

UNIVERSIDADE DA REGIÃO DE JOINVILLE – UNIVILLE
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO - PRPPG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE
MESTRADO EM SAÚDE E MEIO AMBIENTE

**EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E METABÓLICA SOBRE
A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR, PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ESTADO
REDOX DE PACIENTES APÓS SÍNDROME CORONARIANA AGUDA**

MARCELO SARAIVA ARAUJO

ORIENTADORA: PROF^a DR^a DANIELA DELWING DE LIMA
COORIENTADORA: PROF^a DR^a CARLA WERLANG COELHO

JOINVILLE – SC

2020

MARCELO SARAIVA ARAUJO

EFEITOS DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E METABÓLICA SOBRE
A FUNÇÃO CARDIOVASCULAR, PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E ESTADO
REDOX DE PACIENTES APÓS SÍNDROME CORONARIANA AGUDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Meio Ambiente, Mestrado em Saúde e Meio Ambiente, da Universidade da Região de Joinville-UNIVILLE, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, sob orientação da professora Dr^a. Daniela Delwing de Lima e Coorientadora Professora Dr^a. Carla Werlang Coelho

JOINVILLE – SC

2020

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

Araujo, Marcelo Saraiva

A663e Efeitos da reabilitação cardiovascular e metabólica sobre a função cardiovascular, parâmetros bioquímicos e estado redox de pacientes após síndrome coronariana aguda/ Marcelo Saraiva Araujo; orientadora Dra. Daniela Delwing de Lima; coorientadora Carla Werlang Coelho. – Joinville: UNIVILLE, 2020.

104 p.: il. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente – Universidade da Região de Joinville)

1. Coronariopatias. 2. Coração – Doenças – Pacientes - Reabilitação. 3. Infarto do miocárdio. 4. Stress oxidativo. I. Lima, Daniela Delwing de (orient.). II. Coelho, Carla Werlang (coorient.). III. Título.

CDD 616.12

Elaborada por Ana Paula Blaskovski Kuchnir – CRB-14/1401

Termo de Aprovação

“Efeitos da Reabilitação Cardiovascular e Metabólica sobre o Sistema Cardiovascular e o Estado Redox de Pacientes após sofrerem Síndrome Coronariana Aguda”

por

Marcelo Saraiva Araújo

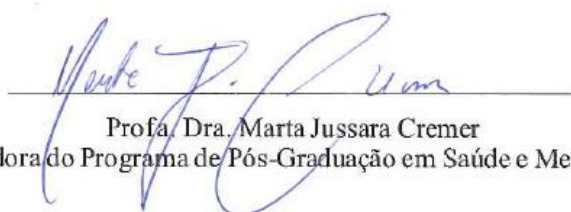
Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.



Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima
Orientadora (UNIVILLE)



Profa. Dra. Carla Werlang Coelho
Coorientadora (UNIVILLE)




Profa. Dra. Marta Jussara Cremer
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente


Banca Examinadora:



Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima
Orientadora (UNIVILLE)



Profa. Dra. Carla Werlang Coelho
Coorientadora (UNIVILLE)



Prof. Dr. Tales de Carvalho
(UDESC)



Profa. Dra. Silmara Salette de Barros Silva Mastroeni
(UNIVILLE)

Joinville, 30 de abril de 2020

*Dedico esse trabalho à minha família,
minha esposa Manuela, meus filhos Clara
e Gabriel, meus pais e minhas
orientadoras pelo apoio e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer as minhas orientadoras, professora Daniela Delwing de Lima e a professora Carla Werlang Coelho pelo apoio, direção e paciência não somente na tarefa de auxiliar na construção do conhecimento científico, mas também no esforço e trabalho de criação e organização do ambulatório de reabilitação cardiovascular do Hospital Regional Hans Dieter Schmitd. Agradecimento especial a toda a equipe do ambulatório de reabilitação do Hospital Regional Hans Dieter Schmitd, a enfermeira Rita de Cássia Santos Figueiredo, a fisioterapeuta Maria Cristina Schneider Bittencourt e aos técnicos de enfermagem Daniela Serafim Zomer Mendes, Dieter Hipólito Tarnowski e Solange Maria Wildner, pelo companheirismo e apoio no trabalho cotidiano. Esta equipe tornou esse trabalho possível. À equipe do projeto de extensão em Reabilitação Cardiometabólica da Univille, sobre a coordenação da professora Carla Werlang Coelho, fundamental para termos o seguimento na fase 3 dos pacientes incluídos no estudo. Ao laboratório Ganhem, pelo apoio no preparo das amostras dos pacientes para o envio até o laboratório da Univille. Agradeço também a minha família, minha esposa Manuela Barbosa da S. S. Araujo, pelo tempo dedicado aos nossos filhos, Clara e Gabriel, enquanto eu estive ausente. E aos meus pais, Roque Jose de Araujo e Edna Saraiva Araujo, que sempre apoiaram e incentivaram o investimento nos estudos e conhecimento. Agradeço aos pacientes participantes do estudo, que foram ao mesmo tempo os primeiros atendidos no Ambulatório de Reabilitação Cardiovascular no Hospital Regional Hans Dieter Schmitd. E aos colegas da turma MSMA XVII, por ajudar a suavizar o período de aulas, além de todos os funcionários e professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da Univille.

