDL (HORWICH, 2009).

1.3 Metabolismo da HDL e Transporte Reverso de Colesterol

Diferente de outras classes de lipoproteínas que são sintetizadas dentro das células do fígado ou do intestino, a lipoproteína de alta densidade (HDL) é formada no compartimento intravascular. No plasma, a apolipoproteínaA-I (apo A-I), é sintetizada pelo fígado, ou no intestino delgado, e recebe fosfolípidos e colesterol a partir das membranas celulares e de lipoproteínas contendo apoB. Isto resulta na formação de HDL discoidal que é convertida em HDL maior e esférica por esterificação do colesterol livre pela lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), utilizando apo A1 como co-fator. A interação da HDL esférica com a proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) transfere colesterol éster da HDL para lipoproteínas contendo apoB (CHAPMAN et al, 2010).

O colesterol transportado na HDL é captado pelo fígado, quer através da absorção seletiva de ésteres de colesterol de HDL por receptor scavenger classe B tipo I (SR-BI), ou através da incorporação

de LDL no receptor de LDL no fígado. HDL é constantemente remodelada por transferência de lipídes, que são essenciais para a função da lipoproteína no processo de esterificação do colesterol e no transporte reverso de colesterol, em que o colesterol dos tecidos periféricos é transportado para o fígado e excretado na bile (figura 2) (CHAPMAN et al, 2010).

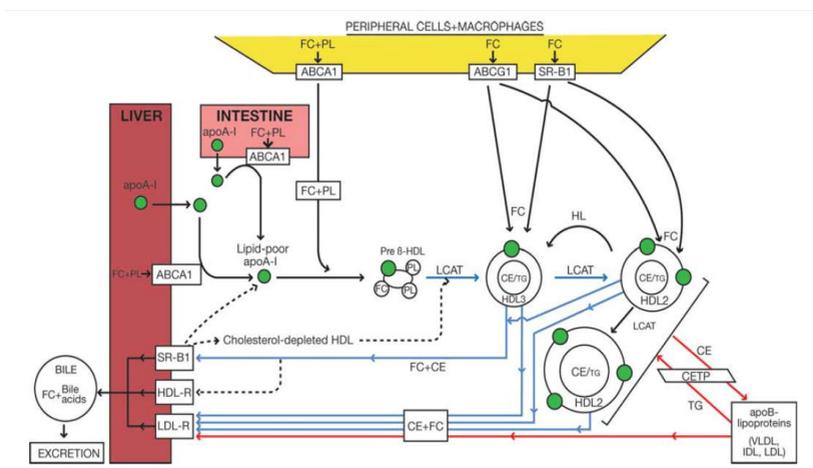


Figura 2. Vias de transporte reverso de colesterol em humanos.

Fonte: Chapman et al. European Heart Journal (2010) 31:149-164.

Deste modo, o HDL-C plasmático desempenha um papel fundamental no processo do transporte reverso de colesterol (TRC) que pode ser resumido em três etapas: 1: envolve a formação das partículas de HDL nascentes que aceitam colesterol livre de tecidos periféricos. Etapa 2: envolve a esterificação do colesterol pela lecitina colesterol aciltransferase (LCAT). Esse é o início do processo de maturação da HDL. O colesterol éster entra no núcleo da HDL convertendo as partículas de formato discoidal para HDL esférica. Durante esse processo a HDL é remodelada por um sistema de diversas enzimas, transformando a partícula de HDL₃, pequena e densa em partícula de HDL₂, maior e flutuante em que ela adquire apolipoproteínas a partir de lipídes e partículas ricas em triglicérides enquanto é catabolizada. Etapa 3: abrange as vias de remoção de colesterol. Isto envolve a entrega do colesterol a partir de partículas de HDL, quer direta ou indiretamente,

para os tecidos via receptores celulares. O fígado é o principal órgão envolvido na depuração do colesterol (LEAF, 2003).

Uma vez que afetam a composição do colesterol, outras importantes funções antiaterogênicas dessa lipoproteína também podem ser alteradas como as ações antioxidante, antiinflamatória, antitrombótica e vasodilatadora (DUFFY e RAIDER, 2009).

1.4 Propriedades da HDL

A proposta de características pleiotrópicas e ateroprotetoras da HDL é multifacetada. A hipótese mais conhecida é sobre o papel da HDL no TRC, no qual ocorre o efluxo do excesso de colesterol que volta para o fígado e então, pode ser reaproveitado ou excretado pela bile. Entretanto, ainda é preciso estabelecer de forma conclusiva se o TRC é o mecanismo mais importante de ateroproteção da HDL. A fração HDL-C apresenta ainda função inibidora da inflamação endotelial, da oxidação do LDL, da coagulação e agregação plaquetária, promove produção de óxido nítrico endotelial, e manutenção da integridade endotelial através de efeitos antiapoptóticos. Os múltiplos efeitos benéficos somado ao potencial antiaterogênico da HDL, tornam alvo terapêutico a otimização de sua ação, a qual se apresenta de forma complexa (DUFFY e RADER, 2009).

Devido a esta complexidade, é aceitável que uma única avaliação em *steady-state* dos níveis de HDL-C no plasma não se correlaciona necessariamente com a função de HDL. Níveis plasmáticos não fornecem uma medida da taxa de TRC nem refletem as outras propriedades do HDL. De fato, há muitos exemplos em que os baixos níveis de HDL-C estão associados a nenhum aumento ou mesmo redução da aterosclerose. Por outro lado, há casos em que os níveis elevados não parecem melhorar os resultados cardiovasculares (DUFFY e RADER, 2009).

Esta aparente dicotomia entre os níveis e funcionalidades também se traduz em terapias de HDL que estão atualmente disponíveis, bem como aquelas em desenvolvimento. De forma simples, existem duas estratégias principais: aumentar a quantidade de HDL-C ou aumentar a qualidade (função) da HDL. Obviamente, há uma sobreposição significativa dessas estratégias. Muitas terapias que aumentam os níveis de HDL-C podem também aumentar a capacidade da HDL para participar no TRC ou melhorar as propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, ao contrário, as terapias que não

alteram os níveis de HDL-C, ou até mesmo reduzem os níveis de HDL-C, poderiam ter um benefício dramático na carga aterosclerótica através da melhoria na funcionalidade da HDL (DUFFY e RADER, 2009).

1.5 Transferência de Lípides entre Lipoproteínas

As lipoproteínas plasmáticas constantemente trocam lípidos da monocamada superficial, nomeados fosfolípidos e colesterol livre e dos lípidos do núcleo, nomeados triglicérides e éster de colesterol, e com as apoproteínas, processo que é facilitado pelas proteínas de transferência, particularmente a proteína de transferência de fosfolípidos (PTFL) e a CETP. Além de mediar a troca de moléculas de colesterol éster e triglicérides entre as lipoproteínas, a CETP também auxilia na transferência de fosfolípidos para a HDL, estando sua atividade correlacionada diretamente com os níveis de LDL-C, e inversamente com os níveis de HDL-C (LAGROST et al, 1994).

A hipertrigliceridemia é outra situação clara onde a transferência lipídica pode afetar o metabolismo das lipoproteínas. Com o aumento de partículas de VLDL, por mecanismo de ação de massa na atividade da CETP, uma quantidade maior de éster de colesterol é transferida da HDL para a VLDL, resultando numa instabilidade das partículas da HDL, que apresentam, assim, importante redução na sua concentração plasmática (LOPRETE et al, 2009). A PLTP auxilia na transferência de fosfolípidos e colesterol de lipoproteínas ricas em triglicérides, como quilomícrons e VLDL, para a HDL (HUUSKONEN et al, 2001).

Apesar da ação das proteínas de transferência, a atividade aceptora e doadora de lípidos também depende de vários outros fatores. É possível que a concentração de cada classe e subclasse de lipoproteína influencie nessas trocas, uma vez que as mesmas podem ser dependentes das colisões entre lipoproteínas e, por isso, o efeito de massa venha a ter relevante participação. A própria estrutura juntamente com as composições lipídica e protéica da partícula pode influenciar na sua fluibilidade, e assim, agir neste complexo mecanismo de trocas. De igual modo, também a concentração de diversas outras proteínas plasmáticas pode interferir nas transferências lipídicas (LOPRETE, 2009). Essa complexa relação entre transferência de lípidos e aterogênese ainda não se encontra totalmente esclarecida.

1.6 A LDE como Ferramenta de Investigação

Em estudos prévios, o Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração (InCor-HCFMUSP) tem reproduzido o metabolismo da LDL através de uma emulsão feita artificialmente, com composição lipídica parecida com a da LDL natural (LDE) (MARANHÃO et al, 1993). O objetivo principal desses estudos tem sido o uso da LDE na investigação das dislipidemias. A LDE não tem proteína, mas ao ser administrada na circulação, em contato com as lipoproteínas naturais, adquire apo E, que pode ser reconhecida pelo receptor da LDL, sendo assim captada pela célula. É importante ressaltar que a LDL natural não possui apo E, ligando-se ao receptor através da sua única proteína, a apo B-100. Estudos de competição em linfócitos mostraram que a LDL natural compete com LDE pela captação celular, comprovando que a remoção de ambas se dá pelo mesmo receptor específico (MARANHÃO et al, 1997). No entanto, por surpreendente que isto possa parecer, a partícula artificial LDE tem mais afinidade pelos receptores da LDL do que a própria LDL natural (HIRATA et al, 1999).

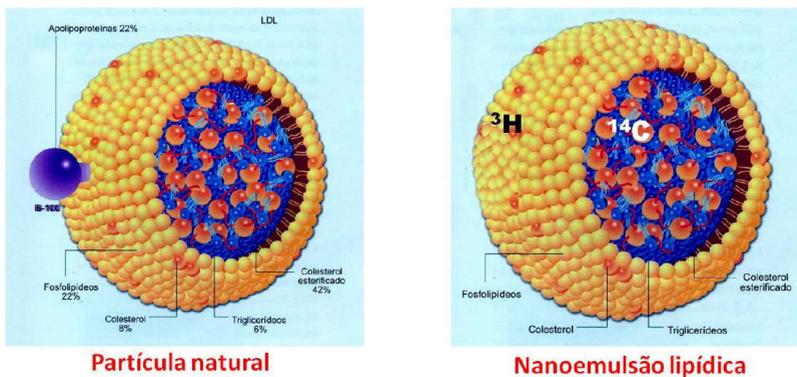


Figura 3. Partícula de LDL e Nanoemulsão lipídica artificial

Fonte: Mini atlas de aterosclerose, 2006.

Uma vez que a transferência de lípidos para HDL é conceitualmente importante para a manutenção da estabilidade de estrutura e função da HDL, o estudo de LoPrete et al (2009) foi desenhado para estabelecer um método prático para avaliar a capacidade da lipoproteína de receber simultaneamente suas classes de lípidos

principais constituintes, ou seja, fosfolípidos, colesterol livre, colesterol esterificado e triglicérides. Esta abordagem não tinha sido anteriormente explorada. Os estudos na literatura até então, tinham sido centrados na transferência de lípidos isolados para estimar a ação das proteínas de transferência. No entanto, este método consiste da incubação do plasma com uma nanoemulsão artificial rica em colesterol como o doador de quatro lípidos radioativos. Após precipitação química de lipoproteínas contendo apoB e da nanoemulsão artificial, o percentual de lípidos que transfere para a HDL é determinado por contagem de radioativos do sobrenadante.