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares são um importante problema de saúde pública e, ao longo do tempo, os estudos têm convergido em demonstrar o benefício da reabilitação cardiovascular na prevenção secundária de evento coronariano. O estresse oxidativo participa na fisiopatologia inicial da doença arterial aterosclerótica, e o exercício físico foi demonstrado como fator de intensificação da proteção antioxidante. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o estado redox, o perfil bioquímico e físico de pacientes após sofrerem síndrome coronariana aguda e participarem de um programa de reabilitação cardiovascular. **Materiais e Métodos:** Foram acompanhados 49 pacientes atendidos no Hospital Regional Hans Dieter Schmitz (HRHDS), após a alta hospitalar por internação após sofrerem síndrome coronária aguda (SCA). Considerando a fase 1 da RCV como aquela realizada durante a internação, a análise ocorreu nos pacientes que frequentaram o Ambulatório de Reabilitação Cardiovascular (RCV) do HRHDS (fase 2), e depois encaminhados ao Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica da Universidade da Região de Joinville/Univille (fase 3). Foram analisados dados do estresse oxidativo, aptidão cardiorrespiratória e parâmetros bioquímicos em três momentos distintos da reabilitação cardiovascular: momento pré-participação (T1), momento após a participação na fase 2 (T2) e momento após a participação na fase 3 (T3). **Resultados:** Apesar do aumento dos marcadores de estresse oxidativo entre T1 e T2 (proteínas carboniladas e ácido tiobarbitúrico, esta alteração não se sustentou ao se analisar T1 com T3, e o conteúdo de sulfidrilas manteve-se aumentado. Por outro lado, houve aumento na atividade das enzimas de defesa antioxidante ao se comparar os níveis basais pré-reabilitação cardiovascular (T1) com o final do acompanhamento (T3). Foi observada alteração significativa também em relação ao LDL-colesterol e HDL colesterol. Houve aumento significativo do número de equivalente metabólico (MET) após as fases acompanhadas da reabilitação cardiovascular. **Conclusão:** A reabilitação cardiovascular foi capaz de melhorar o estado redox dos pacientes, a aptidão cardiorrespiratória e a composição das partículas de colesterol.

Palavras Chave: Doença da Artéria Coronariana, Infarto do Miocárdio, Medicina Física e Reabilitação, Terapia por Exercício, Estresse Oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases are an great public health problem and, over time, studies have converged to demonstrate the benefit from cardiovascular rehabilitation (CVR) in the prevention of secondary coronary event. Oxidative stress takes part in the initial physiopathology of atherosclerotic arterial diseases, and it has been proven that physical exercises is a factor that intensifies the antioxidant protection. **Objective:** The purpose of this study was to assess the redox status, and the biochemical and physical profile of patients after the development of acute coronary syndrome and participating in a cardiovascular rehabilitation program. **Materials and Methods:** Forty-nine patients attended at the Hospital Regional Hans Dieter Schmitd (HRHDS) were followed up after discharge from hospital after suffering acute coronary syndrome (ACS). Considerering phase 1 of the CVR as the performed during hospitalization, the analysis occurred in patients who attented the Cardiovascular Rehabilitation Ambulatory oh HRHDS (phase 2), and then transferred to the Cardiovascular and Metabolic Rehabilitation Program of the University of the Region of Joinville/Univille (phase 3). Oxidative stress, cardiorespiratory fitness, and biochemical parameter data were evaluated in three different moments of the cardiovascular rehabilitation: preparticipation moment (T1), moment after participation in phase 2 (T2), and moment after participation in phase 3 (T3). **Results:** Despite the increase of oxidative stress markers between T1 and T2 (carbonylated proteins and thiobarbituric acid), this change was not sustained when T1 was compared to T3, and the sulfhydryl content remained increased. On the other hand, there was increase in the activity of antioxidant defense enzymes when the cardiovascular prerehabilitation base levels (T1) were compared to monitoring (T3). Significant change was also seen in LDL and HDL cholesterol. There was significant increase of number of metabolic equivalent (MET) after the cardiovascular rehabilitation's monitoring phases. **Conclusion:** In summary cardiovascular rehabilitation improved the patients' redox status, cardiorespiratory fitness, and cholesterol particle composition.