Em suma, a transferência de lípidos para HDL, um passo importante no metabolismo e função do HDL que depende de proteínas de transferência como a CETP e a PLTP pode ser medida em um ensaio *in vitro* utilizando uma nanoemulsão doadora de lípidos (LOPRETE et al. 2009).

1.7 Estatinas

O mecanismo de ação das estatinas se dá pela inibição competitiva da hidroximetilglutaril coenzima A (HMGCoA) redutase, enzima-chave na biossíntese de colesterol. Com exceção dos hepatócitos, as células do organismo não são capazes de sintetizar todo o colesterol de que necessitam, visto que produzem apenas 30% a partir da acetil-CoA e o restante tem de ser captado do plasma pela expressão dos receptores de LDL-C, na membrana celular. Quando os níveis de colesterol citoplasmáticos diminuem, sinais ao DNA nuclear são gerados, no sentido de estimular a síntese de receptores de LDL-C e de HMG-CoAredutase, aumentando a captação plasmática e a síntese endógena de colesterol (XAVIER, 2004).

Quando os níveis plasmáticos de LDL-C estão elevados, as estatinas, pela inibição enzimática, reduzem a síntese endógena do colesterol intracelular, promovendo duas respostas: estímulo à síntese e expressão de receptores de LDL-C e à síntese de HMG-CoAredutase. A enzima, ao encontrar-se inibida, não atuará e a expressão de receptores levará a um aumento na captação de LDL pelas células, que produzirá uma diminuição nos níveis plasmáticos (XAVIER, 2004).

Desde o pioneiro estudo 4S, publicado em 1994, demonstrando o benefício da sinvastatina em reduzir mortalidade global e eventos coronários em uma população de pacientes com angina do peito ou com infarto do miocárdio prévio, surgiram outros grandes trabalhos

confirmando os efeitos benéficos das estatinas tanto na prevenção secundária como na prevenção primária de eventos cardiovasculares (SCANDINAVIANSIMVASTATINSURVIVALSTUDYGROUP, 1994).

O advento das estatinas revolucionou o tratamento da hipercolesterolemia. O tratamento com estatinas, por reduzir o perfil lipoproteico aterogênico, reduziu morbidade e mortalidade em pacientes com DCV. O tratamento com sinvastatina causa uma redução de novos casos de IC, mas isso pode ser atribuído a outros efeitos do que suas propriedades hipolipemiantes. As estatinas podem exercer seu efeito protetor sobre o endotélio por remover ânion superóxido, aumentar a atividade do óxido nítrico sintase (eNOS) ou reduzir a excreção de endotelina-1. No entanto, como já relatado anteriormente, há algumas evidências de que as concentrações de colesterol plasmático mais baixas se relacionam com pior sobrevida em pacientes com IC crônica (RAUCCHAUS et al, 2000, HORWICH, 2009).

A IC é uma síndrome caracterizada por uma série de alterações hemodinâmicas e neuro-humorais, além de levar a disfunção endotelial e elevação de marcadores inflamatórios. Parece natural que os efeitos pleiotrópicos das estatinas ofereçam efeitos benéficos aos portadores de IC. Um dos papéis das estatinas na IC poderia ser por seus efeitos antiinflamatórios, devido às estatinas poderem diminuir a produção de TNF- α e IL-6 dos macrófagos. Mozaffarian et al. (2005) conduziram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, com 22 pacientes portadores de IC (20 de etiologia não-isquêmica), com o objetivo de avaliar o efeito de 10 mg de atorvastatina sobre seus níveis de marcadores inflamatórios sistêmicos, durante 16 semanas de tratamento. As alterações dos valores absolutos e percentuais dos marcadores avaliados foram: redução do receptor-1 do TNF em 132 pg/ml ($p=0,04$) e 8% ($p=0,056$) e redução da proteína C Reativa – ultra sensível (PCR-us) em 1,6 mg/l ($p=0,006$) e 37% ($p=0,0002$). Em análise post-hoc, foi constatado que a redução do receptor-1 do TNF foi maior entre os pacientes com seus níveis basais mais altos. O tratamento com estatina não reduziu os níveis de outros marcadores inflamatórios avaliados, incluindo a IL-6 e o peptídeo natriurético atrial. Node et al (2003), em estudo randomizado, dividiram 51 portadores de IC com etiologia de cardiomiopatia dilatada em grupo sinvastatina (5 mg/dia aumentando para 10 mg/dia) e grupo placebo por 14 semanas. E nesse curto tempo de estudo, foi observado que ocorreu diminuição de TNF- α e IL-6 no grupo em uso de medicação hipolipemiante. Os autores

sugerem que esta redução foi diretamente relacionada ao uso de sinvastatina e que a mesma, por ter reduzido as citocinas, pode ter promovido melhora da função cardíaca nestes indivíduos.

A grande controvérsia para o uso de estatinas em pacientes com IC está em uma das hipóteses para explicar os possíveis efeitos deletérios destes medicamentos, a qual se baseia no aumento do nível sérico de endotoxinas, o que poderia contribuir para a progressão da IC. Neste contexto, vale ressaltar que níveis elevados de colesterol podem ser benéficos em pacientes com IC porque as lipoproteínas ricas em colesterol ligam-se e neutralizam os efeitos deletérios dos lipopolissacarídeos bacterianos, que atravessam a parede do intestino em pacientes com IC avançada, tornando-se um importante estímulo para a produção de citocinas pró-inflamatórias (HORWICH, 2009, ANKER et al, 2004).

1.8 Exercício e Lípidos

Modificação modesta da HDL em termos absolutos, mas significativa em termos estatísticos e clínicos pode ser promovida pelo exercício físico (KODAMA et al, 2007). Há algum tempo é reconhecido o papel protetor vascular da apolipoproteínaA-I (apo A-I), a principal proteína do HDL-C, sendo reconhecida sua relação inversamente proporcional ao risco de DAC em indivíduos aparentemente saudáveis. O exercício físico tem sido relacionado com redução do risco de DAC, tendo sido demonstrado em triatletas decréscimos do CT, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-C, Apo B100 e Lp(a), e elevação do HDL-C, imediatamente após a competição (Yu et al, 1999). Neste estudo, foi observada redução das partículas pequenas e densas de LDL-C (-62%), aumento das subclasses de HDL-C (exemplo: HDL2) relacionadas inversamente com o risco de DAC (+11%) e redução das subclasses de HDL-C (exemplo: HDL3) relacionadas positivamente com a DAC (-16%). Por outro lado, o sedentarismo resulta em significativo aumento do LDL-C, em especial da partícula pequena e densa, algo prevenido por pequenas cargas de exercício, sendo que atividade de moderada intensidade resulta em redução sustentada de VLDL-C e TG ($p < 0.05$) e atividade de grande volume em aumento do HDL-C que adquire características que favorecem a sua atividade antiaterosclerótica. É sugerido que maiores quantidades de exercício estejam associadas a benefícios mais amplos, sendo mais relevante o

aumento do volume da atividade do que a sua intensidade (KODAMA et al. 2007).

Em síntese, pode-se afirmar que o exercício físico promove pequenas e significativas reduções do CT, LDL-C e TG e elevação de HDL-C (KELLEY et al, 2004; KELLEY et al. 2006; KODAMA et al. 2007), contribuindo pouco para a normalização quantitativa do perfil lipídico conforme as metas sugeridas pelas diretrizes nacionais e internacionais. Apesar destas mudanças modestas do ponto de vista quantitativo, o exercício físico proporciona mudanças qualitativas, modificando substancialmente a função das lipoproteínas, o que explica a sua forte influência protetora, inclusive exercendo ação exclusiva na regressão de aterosclerose em coronariopatas com obstruções críticas (HAMBRECH et al, 1993).

Até o momento apenas dois estudos avaliaram o perfil lipídico em pacientes com IC submetidos a treinamento físico, sendo que todos os pacientes submetidos à intervenção estavam sob o uso de estatinas. Em 2011, o grupo de Tsarouhas demonstrou que a atividade física moderada, não-supervisionada, realizada por 40 minutos, cinco vezes por semana durante três meses, aumentou o HDL-C e melhorou o perfil glicêmico, com atenuação simultânea de inflamação sistêmica e estresse oxidativo, em 27 pacientes com IC classe funcional II e III. Em 2013, Iellamo et al. publicaram um artigo sobre o efeito do exercício físico em 16 pacientes com IC, todos pós infarto do miocárdio, e observaram que três meses de treinamento, evoluindo de duas para cinco vezes por semana, com duração de até 45 minutos, proporcionou aumento do VO₂pico, mas sem modificação nas variáveis do perfil lipídico, para ambos os grupos estudados: exercício contínuo (n=8) ou intervalado (n=8).

Apesar de se considerar que níveis lipídicos plasmáticos e a síndrome da IC estejam intimamente ligados (KALANTAR-ZADEH et al, 2004), observa-se que existe uma lacuna sobre a investigação da influência do exercício físico no perfil lipídico nestes sujeitos. Acrescentado a isto, referente à avaliação funcional da HDL nestes pacientes, não foram encontradas informações na literatura. E ainda, mesmo a avaliação funcional da HDL, mais especificamente na capacidade da HDL de aceitar lípidos e sua relação com exercício em diferentes populações, poucos estudos foram realizados (CASELLA et al. 2011; SILVA et al 2011; VAISBERG et al. 2012).

1.9 Exercício Físico e Transferência de Lípidos

Em 2011, Casella et al. aplicaram um programa de exercício físico moderado por três meses em 30 pacientes com síndrome metabólica e embora a HDL-C não tenha se modificado neste curto espaço de tempo, a transferência de colesterol livre e esterificado para HDL-C aumentou significativamente. Em 2012, Vaisberg et al. demonstraram que maratonistas com média de idade de 38 anos, além de apresentarem níveis plasmáticos mais altos de HDL-C, transferem mais colesterol livre, fosfolípidos e triglicérides quando comparados a indivíduos sedentários da mesma faixa etária. Silva et al. (2011) avaliando indivíduos saudáveis praticantes há pelos menos cinco anos de exercício resistido, comparados com sujeitos sedentários pareados por idade e IMC, observaram que não existiu diferença na transferência de lípidos entre os grupos, porém com a nanoemulsão de LDL injetada intravenosamente foi possível observar que éster de colesterol e colesterol livre foram removidos duas vezes mais rápido do que nos saudáveis ativos. Estes três estudos demonstram que as mensurações estáticas da HDL e seus índices funcionais podem oferecer diferentes visões de multifacetados aspectos do metabolismo e funções da HDL e que a complexa relação entre transferência de lípidos e aterogênese merece novos estudos, lembrando que a função da HDL pode ser importantemente dependente da sua propriedade de transferência de lípidos.

1.10 Exercício Físico e Inflamação

A utilização do treinamento físico em pacientes com IC tem demonstrado que, além restauradora das funções cardiovasculares, um importante agente imunomodulador (BATISTA et al, 2009), sendo que a redução da concentração plasmática de TNF- α , IL-6, e de seus respectivos receptores, decorrente de treinamento aeróbio, sugere atenuação do quadro inflamatório crônico, que estaria mediado resposta inflamatória periférica (SMART et al, 2011).

Cronicamente, o treinamento físico tem sido documentado por melhorar o perfil inflamatório na IC por inibição da produção de citocinas e quimiocinas, por regulação da ativação e adesão de monócitos, inibição de sinais de crescimento de células inflamatórias e da produção do fator de crescimento, redução das moléculas de

sinalização de apoptose solúvel e atenuação da interação das células de adesão do monócito endotelial (SMART et al, 2011).

A hipótese que tem sido proposta é que a prática regular de exercício físico, organizado em um programa de treinamento, exerce um efeito antiinflamatório induzido pelas várias sessões agudas, o qual conduziria a uma proteção contra situações inflamatórias crônicas, notadamente pela redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e proteína C reativa. Porém, os possíveis mecanismos moduladores desse efeito “benéfico” não estão estabelecidos, e poderiam estar relacionados tanto à melhora nas capacidades físicas condicionais como ao efeito antiinflamatório direto (BATISTA et al, 2009).

Neste sentido, programas de treinamento físico moderado, com duração de três a seis meses, três a cinco sessões por semana, durante uma hora, além de exercerem um efeito positivo nas variáveis cardiocirculatórias, já bem estabelecido na literatura, atuam como um importante imunomodulador positivo, revertendo, mesmo que de maneira parcial, as alterações inflamatórias decorrentes do quadro de IC (SMART e STEELE, 2011).

Com relação à interação das endotoxinas, TNF- α e exercício físico, Starkie et al (2003) demonstraram a resposta do TNF- α em um modelo de "baixo grau de inflamação sistêmica", que foi induzido através da administração venosa de *Escherichia coli* em voluntários saudáveis que ficaram em repouso ou foram submetidos a exercício antes da administração de endotoxina. Com os indivíduos em repouso, TNF- α plasmático aumentou significativamente em resposta à endotoxina. Em contraste, quando os sujeitos realizaram três horas de exercício aeróbico em cicloergômetro e receberam a endotoxina, a resposta do TNF- α foi totalmente atenuada. Desse modo, os autores sugerem que o exercício é benéfico no tratamento de doenças associadas com baixo grau de inflamação.

O exercício físico parece ter efeitos variáveis no TNF- α , exercendo pouco ou nenhum efeito nos níveis de IL-6 em pacientes com IC (SMART et al, 2011). Há controvérsias sobre a atuação da IL-6 como marcador anti ou pró-inflamatório, sendo que os estudos de Petersen et al (2005) sugerido um efeito antiinflamatório da IL-6, no qual TNF- α em vez de IL-6 é o impulsor da resistência à insulina e dislipidemia. Durante o exercício, a IL-6 é produzida por fibras musculares, através de uma via independente de TNF- α . A IL-6 estimula o aparecimento na circulação de outras citocinas antiinflamatórias, tais como IL-1ra e IL-10 e inibe a produção da citocina pró-inflamatória

como o TNF- α . Além disso, a IL-6 aumenta a rotatividade de lípidos, estimula a lipólise, sendo ainda sugerido que o exercício regular induziria a supressão de TNF- α . Entretanto, não são conhecidas as explicações consistentes, apresentando os possíveis mecanismos de ação. Em pacientes com IC, permanece desconhecida a interação entre IL-6 e TNF- α nas respostas agudas e crônicas ao exercício. O fato de que o TNF- α ser o braço mais valioso do sistema imunológico que muitas vezes ataca os próprios tecidos do corpo é realmente muito desafiador, torna no estágio atual de conhecimento muito difícil a interpretação dos resultados dos estudos (CANDIA et al, 2007).

Portanto, apesar do aumento crescente de evidências indicando a relação entre o efeito antiinflamatório do exercício físico, bem como seu efeito protetor e/ou inibidor em vários mecanismos patológicos, pouco se sabe a respeito dos possíveis mecanismos pelos quais o treinamento aeróbio modularia este processo (BATISTA et al, 2009, SMART et al, 2011).

Devido ao exposto, lança-se a pergunta:

Um curto período de treinamento físico, no contexto formal de reabilitação cardíaca, é suficiente para modificar a transferência de lípidos para HDL, perfil lipídico e níveis de citocinas em pacientes com Insuficiência Cardíaca com e sem uso de sinvastatina?

1.11 JUSTIFICATIVA

Tem sido discutido o papel do exercício físico na melhora do perfil lipídico e citocinas inflamatórias e na diminuição das taxas de morbidade e mortalidade por DCV (LAVIE et al.,1995; DOROSZ, 2009). Não obstante, a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2012) preconiza que pacientes cardiopatas que já sofreram algum tipo de evento cardiovascular devem ser submetidos a tratamentos de prevenção secundária com base em medicamentos e na prática regular de exercícios físicos supervisionados.

O treinamento físico, realizado principalmente por meio de exercícios aeróbios, tem sido considerado como a base dos programas de reabilitação cardíaca na ICe uma importante forma de tratamento não farmacológico, através do qual se pode alcançar os objetivos estabelecidos para minimizar os fatores de risco que predisõem o indivíduo às DCV(SMART, STEELE 2011; PIEPOLI, 2013).

Em pacientes com IC estável, o exercício físico pode aliviar os sintomas, melhorar a capacidade do exercício e a qualidade de vida. O exercício está associado com numerosas adaptações pulmonares, cardiovasculares, neurohormonais e metabólicas do músculo esquelético que são benéficas para estes pacientes, comprovando desta forma, a eficácia do exercício físico na capacidade funcional e qualidade de vida no curto espaço de três meses (DOWNING e BALADY, 2011; PIEPOLI, 2013; LAVIE et al, 2013).

Além dos benefícios cardiovasculares, proporcionando melhora da função ventricular (sistólica e diastólica) e relevantes adaptações periféricas, com queda da resistência arterial periférica, o treinamento físico parece ser capaz de modular, na vigência de um quadro inflamatório crônico anormal, a expressão de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão solúveis e fatores quimiotrantes (BATISTA et al, 2009).

Embora, na população em geral, o exercício aumente os níveis de HDL-Colesterol, as mudanças induzidas pelo exercício no perfil lipídico e especialmente no metabolismo da HDL têm sido pouco exploradas. A transferência de lípidos para HDL é essencial para o papel da HDL no transporte reverso de colesterol (CHAPMAN et al, 2010). No entanto, não existem estudos analisando o efeito do treinamento físico na melhora dos marcadores de risco lipídicos, na transferência de lípidos para HDL, uma importante etapa do metabolismo da HDL, e sua relação com o citocinas pró-inflamatórias em pacientes com IC.

Ainda, cabe ressaltar, que habitualmente, pacientes com IC são excluídos de estudos em que se avalia o papel das estatinas em desfechos clínicos. No entanto, os escassos estudos sobre exercício físico, lípidos e IC, abordam apenas sujeitos em uso de estatinas. Dessa forma, julgamos justificável avaliar as concentrações lipídicas plasmáticas, características funcionais da HLD e aspecto de inflamação sistêmica, em pacientes com IC participantes de programa exercícios na RC.

1.12 OBJETIVOS

1.12.1 Objetivo Primário

Analisar a influência de treinamento físico de curto prazo sobre a capacidade da HDL de aceitar lípidos em pacientes com insuficiência cardíaca com e sem uso de sinvastatina.

1.12.2 Objetivos secundários

Verificar a influência do exercício físico de curto prazo em pacientes com insuficiência cardíaca com e sem uso de sinvastatina sobre:

- A concentração plasmática dos lipídios;
- A concentração plasmática de mediadores pró-inflamatórios;
- A relação entre perfil lipídico, transferência de lípidos e mediadores pró-inflamatórios.

CAPÍTULO 2
MÉTODOS

2 MÉTODOS

2.1 Caracterização do estudo

Estudocaracterizado como ensaio clínico e controlado (AVEZUM, 1998) desenvolvido no Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício (NCME) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) em parceria com o Laboratório de Lípidos, Antioxidantes e Aterosclerose da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e do Laboratório de Metabolismo e Lípidos do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Incor – HC FMUSP).

2.2 Ética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Estado de Santa Catarina (CAAE: 15560613.1.0000.0118, número do parecer: 260.364). Os participantes foram informados e esclarecidos previamente sobre todos os procedimentos relativos ao protocolo de pesquisa. O sigilo dos dados foi mantido e a pesquisa foi iniciada após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido conforme preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

2.3 Participantes e critérios de inclusão/exclusão

Foram estudados 19 sujeitos com insuficiência cardíaca, sendo 10 sem uso de sinvastatina e nove em tratamento com sinvastatina (tabela 1). Os pacientes foram recrutados no ambulatório de IC do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina ou procuraram voluntariamente o Programa de Reabilitação Cardiopulmonar e Metabólica do Núcleo de Cardiologia e Medicina do Exercício da Universidade do Estado de Santa Catarina – NCME/UDESC.

O número de participantes foi baseado em estudos de metabolismo de lipoproteínas artificiais desenvolvidos no Laboratório de Metabolismo e Lípidos do Incor HC-FMUSP (MARANHÃO et al., 1993; PINTO et al., 2001; SPOSITO et al., 2001; SANTOS et al., 2003; VINAGRE et al., 2007; FICKER et al., 2010; SILVA et al., 2011; CASELLA FILHO et al., 2011; OLIVEIRA et al., 2012).

Critérios de inclusão:

Os participantes deveriam apresentar as seguintes características: 1) sexo masculino diagnosticados com IC; 2) FEVE menor que 45%; 3) classe funcional II ou III (WILLIANS et al., 1995); 4) idade entre 40 e 70 anos; 5) sedentários; 6) clinicamente estáveis por mais de 30 dias; 7) sem alterações nos medicamentos por pelo menos três meses; 8) não apresentar limitações ortopédicas e/ou neurológicas que limitassem o desempenho durante programa de exercício físico.

Critérios de exclusão:

Foram excluídos pacientes instáveis, em processo de ajuste de tratamento farmacológico, tabagistas, diabéticos, com hipertrigliceridemia (>150 mg/dL), com doenças inflamatórias crônicas (p. ex: artrite reumatóide, asma brônquica), com hiper ou hipotireoidismo, doença renal, hepatopatias ou neoplasias.

Para evitar vieses na avaliação os participantes não receberam qualquer orientação nutricional específica.

2.4 Instrumentos e técnicas de coleta de dados

2.4.1 Avaliação clínica e antropométrica

Os voluntários realizaram uma avaliação médica inicial para confirmação da estabilidade da doença e responderam a questionário para obtenção de dados sócio-demográficos. Em seguida realizaram uma avaliação antropométrica, sendo utilizado estadiômetro de resolução de 1cm para aferir estatura, balança Filizola® com resolução de 100g para determinar a massa corporal. A estatura em metros e o peso corporal em kilograma permitiram o cálculo do índice de massa corporal ($IMC = \text{kg/m}^2$) (OMS, 2000).

2.4.2 Coleta das amostras sanguíneas

Foram coletadas amostras sanguíneas para avaliação do perfil lipídico, transferência de lipídeos e citocinas inflamatórias por meio de punção da veia intermédia do antebraço no Laboratório Médico Santa Luzia. No período matutino, após 12 horas de jejum, foram coletadas

amostras de sangue venoso, em sistema a vácuo em três tubos secos, 4,5 ml cada, com EDTA (ácido etileno-diaminoacético) para as análises referidas acima. Os tubos foram armazenados em gelo durante o deslocamento até o Laboratório de Lípidos da UFSC. Para a separação do material biológico (plasma e soro) os tubos foram centrifugados 1000 x g por 10 min no Laboratório de Lípidos e Antioxidantes da UFSC e armazenados em temperatura de -80°C até a análise dos mesmos. O perfil lipídico foi avaliado no laboratório de lípidos da UFSC. Para as análises da transferência de lípidos realizadas no Incor e das citocinas avaliadas no Laboratório Genese (SP) as amostras foram armazenadas e enviadas em caixa de isopor com gelo seco, visando a manutenção da temperatura adequada sem perder as propriedades do plasma.