Keywords: Coronary Heart Disease, Myocardial Infarction, Physical Medicine and Rehabilitation, Exercise Therapy, Oxidative Stress.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formação mitocondrial de ERO	28
Figura 2: Sistema antioxidante enzimático	35
Figura 3: Estresse oxidativo e aterosclerose.....	39
Figura 4: Desenho do estudo	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAT: catalase

DNA: ácido desoxirribonucleico

e⁻: elétron

ERN: espécies reativas de nitrogênio

ERO: espécies reativas de oxigênio

EO: estresse oxidativo

GR: glutionaredutase

GSH: glutiona

GSH-Px: glutionaperoxidase

GSSG: glutiona oxidada

HDL-colesterol: colesterol de alta densidade

H₂O₂: peróxido de hidrogênio

HRHDS: Hospital Regional Hans Dieter Schmitd

IAM: infarto agudo do miocárdio

LDL-colesterol: colesterol de baixa densidade

LOX-1: receptor *lecitina like*

NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida

MDA: malondialdeído

MET: equivalente metabólico

O₂: oxigênio

¹O₂: oxigênio Singlet

·O₂⁻: ânion Superóxido

O₂^{-·}: radical Superóxido

·OH: radical hidroxil

OMS: organização mundial de saúde

ONOO⁻: peroxinitrito

RCV: reabilitação cardiovascular

RNA: ácido ribonucleico

ROO': radical peroxil

SCA: síndrome coronariana aguda

SOD: superóxido dismutase

TBA-RS: substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

VO₂máx: consumo máximo de oxigênio

SUMÁRIO

RESUMO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 DOENÇA ATEROSCLERÓTICA CORONARIANA E SÍNDROME CORONARIANA AGUDA	18
3.2 EXERCÍCIOS FÍSICOS E OS EFEITOS MODULADORES SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR	19
3.3 REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E METABÓLICA.....	22
3.4 ERGOMETRIA E O SISTEMA CARDIOVASCULAR	25
3.5 RADICAIS LIVRES.....	26
3.6 PRINCIPAIS ESPÉCIES REATIVAS	28
3.6.1 RADICAL SUPERÓXIDO	28
3.6.2 RADICAL HIDROPEROXILA	29
3.6.3 PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO	29
3.6.4 RADICAL HIDROXILA.....	29
3.6.5 OXIGÊNIO SINGLET	29

3.7 ESTRESSE OXIDATIVO.....	30
3.7.1 DANO AOS ÁCIDOS NUCLEICOS.....	30
3.7.2 DANO AOS LIPÍDIOS	31
3.7.3 DANO PROTEICO	31
3.8 SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE.....	32
3.8.1 SISTEMA ENZIMÁTICO.....	33
3.8.2 SISTEMA NÃO ENZIMÁTICO.....	35
3.9 ESTRESSE OXIDATIVO E ATROSCLEROSE.....	37
4 METODOLOGIA	39
4.1 PARTICIPANTES DO ESTUDO.....	42
4.2 PREPARO DAS AMOSTRAS	43
4.2.1 PREPARAÇÃO DOS ERITRÓCITOS E DO PLASMA	43
4.2.2 PREPARAÇÃO DO SORO.....	44
4.3 ESTUDOS BIOQUÍMICOS.....	44
4.3.1 DOSAGEM DE GLICOSE, COLESTEROL TOTAL, COLESTEROL LDL, COLESTEROL HDL E TRIGICERÍDEOS PLASMÁTICOS.....	44
4.4 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO.....	44
4.4.1 CATALASE.....	44
4.4.2 SUPERÓXIDO DISMUTASE.....	45
4.4.3 GLUTADIONA PEROXIDASE.....	45
4.4.4 CONTEUDO TOTAL DAS SULFIDRILAS	45
4.4.5 SUBSTÂNCIAS REATIVAS AO ÁCIDO TIOBARBITÚRICO.....	46

4.4.6 CONTEUDO DE PROTEINAS CARBONILADAS	46
4.4.7 DOSAGEM DAS PROTEINAS	47
4.5 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DO SISTEMA CARDIOVASCULAR ...	47
4.5.1 TESTE ERGOMÉTRICO	47
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
5 INTERDISCIPLINARIEDADE	49
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
6.1 ARTIGO.....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO.....	74
7 CONCLUSÃO.....	82
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO.....	83
ANEXOS.....	98

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares se tornaram a causa mais importante de morte em todo o mundo. Na União Europeia, no ano de 2010, foram responsáveis por 36% das mortes (ABREU et al. 2016). Em 2016 no Brasil, segundo o DataSus, de 1.309.774 óbitos, 362.091 (27,6%) tiveram como causa as doenças do aparelho circulatório.