2.4.3 Perfil lipídico

As concentrações plasmáticas de colesterol total e triglicerídeos foram determinadas por métodos enzimáticos e colorimétricos (reação de Trinder). O HDL-Colesterol foi quantificado por método colorimétrico homogêneo, enquanto o LDL-Colesterol foi obtido através da equação de Friedewald: $LDL = CT - (HDL-C + TG/5)$ (FRIEDEWALD, 1972). Todas as análises foram realizadas em equipamento automatizado (Cobas-Mira Plus-Roche, Basel, Suíça) utilizando-se reagentes Labtest (Lagoa Santa – MG).

2.4.4 Preparo da Nanoemulsão Doadora de Lípidos (LDE)

A LDE foi preparada segundo a técnica descrita por Ginsburg e cols. (1982) e modificada por Maranhão e cols. (1993). Em um frasco foram pipetados 40 mg de fosfatidilcolina, 20 mg de éster de colesterol, 1,0 mg de trioleína e 0,5 mg de colesterol, diluídos em clorofórmio/metanol (2:1). Posteriormente, foram adicionados 70 kBq de ^3H -colesterol éster e 70kBq de ^{14}C -fosfatidilcolina ou 70 kBq de ^3H -triglicérides e 70kBq de ^{14}C -colesterol. Em seguida, a mistura foi secada sob fluxo de nitrogênio, em banho-maria 37°C, e mantida em dessecador a vácuo por 16 horas a 4°C, para remoção dos solventes residuais. A mistura de lipídios ressuspensa com tampão-tris HCl foi emulsificada por irradiação ultra-sônica de 125 watts de potência durante 3 horas, sob uma atmosfera de nitrogênio com temperatura variando de 51 a 55°C. Em seguida, a nanoemulsão foi purificada por duas etapas de ultracentrifugação e esterilizada através de passagem em

filtro Millipore ® 0,22 µm de diâmetro. O procedimento de preparo das nanoemulsões foi realizado em capela de fluxo laminar. Todo o material utilizado foi esterilizado em autoclave 120°C e despirogenizado em estufa 180°C durante 90 minutos.

2.4.5 Transferência de colesterol livre, colesterol éster, triglicérides e fosfolípides da LDE para HDL

Nas amostras sanguíneas dos pacientes em EDTA (1,5g/L) foram incubados 50 µL da LDE marcada radiativamente com ³H-colesterol éster (³H-CE) e ¹⁴C-fosfatidilcolina (¹⁴C-PL) ou ³H-triglicérides (³H-TG) e ¹⁴C-colesterol livre (¹⁴C-CL) com 200 µL de plasma por 60 minutos, a 37°C, em agitador orbital Gyromax 706R, sob agitação de 40 rpm. Após incubação foram adicionados à mistura 250 µL de reagente de precipitação de lipoproteínas contendo apo B (sulfato de dextran 0,2%/ MgCl₂3M, v/v). A mistura foi agitada em vortex por 30 segundos e posteriormente centrifugada por 10 minutos a 3.000 rpm. A fração HDL foi obtida após precipitação da nanoemulsão, juntamente com as lipoproteínas contendo apo B, com 250 µL dextran/MgCl₂(0,2% Dextran e 0,3mol/L MgCl₂). Aliquotas de 250 µL do sobrenadante, contendo a HDL foram pipetadas em frascos de cintilação. Foram acrescentados a esses frascos, 5,0 mL de solução cintiladora Ultima Gold (PerkinElmer, Boston, USA) e, finalmente, a radioatividade presente nas amostras foi quantificada em contador Beta (LiquidScintillationAnalyzer, Packard 1600 TR, Palo Alto, CA) com a utilização do software Plus Vers. 5.01 da Diamond Computers, para determinação das contagens de ¹⁴C e ³H das amostras. O branco para este experimento consiste da mistura de 200 µL de solução tampão TRIS-HCl e 50 µL de LDE, incubada e precipitada nas mesmas condições descritas acima. O valor de radioatividade total presente na amostra foi determinado pela incubação de 200 µL de plasma com 50 µL de LDE, seguida de incubação, porém sem adição de reagente de precipitação. A quantificação dos lipídeos transferidos da LDE para HDL plasmática foi expressa como percentagem (%) em relação à radioatividade total incubada.

2.4.6 Citocinas

As dosagens plasmáticas das citocinas TNF- α e IL-6 foram quantificadas por meio da metodologia Luminex, pelo kit da Milliplex (Millipore), MPXHCYTO-60K, com a técnica Enzyme-linked Immunosorbent Assay, Elisa. Foi utilizado o equipamento de leitura MagPix (Equipamento MagPix Analyser) com software Xponente versão 4.2 / Análise. Os resultados das citocinas foram expressos em picogramas/ml.

2.4.7 Avaliação do Consumo Pico de Oxigênio (VO_{2pico}) com Eletrocardiografia: Teste de esforço cardiopulmonar

O VO_{2pico} foi determinado por um sistema de espirometria, de análise respiração-respiração, computadorizado de circuito aberto (METALYZSER 3B, fabricado por CórteX Biophisi, Leipzig – Alemanha) com teste em esteira ergométrica; protocolo de rampa para determinar o limiar aeróbio (LV1) e o ponto de compensação respiratória (LV2) tanto para avaliação da aptidão cardiorrespiratória quanto para prescrição do exercício.

2.5 Procedimentos

2.5.1 Avaliação inicial

Todos os sujeitos foram submetidos à avaliação clínica, antropométrica e da aptidão cardiorrespiratória por meio do teste de esforço cardiopulmonar e exames laboratoriais para avaliar o perfil lipídico, transferência de lipídeos e mediadores inflamatórios. O plasma foi coletado 24 horas antes da primeira sessão e 24 horas após a última sessão de treinamento aeróbio.

Os avaliados foram instruídos a comparecer às avaliações trajando roupas confortáveis e adequadas para a prática de exercício físico (camiseta, calção/shorts, meia e tênis). Na busca de evitar quaisquer variações circadianas intra-individuais (CALLARD, et al., 2000), todas as avaliações foram realizadas no período matutino. A temperatura laboratorial onde ocorreu a coleta de dados foi mantida em

uma variação entre 18°C e 22°C com uma umidade relativa menor do que 60%.

Para evitar vieses na avaliação os participantes não receberam qualquer orientação nutricional específica.

2.5.2 Treinamento Aeróbio

Todos os sujeitos foram submetidos a um programa de treinamento físicosupervisionado no NCME, com frequência de três vezes por semana por doze semanas ininterruptas, no período matutino, com aproximadamente 1 hora de duração. Os pacientes se exercitaram em esteira ergométrica (marca EMBREX modelo 570 Pró®), com aumento progressivo da intensidade (velocidade e inclinação, quando fosse o caso) nos primeiros três a cinco minutos, até atingir a frequência do LV1, ou seja, aproximadamente entre 70% FC_{pico}. Na primeira semana, em três sessões adaptativas, todos realizaram treinamento aeróbio dentro do LV1, após este período os sujeitos foram estimulados a se exercitarem entre os limiares 1 e 2 do teste de esforço cardiopulmonar. A intensidade do exercício foi monitorada por frequência cardíaca usando um monitor cardíaco de pulso (marca Polar modelo RS800 CX). Cada sessão incluiu 5 minutos de aquecimento seguido por 40 minutos de exercício principal e finalizando com 5 minutos de desaquecimento (40% da FC_{pico}) e 5 minutos de alongamento. As sessões foram acompanhadas sempre pelo mesmo supervisor o qual monitorizou a cada 15 minutos a frequência cardíaca.

2.5.3 Avaliação final

Após três meses, foi realizada uma reavaliação seguindo o mesmo procedimento da avaliação inicial, conforme fluxograma a seguir:

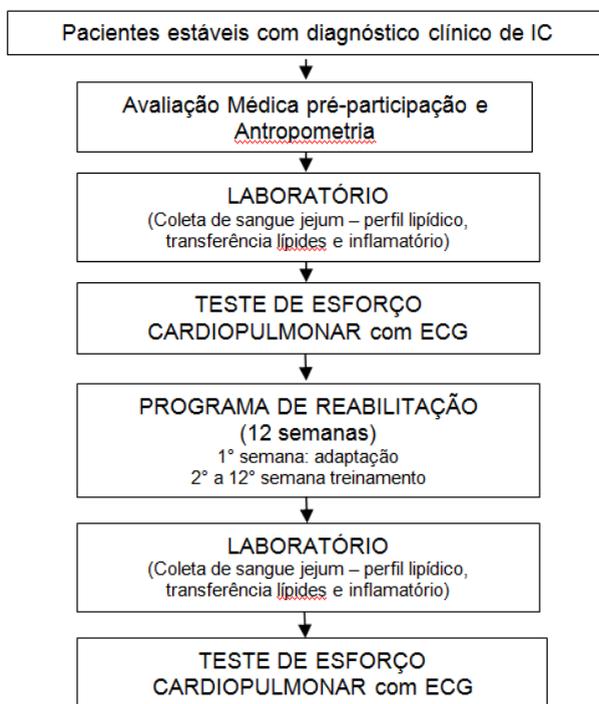


Figura 4. Fluxograma do estudo

Os procedimentos aconteceram no NCME do Centro de Ciências da Saúde CEFID /UDESC, local onde as informações foram armazenadas nos prontuários dos participantes. Os resultados obtidos durante o desenvolvimento da pesquisa foram mantidos em sigilo, sendo os mesmo entregues aos pacientes após conclusão da pesquisa.

2.6 Tratamento e análise dos dados

Os dados quantitativos foram apresentados na forma de média e desvio, os dados categóricos foram apresentados na forma de frequência absoluta e relativa. A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para as variáveis contínuas, a diferença entre grupos foi analisada por teste t para amostras independentes e a diferença pré e pós intervenção de cada grupo foi analisada por teste t para amostras pareadas. Para análise de correlação foi utilizado o teste de correlação de *Pearson*. Foi considerado um nível de significância menor que 5% ($p < 0,05$) e todas as análises foram realizadas com auxílio do programa *SPSS 18.0 para Windows*.

CAPÍTULO 3
RESULTADOS

3 RESULTADOS

A tabela 1 mostra que os dois grupos tiveram idade semelhante e que os dados basais não foram diferentes com relação às variáveis antropométricas, a aptidão cardiorrespiratória expressa pelo $VO_{2\text{pico}}$ e tratamento farmacológico.

Tabela 1. Características clínicas e medicamentos dos 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de sinvastatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de sinvastatina.

	Com Estatina (9)	Sem Estatina (10)	<i>P</i>
Idade (anos)	58 ± 6	52 ± 7	0.11
Altura (cm)	171 ± 7	168 ± 7	0.43
Peso (kg)	86,5 ± 20	78,6 ± 15	0.35
IMC (kg/m ²)	29,3 ± 5	27,8 ± 5	0.52
VO ₂ pico (ml/kg.min ⁻¹)	19,0 ± 3	20,4 ± 3	0.26
FEVE (%)	33,2 ± 9	35,6 ± 5	0.5
Etiologia (n)			
Isquêmica	-	6	
Não isquêmica	10	3	
Medicamentos (n)			
IECA	7	5	
BRA	1	3	
β- bloqueador	9	10	
Diurético	9	8	
Digitálico	6	3	

Fonte: Dados do autor. Os dados são expressos em média±DP.

IMC: índice de massa corporal; FEVE: Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador dos receptores da angiotensina-2.

Após três meses de exercício físico, o grupo com estatina aumentou 10% o $VO_{2\text{pico}}$ ($19,0 \pm 3$ x $20,9 \pm 4$ p= 0,10) e o grupo sem estatina teve aumento de 12% ($20,4 \pm 3$ x $22,9 \pm 4$ p=0,002).

3.1 Perfil Lipídico

A tabela 2 mostra que não houve diferença entre os dois grupos com relação aos lipídios plasmáticos no início do estudo. A mesma comparação após três meses de treinamento físico demonstrou que ocorreu níveis plasmáticos mais altos de colesterol total e HDL-C no grupo sem sinvastatina em relação ao grupo em uso de sinvastatina e níveis plasmáticos mais baixos de LDL-C no grupo tratado com sinvastatina comparado ao grupo sem sinvastatina.

Na análise antes e depois, três meses de treinamento físico promoveram redução do LDL-C nos sujeitos em uso de estatina e no aumento do HDL-C naqueles sem uso de estatina.

Tabela 2. Lipídios plasmáticos em 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de sinvastatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de sinvastatina antes e após três meses de treinamento físico

Concentração Lipídica (mg/dl)		Com Estatina (9)	Sem Estatina (10)	p^b
Colesterol				
Total	Antes	154 ± 25	172 ± 20	0.10
	Depois	155 ± 30	195 ± 31	0.01*
	Dif %	1.3	15	0.20
	p^a	0.92	0.10	
LDL	Antes	100 ± 21	116 ± 18	0.11
	Depois	86 ± 30	124 ± 17	0.004*
	Dif %	-16	8.6	0.02*
	p^a	0.03*	0.28	
HDL	Antes	33 ± 5	39 ± 8	0.10
	Depois	34 ± 4	48 ± 15	0.01*
	Dif %	2.5	24	0.08
	p^a	0.85	0.05	
Não HDL	Antes	120 ± 24	133 ± 23	0.26
	Depois	121 ± 30	147 ± 20	0.04*
	Dif %	2	14	0.36
	p^a	0.95	0.22	
Triglicerídeos	Antes	143 ± 50	131 ± 51	0.60
	Depois	138 ± 71	127 ± 61	0.73
	Dif %	-3	1.6	0.79
	p^a	0.80	0.87	

Fonte: Dados do autor. Os dados são expressos em média ± SD.

* $p < 0,05$ significante. p^a : valor de antes e depois. p^b : valor de p entre grupos.

3.2 Transferência de Lípidos

Na tabela 3, é demonstrado que não houve diferença entre os grupos na transferência dos quatro lípidos no início do estudo. Este mesmo comportamento foi observado ao final da intervenção. Na análise antes e depois, o exercício físico promoveu aumento da transferência de triglicérides da nanoemulsão doadora de lípidos para a HDL no grupo em uso de estatina. A transferência dos outros três lípidos não se modificou após três meses de exercício físico em ambos os grupos.

Tabela 3. Transferência de lípidos para HDL em 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de sinvastatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem uso de sinvastatina antes e após três meses de treinamento físico

Transferência de Lípidos (%)		Com Estatina (9)	Sem Estatina (10)	p^b
$^3\text{H-CE}$	Antes	4.4 ± 2.4	4.1 ± 1.6	0.80
	Depois	4.4 ± 2.0	4.6 ± 2.7	0.83
	p^a	0.97	0.27	
$^{14}\text{C-PL}$	Antes	20.9 ± 6.0	20.1 ± 3.3	0.74
	Depois	19.9 ± 5.0	20.9 ± 2.1	0.55
	p^a	0.33	0.22	
$^3\text{H-TG}$	Antes	3.4 ± 0.8	3.0 ± 0.4	0.25
	Depois	3.9 ± 1	3.3 ± 0.9	0.17
	p^a	0.03*	0.31	
$^{14}\text{C-CL}$	Antes	6.0 ± 1.7	5.4 ± 0.7	0.28
	Depois	6.7 ± 1.8	5.2 ± 1.4	0.09
	p^a	0.12	0.65	

Fonte: Dados do autor. Os dados são expressos em média ± SD.

* $p < 0,05$ significativa. p^a : valor de antes e depois. p^b : valor de p entre grupos.

$^3\text{H-CE}$: ^3H -colesterol ester; $^{14}\text{C-PL}$: ^{14}C -fosfolípidos; $^3\text{H-TG}$: ^3H -triglicérides;

$^{14}\text{C-CL}$: ^{14}C -colesterol livre

3.3 Citocinas Pró-Inflamatórias

Com relação às citocinas pró-inflamatórias não houve diferença na comparação entre os dois grupos inicialmente e ao final do estudo. Na análise antes e depois, o exercício físico reduziu a concentração plasmática de TNF- α (5,3 ± 0,7 x 3,8 ± 0,9 pg/ml; $p < 0,01$; -28%) e IL-6 (4,6 ± 1,1 x 2,7 ± 1,7 pg/ml; $p < 0,01$; -41%) no grupo sem sinvastatina. No

grupo tratado com sinvastatina, apenas IL-6 diminuiu após exercício físico ($4,2 \pm 1,2 \times 2,3 \pm 1,2$ pg/ml; $p < 0,01$; -45%), porém TNF- α apresentou uma tendência ($5,4 \pm 1,6 \times 4,7 \pm 1,4$ pg/ml; $p = 0,07$; -12%) ao decréscimo desta variável.

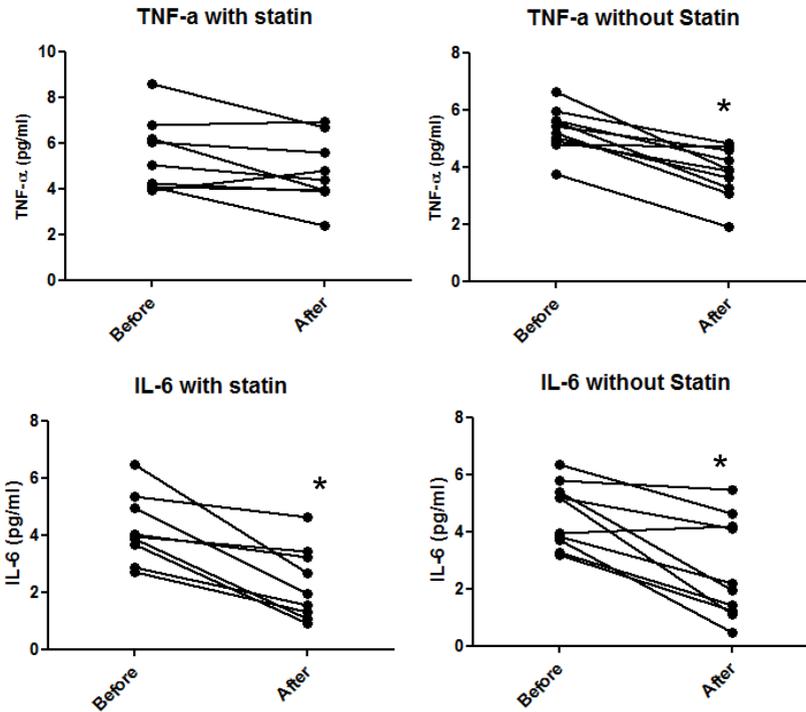


Figura 5. Citocinas pró-inflamatórias em 9 pacientes com insuficiência cardíaca em uso de sinvastatina e 10 pacientes com insuficiência cardíaca sem sinvastatina antes e após três meses de treinamento físico. * $p < 0,01$.

3.4 Correlação entre Perfil Lipídico, Transferência de Lípidos e Citocinas

Pelo teste de Pearson as seguintes correlações foram encontradas no grupo em uso de sinvastatina: transferência de CE e LDL-C ($r = -0,81$, $p = 0,014$); transferência de TG e transferência de CL

($r = 0,79$, $p=0,019$) e no grupo sem uso de sinvastatina: transferência de CE e $TNF-\alpha$ ($r = -0,65$, $p=0,041$); transferência de CL e IL-6 ($r = 0,67$, $p=0,03$); transferência de CL e $TNF-\alpha$ ($r = 0,66$, $p=0,03$). Não houve correlação de HDL-C e LDL-C com as citocinas em nenhum dos grupos. No entanto, mesmo não tendo significado estatístico, a figura 6 ilustra que no grupo em uso de sinvastatina, os pontos iniciais e finais ficaram muito próximos, porém, no grupo sem uso de sinvastatina, os pontos após três meses de exercício se deslocaram para a direita, representando aumento da HDL-C e para baixo, representando diminuição das citocinas. Deste modo, podendo-se sugerir uma possível associação do aumento do HDL-C com a redução de citocinas no grupo sem uso de estatina.

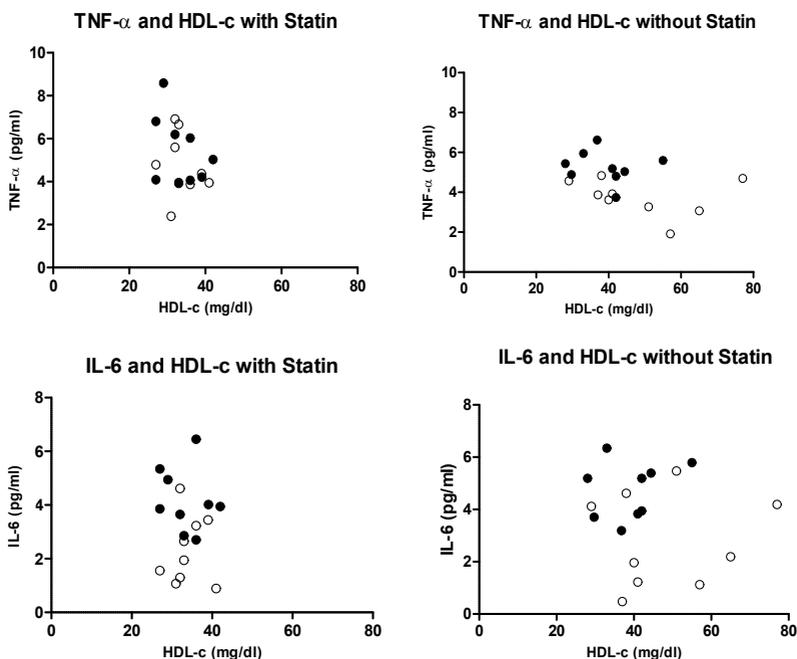


Figura 6. Relação entre as citocinas e o HDL-C antes e após três meses de treinamento em 9pacientes com insuficiência cardíacaem usodesinvastatinae 10pacientescom insuficiência cardíaca sem uso de sinvastatina. Os círculos preenchidos correspondem aos valores iniciais e os vazados aos valores finais.