A aterosclerose coronariana é um processo crônico e insidioso, que possui caráter inflamatório em sua fisiopatologia e leva ao remodelamento das artérias coronárias (DEAN et al. 2016). Fatores de risco clássicos são descritos como contribuintes, especialmente a hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, estresse, hipercolesterolemia e sedentarismo. A falta de atividade física predispõe à obesidade e diabetes mellitus, que são associadas à hipertrigliceridemia e ao processo inflamatório (DEAN et al. 2016).

Desde o século XIX já se sabia da mortalidade importante relacionada à doença miocárdica isquêmica. No início do século XX houve avanço quanto ao diagnóstico da fase aguda – o infarto agudo do miocárdio (IAM) – principalmente com a descrição clínica realizada por Obrastov e Strazhesko (1910) e Herrick (1912), além do advento da eletrocardiografia (BRAUNWALD 1998). Nesta época, o tratamento se consistia basicamente no repouso absoluto, o qual se manteve em uso amplo até a década de 1950. Porém, desde os anos 1930/40 já havia se estabelecido o debate sobre quando os pacientes poderiam sair do leito, sentar em cadeira, caminhar e até retomar as atividades habituais. Na segunda metade do século XX houve a primeira medida que conseguiu reduzir de forma consistente a mortalidade do IAM (de 15 a 30%) - o desenvolvimento das unidades coronarianas. Posteriormente, a terapia de reperfusão, com uso da arteriografia ou de fármacos trombolíticos, e o estabelecimento de fármacos como antiagregantes plaquetários e betabloqueadores, foi possível enorme avanço no tratamento da fase aguda (BRAUNWALD 1998).

Considerando o alto risco de recorrência do IAM, as medidas de prevenção secundária se tornaram objeto de estudo para seguimento após a alta hospitalar.

Tanto o exercício formal quanto a prática da atividade física estão associados a uma importante redução da mortalidade em indivíduos saudáveis e doentes (BANERJEA et al. 1964)(COELHO-RAVAGNANI et al. 2013)(ROGER 1998)(KODAMA et al. 2009). Roger et al. (1988), demonstraram em uma coorte que o incremento em 1 equivalente metabólico (MET – 3,5 ml/kg/min) na aptidão cardiorrespiratória está associada a uma redução de 20% a 25% na mortalidade cardiovascular (ROGER 1998).

Da mesma forma, o incremento de 1 MET na estimativa energética está associada à redução em 15% no risco de doença cardiovascular ou coronariana. Por outro lado, pacientes que apresentaram menos de 7,9 MET estão sujeitos a maior risco de mortalidade geral e por doença cardiovascular (KODAMA et al. 2009). Recentemente uma grande coorte com 4137 pacientes publicada por Imboden et al. (2018) demonstrou que o incremento de cada 1 MET foi associada a redução de 11,6% na mortalidade por todas as causas, de 16,1% na mortalidade por doença cardiovascular e de 14% na mortalidade por câncer (IMBODEN et al. 2018).

Os primeiros programas de reabilitação cardiovascular (RCV) baseados no exercício físico surgiram após a Segunda Guerra Mundial e tinham como objetivo promover recuperação física e psíquica após o paciente sofrer um infarto agudo do miocárdio (IAM). Segundo a Organização mundial de saúde (OMS), reabilitação cardiovascular é “o conjunto de atividades necessárias para assegurar às pessoas com doenças cardiovasculares condição física, mental e social ótima, que lhes permita ocupar pelos seus próprios meios um lugar tão normal quanto seja possível na sociedade” (BANERJEA et al. 1964). A diretriz Sul-americana de prevenção e reabilitação cardiovascular lista a mudança no estilo de vida com ênfase na atividade física programada, considerada um dos pilares da reabilitação cardiovascular (HERDY et al. 2014).

No Brasil, o primeiro serviço de reabilitação cardiovascular foi instalado em 1968, no Instituto Estadual de Cardiologia Aloysio de Castro, na cidade do Rio de Janeiro (ABREU et al. 2016).

Duas meta-análises recentes demonstraram que a reabilitação cardiovascular associou-se à redução da mortalidade global e cardiovascular em cerca de 25% em pacientes vítimas de IAM quando comparados a doentes que receberam somente os cuidados habituais (O'CONNOR et al. 1989). Este efeito sobre a mortalidade também foi observado em pacientes submetidos a diferentes técnicas de revascularização miocárdica (DE VRIES et al. 2015a).