CAPÍTULO 4
DISCUSSÃO

4 DISCUSSÃO

Em nosso estudo foi investigado o processo de transferência de lípidos para a HDL, um importante aspecto do metabolismo da HDL, que é determinante para a composição e metabolismo desta lipoproteína (LO PRETE et al, 2009). Os pacientes IC sob o uso de sinvastatina após três meses de exercício aeróbio apresentaram um aumento significativo da transferência de triglicerídeos (TG), que compõe o núcleo da lipoproteína de HDL, enquanto a transferência do outro componente do núcleo nomeado colesterol éster e os constituintes da superfície da lipoproteína – fosfolípidos e colesterol livre não se modificaram. Algo que pode ser explicado pelo fato de que a concentração de cada classe e subclasse de lipoproteína influencia estas trocas, que podem ser dependentes das colisões entre lipoproteínas, de modo que o efeito de massa venha a ter relevante participação (LO PRETE et al, 2009). Também é possível que um aumento na proteína de transferência de colesterol éster (CETP) aumente a transferência de TG para HDL. O enriquecimento com TG pode desestabilizar as partículas de HDL e, ao contrário do que foi observado em nosso estudo, causar diminuição na HDL-C (TALL, 2009). No entanto, o fato de que mais TG foi transferido para HDL nos sujeitos do grupo estatina não significa que o enriquecimento lipídico tenha ocorrido, porque a transferência de lípidos é bidirecional e neste estudo apenas as transferências da nanoemulsão doadora para HDL foram mensuradas.

Este é o terceiro estudo que avaliou a transferência de lípidos para HDL por uma nanoemulsão doadora de LDL em indivíduos sob uso de estatinas, e diferentemente do que encontramos em nosso estudo, Lo Prete et al (2009) em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e Feitosa-Filho et al, (2008) em diabéticos tipo 2 demonstraram que a estatina reduziu a captação de todos os lípidos pela HDL. Uma das justificativas para estes resultados poderia ser a diminuição da atividade e massa da CETP pelo uso desta droga hipolipemiante (FEITOSA-FILHO et al, 2008) ou pelo aumento da remoção do LDL no plasma e indução de mudanças secundárias no metabolismo da HDL, as estatinas podem alterar a composição das classes destas lipoproteínas e poderiam afetar as trocas lipídicas que refletem na diminuição da transferência de lípidos para HDL (LO PRETE et al, 2009; FEITOSA FILHO et al, 2008). Esses resultados contraditórios podem ser atribuídos a diversos fatores intervenientes, tais como diferentes doenças, tratamentos ou perfis lipídicos no plasma dos pacientes.

Apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa, ocorreu uma tendência ao grupo em uso de sinvastatina transferir mais CL após três meses de exercício comparado ao grupo sem uso de sinvastatina ($p=0,09$) sugerindo que a fração de HDL nestes pacientes pode ser mais eficiente na incorporação do CL para subsequente esterificação.

Na circulação, o CL é localizado na camada superficial das partículas das lipoproteínas de onde podem facilmente se mover no meio aquoso circulante. Em estudo de Santos et al. (2003) foi demonstrado que CL pode se dissociar do CE e ser removido mais rapidamente do plasma em indivíduos com DAC do que em não-DAC. A esterificação do colesterol ocorre principalmente na fração de HDL, na qual a maior parte do conjunto de Apo A-I plasmática é encontrada e ocorre ótima condição físico-química para a reação catalizada pela lecitilcolesterol aciltransferase (LCAT). Por captação do colesterol para dentro do núcleo da HDL, a reação de esterificação estabiliza o conjunto de colesterol plasmático. A entrada de CL para dentro da HDL para subsequente esterificação é uma importante força motriz para o transporte reverso de colesterol e a redução da transferência de CL para HDL foi previamente associada com DAC precoce (MARANHÃO et al, 2012). Desta forma, podemos especular que o aumento da transferência de CL para HDL observado em nosso estudo nos sujeitos em uso de estatinas pode significar um papel importante na prevenção de novos eventos cardiovasculares.

Martinez et al (2013) observaram uma correlação positiva por análise multivariada entre a transferência dos quatro lípides e concentrações de HDL-C ou Apo A-I. Pela lei da ação das massas, aumento na concentração de HDL no ensaio in vitro resulta em aumento da transferência para HDL (LO PRETE et al, 2009). Porém, em nosso estudo, este comportamento não foi observado visto que no grupo de pacientes sem uso de sinvastatina, em que ocorreu aumento da concentração de HDL-C, não houve aumento significativo da transferência de nenhum dos quatro lípides, demonstrando que três meses de exercício aeróbico para estes pacientes não foram suficientes para promover alteração na composição da HDL.

No grupo em uso de sinvastatina, ocorreu uma correlação negativa entre transferência de CE e LDL. No grupo sem uso de sinvastatina ocorreu uma correlação negativa moderada entre CE e TNF- α e uma correlação positiva moderada entre CL e TNF- α e CL e IL-6. Não havendo correlação entre estas variáveis no grupo sob uso de

sinvastatina. De acordo com nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo no qual a transferência de lípides foi explorada na IC bem como sua relação com mediadores inflamatórios, desta forma, à luz da literatura atual, ainda não há respostas sobre as correlações entre transferência de lípides e citocinas inflamatórias.

Diversos estudos tem demonstrado que níveis elevados de lípides e de lipoproteínas, incluindo colesterol total (CT), LDL-CHDL-C e TG estão associados com resultados significativamente melhores para pacientes IC tanto para etiologia isquêmica quanto não-isquêmica, devido à diminuição do nível de moléculas de lipoproteínas que pode distorcer o seu papel de eliminação da endotoxina, predispondo estes pacientes com um baixo nível de colesterol sérico a consequências inflamatórias da endotoxemia (AFSARMANESH et al, 2006;VELAVAN et al, 2007, HORWICH, 2009, RAUCHAUS et al, 2000). Devido a essa associação entre níveis elevados de colesterol e maior sobrevida em IC, as estatinas ou outras terapias hipolipemiantes para estes pacientes permanecem controversas. Desta forma, não podemos afirmar que o aumento do CT após três meses de exercício no grupo sem uso de sinvastatina foi prejudicial a estes pacientes e nem que a manutenção dos níveis plasmáticos de CT no grupo em uso de estatina foi benéfica para este grupo.

O treinamento aeróbio é bem reconhecido como uma modalidade que aumenta os níveis plasmáticos de HDL-C (KELLEY et al, 2004; KODAMA et al, 2007; TAMBALIS et al, 2009). Porém, pouco é explorado em pacientes com IC. Em nosso estudo, em um curto período de três meses foi observado que o exercício físico provocou aumento de 24% no HDL-C do grupo sem estatina. Tikkanen et al (1996) demonstraram que uma maior porcentagem de fibras musculares de contração lenta no músculo vasto medial, que possuem uma maior capacidade de metabolizar os ácidos graxos liberados pela lipase lipoproteica de lipoproteínas ricas em triglicérides, está associada com o aumento dos níveis plasmáticos de HDL-C. Poderia se sugerir que este mecanismo tivesse contribuído para o aumento de HDL-C neste grupo, por ter ocorrido um aumento significativo do VO_2 pico sugerindo o início de um processo de modificação da composição das fibras musculares (HAMBRECHT et al, 1995). No entanto, HDL-C frequentemente aumenta em resposta à diminuição da trigliceridemia. Como o treinamento físico não alterou os triglicérides, outros possíveis mecanismos para o incremento da HDL-C induzido pelo exercício físico pode ser o aumento na síntese de apo A1, mudanças no transporte de

ABCA1, nas proteínas de transferências de lípidos e na atividade da LCAT que são alteradas pelo exercício físico e podem afetar os níveis de HDL-C (LEAF, 2003; WILLIAMS et al, 1992; KHABAZIAN et al, 2009).

Desconhecemos estudos que avaliaram perfil lipídico em pacientes sem uso de estatinas submetidos a exercício físico, limitando a comparação de nossos dados com outros trabalhos. No entanto, com relação aos pacientes IC em uso de sinvastatina, os resultados sobre HDL-C são controversos. Em nosso estudo o HDL-C teve um aumento não significativo de 2,5% após três meses de exercício físico. No recente estudo de Iellamo et al (2013) também após 12 semanas de treinamento ocorreu uma redução não significativa de 6%, ao contrário de Tsarouhas et al (2011) que demonstrou um aumento significativo de 16% nesta variável. Cabe ressaltar que neste último, além dos valores de HDL-C serem mais baixos, as sessões de exercício foram realizadas durante 40 minutos cinco vezes por semana. Podendo-se inferir que o volume de treino semanal tenha colaborado para o aumento do HDL-C nestes sujeitos (KODAMA et al, 2007).

Em nosso estudo, três meses de treinamento aeróbio provocaram uma redução significativa no LDL-C do grupo em uso de sinvastatina. As estatinas atuam na inibição competitiva da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) e no estímulo à síntese e expressão de receptores de LDL (HORWICH, 2009). Este último também pode ser atribuído ao efeito induzido pelo exercício, como demonstrado por Ficker et al (2009), que investigaram se o exercício poderia aumentar a remoção do LDL plasmático utilizando uma nanoemulsão semelhante a LDL injetada intravenosamente, no qual, indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos e normolipidêmicos foram submetidos a quatro meses de exercício aeróbio em cicloergômetro, com sessões de 40 minutos, três vezes por semana, com intensidade entre L1 e L2. Em ambos os grupos, após período de treinamento físico, ocorreu aumento da taxa fracional de remoção de LDL. Em outro estudo, o mesmo grupo demonstrou que em atletas e sedentários com os mesmos níveis de LDL-C, a remoção do LDL plasmático também pela utilização de nanoemulsão semelhante a LDL foi maior nos atletas do que nos sujeitos sedentários (VINAGRE et al, 2007). Uma vez que a nanoemulsão semelhante a LDL é removida do plasma pelos mesmos receptores que removem LDL, a remoção acelerada da nanoemulsão pode provavelmente ser atribuída a um aumento da atividade dos receptores de LDL. Pelo aumento da remoção

da LDL, as concentrações plasmáticas de LDL-C diminuem. Deste modo, é possível inferir que o exercício associado ao uso de estatina em nosso estudo, tenha promovido esta alteração nos receptores de LDL-C o que resultou na diminuição do mesmo neste grupo, pois este mesmo comportamento não foi observado no grupo sem uso de estatina.

Quando comparado com outros estudos em pacientes com IC, enquanto em nosso estudo ocorreu uma redução significativa de 16% de LDL-C nos sujeitos em uso de sinvastatina, o estudo de Tsarouhas et al (2011) e Iellamo et al (2013) também relataram redução no mesmo período de três meses de treinamento, porém em ambos (11% e 8%; respectivamente) a mesma não foi significativa. Deste modo, não podemos afirmar que nestes estudos o exercício físico teve uma atuação sinérgica com o uso de estatinas para a redução desta variável.

No presente estudo, o exercício físico demonstrou ser apto para modular os níveis de citocinas sistêmicas do TNF- α e da IL-6. No entanto, não podemos afirmar qual mecanismo atuou para a redução destas citocinas, pois no grupo sem uso de sinvastatina, o período de três meses de treinamento físico aumentou o HDL-C e reduziu o TNF- α , porém a análise de correlação não demonstrou significância estatística, não corroborando com os relatos de que a HDL, por um de seus efeitos pleiotrópicos, pudesse ter atuado se ligando à endotoxina e a neutralizando (HORWICH, 2009). Para a redução do TNF- α , outras hipóteses não avaliadas neste estudo podem ser sugeridas como o aumento da circulação periférica, redução da ativação simpática e neurohormonal e melhora da função endotelial promovidas pelo exercício (PETERSEN et al, 2005; BRUUNSGAARD, 2005).

Apesar de imaginarmos uma e outra razão, parece claro que a ativação imune na IC é ampla, disseminada, de modo que o bloqueio de uma via específica não é suficiente para abolir todos os efeitos adversos da complexa cascata, muito pelo contrário, o TNF- α é tão somente um componente de uma rede de moléculas que se estimulam, reprimindo-se, potencializando-se, e qualquer tentativa de modular um só elemento da rede parece ser muito simplório (CANDIA et al, 2007).

O papel benéfico das estatinas na IC poderia ser explicado por seus efeitos antiinflamatórios. No entanto, no início do nosso estudo, não houve diferença nos marcadores inflamatórios entre os pacientes com e sem uso de sinvastatina. Desse modo, é possível inferir que a redução dos marcadores inflamatórios em ambos os grupos foi promovida pelo exercício.

No grupo em uso de sinvastatina houve redução de 12% no TNF- α após três meses de exercício físico, diferente dos resultados encontrados por Tsarouhas et al (2011), no qual ocorreu redução de 25% após mesmo período de treinamento, porém, os pacientes do referido estudo foram submetidos a exercício cinco vezes por semana, o que pode ter influenciado na resposta do TNF- α ao exercício físico. Os dados de Tsarouhas et al (2011) são corroborados com a revisão sistemática de Smart e Steele (2011) na qual concluíram que exercício físico realizado mais de cinco vezes por semana apresenta respostas mais positivas com relação à redução de TNF- α . Porém, este mesmo raciocínio não se aplica para o grupo sem estatina de nosso estudo, visto que obtiveram uma redução significativa dos marcadores inflamatórios realizando exercício três vezes por semana.

Embora Smart e Steele (2011) em sua revisão sistemática tenham relatado que o exercício físico na IC parece ter um efeito variável no TNF- α e um pequeno ou não ter efeito sobre os níveis de IL-6. Nosso estudo demonstrou dados contraditórios com relação a IL-6, pois em ambos os grupos ocorreu redução de seus valores plasmáticos. Esta citocina tem sido apontada como um sensor de combustível de carboidratos e aumento do tempo de exercício está ligado à depleção de glicogênio. A tendência de pacientes IC terem menor quantidade de fibras musculares tipo I pode significar que eles tem diminuição de capacidade de armazenamento de glicogênio intramuscular e portanto, elevados níveis de IL-6 (SMART et al. 2011). O exercício físico pode reverter parcialmente essa tendência. A IL-6 foi apresentada como a primeira miocina, a qual é produzida e liberada pela contração das fibras musculares esqueléticas. A resposta da IL-6 ao exercício é ainda enigmática, pois o estudo de Petersen et al, (2005) tem sugerido que provavelmente a IL-6 produzida pelo exercício exerce um efeito antiinflamatório. Deste modo, a interação entre IL-6 e TNF- α nos pacientes com IC permanece incerta, tanto para resposta aguda quanto crônica ao exercício (SMART et al, 2011).

Este estudo acrescenta dados ao complexo e ainda não totalmente esclarecido mecanismo de troca de lipídes entre lipoproteínas. Ao mesmo tempo, permite a identificação da associação do uso ou não de sinvastatina com aspectos funcionais da HDL em pacientes com IC bem como a influência do exercício no aspecto metabólico e inflamatório para este tipo de paciente.

4.1 Limitações do estudo

O estudo se destinou a avaliar pacientes com IC participantes de um programa estruturado de reabilitação, ou seja, em situação do mundo real, sendo selecionados casos de etiologias diferentes, razão de avaliarmos grupos em uso ou sem uso de sinvastatina, no que poderia, a princípio, ser considerado uma limitação da pesquisa. Outro aspecto a ser considerado é o pequeno número de participantes, o que limitaria a generalização dos resultados, podendo ter influenciado na ausência de significância estatística nas mudanças constatadas em alguns desfechos do estudo, algo que poderia ocorrer com um número maior de avaliados. Pode ser considerado como atenuante o fato de que a maioria dos estudos referidos, que avaliaram pacientes com IC em condições semelhantes, também apresentaram um pequeno número de avaliados.

CAPÍTULO 5
CONCLUSÃO

5 CONCLUSÃO

Em pacientes com IC, o curto período de treinamento físico aumentou HDL-Colesterol no grupo sem sinvastatina, não apresentando mudança funcional das partículas desta lipoproteína; reduziu o LDL-Colesterol e aumentou significativamente a transferência apenas dos triglicérides no grupo em tratamento com sinvastatina.

A diminuição dos níveis de citocinas para ambos os grupos indicou os benefícios precoces do exercício físico. Não houve correlação entre lípidos e a modulação das citocinas.

Portanto, em pacientes com IC tratados ou não com sinvastatina o exercício físico atua diferentemente na resposta de LDL-C e HDL-C, altera minimamente a transferência de lípidos e melhora semelhantemente os níveis de citocinas.

CAPÍTULO 6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AFSARMANESH N, HORWICH T, FONAROW. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. **Am Heart J.** 2006;152:1077-83.

ANKER SD, HAEHLING S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. **Heart.** 2004;90:464-470.

AVEZUM A. Tratamento de Doenças Cardiovasculares. In: PORTO CC. **Doenças do Coração – prevenção e tratamento.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan. 1998.

BATISTA JUNIOR ML, LOPES RD, SEELAENDER MCL, LOPES AC. Efeito antiinflamatório do treinamento físico na insuficiência cardíaca: papel do TNF- α e da IL-10. **Arq Bras Cardiol** 2009; 93(6):692-700.

BOCCHI, E.A.; GUIMARÃES, G.; TARASOUTH, F.; SPINA, G.; MANGINI, S.; BACAL, F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. **Heart.** 2009; 95:181-189.

BRUNSGAARD H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. **Journal of Leukocyte Biology.** 2005; 78:819-835.

CALLARD D.; DAVENNE D.; GAUTHIER A.; LAGARDE D.; VAN HOECKE J. Circadian rhythms in human muscular efficiency: continuous physical exercise versus continuous rest. A crossover study. **Chronobiol Int.** 2000;17(5): 693-704.

CALLAWAY, C.W. Circumferences. In: LOHMAN T.G.; ROCHE A.F.; MARTORELL R.; editors. **Anthropometric standardization reference manual.** Champaign: Human Kinetics Books. p. 44-5, 1991.

CANDIA AM, VILLACORTA JR H, MESQUITA ET. Ativação Imune-Inflamatória na Insuficiência Cardíaca. **Arq Bras Cardiol** 2007; 89(3): 201-208

CASELLA-FILHO A, CHAGAS AC, MARANHÃO RC, TROMBETTA IC, CESENA FHY, SILVA V et al. Effect of Exercise

Training on Plasma Levels and Functional Properties of High-Density Lipoprotein Cholesterol in the Metabolic Syndrome. **Am J Cardiol** 2011;107:1168–1172.

CHAPMAN MJ, LE GOFF W, GUERIN M, KONTUSH A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. **European Heart Journal**. 2010;31(2):149-64.

DOROSZ, J. Updates in cardiac rehabilitation. **Phys Med Rehabil Clin N Am**, v. 20, p.719-736, 2009.

DOWNING J, BALADY GJ. The Role of Exercise Training in Heart Failure. **J Am Coll Cardiol** 2011;58:561–9

DUFFY D. RADER DJ. Update on strategies to increase HDL quantity and function. **Nat. Rev. Cardiol**. 6, 455-463. 2009.

FEITOSA-FILHO GS, SEYDELL TM, FEITOSA ACR, MARANHÃO RC, RAMIRES JAF. Transferências Lipídicas para HDL em Diabéticos Tipo 2: Associações com Microalbuminúria, Estatina e Insulina. **Arq Bras Cardiol** 2009;92(2):100-106.

FERRARI, R. Tumor necrosis factor in CHF: a double facet cytokine. **Cardiovascular Research**. 1998;37:554–559

FICKER ES, MARANHÃO RC, CHACRA AP, NEVES VC, NEGRÃO CE, MARTINS VC, VINAGRE CG. Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. **Atherosclerosis**. 2010; 212(1): 230-6.

FRIEDEWALD WT, LEVY RI, FREDRICKSON DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem** 1972; 18:499-502.

GIELEN S, ADAMS V, LINKE A, ERBS S, MOBIUS-WINKLER S, SCHUBERT A, ET AL. Exercise training in chronic heart failure: correlation between reduced local inflammation and improved oxidative

capacity in the skeletal muscle. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.** 2005; 12(4): 393-400.

GINSBURG GS, SMALL DM, ATKINSON D. Microemulsions of phospholipids and cholesterol esters: protein-free models of low density lipoprotein. **J Biol Chem.** 1982; 257: 8216-27.

GO AS, MOZAFFARIAN D, ROGER VL, BENJAMIN EJ, BERRY JD, BORDEN WB et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. **Circulation.** 1;127(1):143-52, 2013.

HAMBRECHT R, NIEBAUER J, MARBURGER C, GRUNZE M, KÄLBERER B, HAUER K, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. **J Am Coll Cardiol.** 1993;22(2):468-77.

HAMBRECHT R, NIEBAUER J, FIEHN E, KÄLBERER B, OFFNER B, HAUER K et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. **J Am Coll Cardiol.** 1995;25(6):1239-49.

HIRATA RD, HIRATA MH, MESQUITA CH, CESAR TB, MARANHÃO RC. Effects of apolipoprotein B-100 on the metabolism of a lipid microemulsion model in rats. **Biochim Biophys Acta** 1999; 1437:53-62.

HORWICH, TB. ; HAMILTON MA. ; MACLELLAN WR. ; FONAROW GC. ; Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. **J Cardiol Fail.** v 8. p 216-224, 2002.

HORWICH, TB. Low-density lipoprotein in the setting of congestive heart failure: is low really better? **Cur. Ather. Reports.** 2009, 11: 343-349.

HUUSKONEN J, OLKKONEN VM, JAUHAINEN M, EHNHOLM C. The impact of phospholipid transfer protein (PLTP) on HDL metabolism. **Atherosclerosis** 2001; 155:269-81.

IELLAMO F, MANZI V, CAMINITI G, VITALE C, CASTAGNA C, MASSARO M et al. Matched dose interval and continuous exercise training induce similar cardiorespiratory and metabolic adaptation in patients with heart failure. **Int J Cardiol.** 2013; 167(6):2561-5.

KALANTAR-ZADEH K, BLOCK G, HORWICH T, FONAROW GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. **J Am Coll Cardiol.** 2004;43(8):1439-1444.

KHABAZIAN BM, GHANBARI-NIAKI A, SAFARZADEH-GOLPORDESARI A, EBRAHIMI M, RAH- BARIZADEH F, ABEDNAZARI H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. **Eur J Appl Physiol** 2009;107(3):351–8.

KELLEY GA, KELLEY KS, TRAN ZV. Walking, lipids, and lipoproteins: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Preventive Medicine.** 2004; 38: 651–661

KELLEY GA, KELLEY KS. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in men: a metaanalysis of randomized controlled trials. **J Mens Health Gen.** 2006; 3(1): 61–70.

KODAMA S, TANAKA S, SAITO K, SHU M, YASUKO S, ONITAKE F et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol: a meta-analysis. **Arch Intern Med.** 2007;167:999-1008.

LAGROST L, ATHIAS A, GAMBERT P, LALLEMANT C. Comparative study of phospholipid transfer activities mediated by cholesteryl ester transfer protein and phospholipid transfer protein. **J Lipid Res** 1994; 35:825-35.

LAVIE CJ, MILANI RV, VENTURA HO, MESSERLI FH, MURGO JP. Cardiac Rehabilitation, exercise training, and preventive cardiology research. **Heart Inst J**, v. 22, p.44-52, 1995.

LAVIE CJ, BERRA K, ARENA R, Formal Cardiac Rehabilitation and Exercise Training Programs in Heart Failure. **J. Cardiopulm. Rehab. Prev.** 2013;33:209-211.

LEAF DA. The effect of physical exercise on reverse cholesterol transport. **METABOLISM.** 2003;52(8):950-957.

LEVINE B, KALMAN J, MAYER L, FILLIT HM, PACKER M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in congestive heart failure. **N Engl J Med** 1990;323:236-241

LIBBY, P. BONOW, R.O. MANN, D.L. ZIPES, D.P. Braunwald
Tratado de doenças cardiovasculares. **Elsevier**, 2010.

LO PRETE AC, DINA CH, AZEVEDO CH, PUK CG, LOPES NHM, HUEB WA, MARANHÃO RC. In Vitro Simultaneous Transfer of Lipids to HDL in Coronary Artery Disease and in Statin Treatment. **Lipids** 2009; 44:917-924.

MARANHÃO RC, CESAR T.B, PEDROSO-MARIANI S.R, HIRATA M.H, MESQUITA C.H. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. **Lipids**; v. 28, p. 691-6, 1993.

MARANHÃO RC, ROLAND IA, TOFFOLETTO O, et al. Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to low density lipoprotein receptors. **Lipids** 1997; 32:627-33.

MARANHÃO RC, FREITAS FR, STRUNZ CM, SANTOS RD, MANSUR AJ, MANSUR AP. Lipid transfers to HDL are predictors of precocious clinical coronary heart disease. **Clin Chim Acta.** 2012 Feb 18;413(3-4):502-5.

MARTINEZ LR, SANTOS RD, MINAME MH, DEUS DF, LIMA ES, MARANHÃO RC. Transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) is altered in patients with familial hypercholesterolemia. **Metabolism.** 2013;62(8):1061-4.

MEHRA MR, UBER PA, LAVIE CJ, MILANI RV, PARK MH, VENTURA HO: High-density lipoprotein cholesterol levels and prognosis in advanced heart failure. **J Heart Lung Transplant** 28(9): 876-880, 2009.

MOZAFFARIAN D, MINAMI E, LETTERER RA, LAWLER RL, MCDONALD GB, LEVY WC. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. **Am J Cardiol.** 2005;96:1699-704.

NODE K, FUJITA M, KITAZAKE M, HORI M, LIAO JK. Short-term statin therapy improves cardiac function and symptoms in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. **Circulation.** 2003;108:839-43.

OLIVEIRA MR, MARANHÃO RC. Plasma kinetics of a chylomicron-like emulsion in normolipidemic obese women after a short-period weight loss by energy-restricted diet. **Metabolism.** 2002; 51(9): 1097-103.

PETERSEN A MW, PEDERSEN BK. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal of Applied Physiology.** 2005; 98(4): 1154–1162.

PINTO LB, WAJNGARTEN M, SILVA EL, VINAGRE CG, MARANHÃO RC. Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in young, middle-aged, and elderly subjects. **Lipids.** 2001; 36: 1307-13.

PIEPOLI MF. Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies. **Neth Heart J.** 2013; 21:85–90

RAUCHHAUS M, COATS AJ, ANKER SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. **Lancet.** 2000 Sep 9;356(9233):930-3.

SANTOS RD, HUEB W, OLIVEIRA AA, RAMIRES JA, MARANHÃO RC. Plasma kinetics of a cholesterol-rich emulsion in subjects with or without coronary artery disease. **J. Lipid Res.** 2003; 44: 464-9.

SCANDINAVIAN SIMVASTATIN SURVIVAL STUDY GROUP. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with

coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). **Lancet**. 1994;344:1383-9

SILVA JL da, VINAGRE CGCM, MORIKAWA AT, ALVES MJNN, MESQUITA CH, MARANHÃO RC. Resistance training changes LDL metabolism in normolipidemic subjects: A study with a nanoemulsion mimetic of LDL. **Atherosclerosis**. 2011; 219: 532–537.

SMART NA, STEELE M. The Effect of Physical Training on Systemic Proinflammatory Cytokine Expression in Heart Failure Patients: A Systematic Review. **Congest Heart Fail**. 2011;17:110–114.

SMART NA, LARSEN AI, LEMAITRE JP, FERRAZ AJ. Effect of Exercise Training on Interleukin-6, Tumour Necrosis Factor Alpha and Functional Capacity in Heart Failure. **Cardiol Res Pract**. 2011; 27:1-6.

SEIXAS-CAMBÃO, M.; MOREIRA, L.A.F.; Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca crônica. **Rev Port Cardiol**, v. 28, n.4, p. 439-471, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica - 2012. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, p. 1-33, 2012.

SPOSITO AC, MARANHÃO RC, VINAGRE CG, SANTOS RD, RAMIRES JA. Effects of etofibrate upon the metabolism of chylomicron-like emulsions in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**. 2001. 154(2): 455-61.

STARKIE R, OSTROWSKI SR, JAUFFRED S, FEBBRAIO MA, PEDERSEN BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans. **FASEB J**. 2003; 17(8): 884-6.

TALL AR. The effects of cholesterol ester transfer protein inhibition on cholesterol efflux. **Am J Cardiol**. 2009, 104:39E–45E.

TAMBALIS K, PANAGIOTAKOS DB, KAVOURAS SA, SIDOSSIS LS. Responses of Blood Lipids to Aerobic, Resistance, and Combined Aerobic With Resistance Exercise Training: A Systematic Review of Current Evidence. **Angiology**. 2009; 60(5):614-632.

TIKKANEN HO, NÄVERI H, HÄRKÖNEN M. Skeletal muscle fiber distribution influences serum high-density lipoprotein cholesterol level. **Atherosclerosis**. 1996 Feb;120(1-2):1-5.

TSAROUHAS K, TSITSIMPIKOU C, HALIASSOS A, GEORGOULIAS P, KOUTSIORAS I, KOURETAS D, et al. Study of insulin resistance, TNF- α , total antioxidant capacity and lipid profile in patients with chronic heart failure under exercise. **In Vivo**. 2011; 25(6):1031-7.

VAISBERG M, BACHI ALL, LATRILHA C, DIOGUARDI GS, BYDŁOWSKI SP, MARANHÃO RC. Lipid Transfer to HDL is Higher in Marathon Runners than in Sedentary Subjects, but is Acutely Inhibited During the Run. **Lipids** 2012; 47:679–686

VELAVAN P, LOH PH, CLARK A, CLELAND JGF. The Cholesterol Paradox in Heart Failure. **Le Jacq**. 2007;13:336–341

VINAGRE CG, FICKER ES, FINAZZO C, ALVES MJ, DE ANGELIS K, NEGRÃO CE, MARANHÃO RC et al. Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. **J Apply Physiol**. 2007; 103(4): 1166-71.

XAVIER, HT. Manual de dislipidemia e cardiometabolismo. **BBS Editora**. São Paulo, 2004.

YU HH, GINSBURG GS, O'TOOLE ML, OTVOS JD, DOUGLAS PS, RIFAI N. Acute changes in serum lipids and lipoprotein subclasses in triathletes as assessed by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. 1999;19(8):1945-9.

WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. Geneva: WHO, 2003.

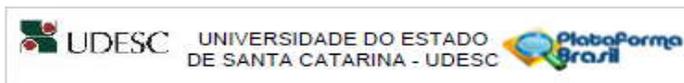
WHO. World Health Statistics 2008. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**. Geneva:WHO, 2008.

WILLIAMS, J.; CHAIR, C.; BRISTOW, M.R.; FOWLER, M.B.; FRANCIS, G.S.; GARSON, A. Guidelines for the evaluation and

management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. **Circulation**, v. 92, p. 2764-2784, 1995.

WILLIAMS PT, KRAUSS RM, VRANIZAN KM, ALBERS JJ, WOOD DP. Effects of weight-loss by exercise and by diet on apolipoproteins A-I and A-II and the particle- size distribution of high-density lipoproteins in men. **Metabolism** 1992; 41:441-9

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO DO EXERCÍCIO FÍSICO NOS MEDIADORES INFLAMATORIOS E TRANSFERÊNCIA DE LÍPIDES PARA HDL EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pesquisador: Tales de Carvalho

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 15560613.1.0000.0118

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SC UDESC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 260.364

Data da Relatoria: 30/04/2013

Apresentação do Projeto:

Este estudo irá analisar a prática de exercícios físicos para a melhora dos marcadores de risco lipídico, alterações estruturais e funcionais das lipoproteínas e os efeitos do exercício sobre a transferência de lipídeos para HDL, uma importante etapa do metabolismo da HDL, e sua relação com o perfil inflamatório em pacientes com insuficiência Cardíaca (IC). Estudo tipo ensaio clínico, com duração de 90 dias, no núcleo de cardiologia e medicina do esporte - NCME / UDESC em parceria com o laboratório de lipídeos, antioxidante e aterosclerose da UFSC e o Instituto do Coração - INCOR/USP. Os sujeitos do estudo serão 40 indivíduos sedentários: 20 portadores de insuficiência cardíaca que farão atividade física e 20 portadores de insuficiência cardíaca para o grupo controle. Será realizada avaliação clínica e antropométrica, avaliação bioquímica, perfil lipídico, mediadores inflamatórios, função cardíaca e teste de esforço pulmonar.

Objetivo da Pesquisa:

Primário: Analisar a influência de um programa de exercício físico, sem dieta específica sobre perfil lipídico, características funcionais do HDL e perfil inflamatório em pacientes com insuficiência cardíaca. a pesquisa possui mais quatro objetivos secundários.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são considerados altos (descrito apenas no TCLE), devido a arritmias, dispnéia, cansaço físico extenuante, vertigem, dor e fadiga muscular dentre outros desconfortos que podem ocorrer.

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007	CEP: 88.035-001
Bairro: Itacorubi	
UF: SC	Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3321-8195	Fax: (48)3321-8195
	E-mail: cep@reitoria@udesc.br



Também será realizada coleta de sangue por profissional da área de farmácia/bioquímica em Laboratório da UFSC.

Os benefícios estão relacionados diretamente ao exercício físico, oferecendo a oportunidade destes indivíduos de obterem um estilo de vida mais saudável e diminuir o risco de desenvolverem novos eventos cardiovasculares.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem considerações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou folha de rosto, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Declaração de concordância das instituições envolvidas, projeto de pesquisa anexado pelo pesquisador.

Recomendações:

Incluir no Projeto de Pesquisa que os riscos são altos conforme consta no TCLE, pois há somente a descrição dos riscos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Processo apto à aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado aprova o parecer da relatoria, Processo aprovado.

FLORIANÓPOLIS, 30 de Abril de 2013

Assinador por:
Luciana Dornbusch Lopes
 (Coordenador)

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007
 Bairro: Itacorubi CEP: 88.035-001
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3321-8195 Fax: (48)3321-8195 E-mail: cep@relatoria@udesc.br