Tendo em vista o caráter inflamatório da aterosclerose coronariana, tem sido considerado que a disfunção e ativação endotelial iniciam a formação da lesão aterosclerótica (VICTOR et al. 2009). Neste sentido, quase todos os fatores de risco cardiovasculares estão associados ao estresse oxidativo (KATTOOR et al. 2017).

Radicais livres são moléculas instáveis, que possuem elétrons não pareados, compostas por espécies reativas de oxigênio (ERO) e por espécies reativas de nitrogênio (ERN). Desde a década de 1950, quando a presença dessas partículas foi descoberta em tecidos biológicos, foram relacionadas à fisiopatologia de doenças (LUSHCHAK 2012). Presentes como produtos no metabolismo celular normal, o estresse oxidativo resulta do desequilíbrio entre a produção, que pode estar estimulada, e os mecanismos antioxidantes. As ERO e ERN podem reagir com moléculas como lipídeos, proteínas e ácido desoxirribonucleico (DNA), comprometendo suas funções celulares normais (LUSHCHAK 2012).

A doença arterial aterosclerótica é considerada como de etiologia multifatorial, e embora o tratamento com antioxidantes tenha mostrado resultados conflitantes, a produção aumentada de ERO na mitocôndria, o acúmulo de dano no DNA mitocondrial e a disfunção progressiva na cadeia respiratória estão associados com aterosclerose em humanos (VICTOR et al. 2009).

Por outro lado, a tolerância ao exercício está correlacionada com o perfil redox e a reabilitação cardiovascular é capaz de melhorar a aptidão cardiorrespiratória, de reduzir o estresse oxidativo e aumentar a capacidade antioxidante em uma população de pacientes portadores de cardiopatias (FUKUDA et al. 2013).

O presente estudo acompanhou a implantação do programa de reabilitação cardiovascular em um hospital público de referência cardiológica para a população da região norte do estado de Santa Catarina. Avaliou a hipótese de que a introdução de exercícios físicos coordenados, na fase ambulatorial após a ocorrência de evento coronariano agudo, seria capaz de melhorar parâmetros físicos e bioquímicos dos pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da reabilitação cardiovascular e metabólica sobre a função cardiovascular, parâmetros bioquímicos e o estado redox de pacientes após internação por síndrome coronariana aguda.

2.2 Objetivos Específicos

- 1) Avaliar biomarcadores de estresse oxidativo antes e após os pacientes participarem do programa de reabilitação cardiovascular;
- 2) Avaliar o perfil lipídico e a glicemia antes e após os pacientes participarem do programa de reabilitação cardiovascular;
- 3) Avaliar a capacidade funcional e cardiorrespiratória antes e após os pacientes participarem do programa de reabilitação cardiovascular;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Doença aterosclerótica coronariana e síndrome coronariana aguda

O processo de formação da placa aterosclerótica se inicia com a disfunção do endotélio vascular em resposta a algum fator de agressão, o que leva ao aumento da permeabilidade endotelial (FALUDI, et al., 2017). Dessa forma, partículas de colesterol de baixa densidade (LDL-colesterol) atingem a camada íntima das artérias e são aprisionadas na parede vascular, ficando expostas à oxidação, tornando-as imunogênicas e propagando a cascata inflamatória que vai levar a formação da placa de ateroma (FALUDI, et al., 2017).

As manifestações clínicas variam do paciente assintomático, a angina estável e as síndromes coronarianas agudas (SCA), que compreendem a angina instável, o infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST e o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (BONOW et al. 2013).

Componentes genéticos e ambientais se inter-relacionam para o desenvolvimento e progressão da lesão coronariana. Pelo menos 55 *loci* gênicos tem sido correlacionados a com aterosclerose coronariana, com mais de 1.319 variantes genéticas já identificadas (DEAN et al. 2016; ROBERTS e STEWART 2012). Os marcadores genéticos identificados podem ser agrupados em quatro grupos biológicos: metabolismo das lipoproteínas, disfunção endotelial, inflamação arterial e trombose (SASIDHAR et al. 2014). A interação entre as variantes presentes no indivíduo, por soma ou por sinergismo, provavelmente se relacionam para aumentar o risco genético de aterosclerose coronariana (ROBERTS e STEWART 2012).

A aterosclerose possui vários fatores de risco (entre eles hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, sedentarismo, história familiar), sendo caracterizada como uma doença crônica, e, quando a placa de ateroma se instala, esta pode se encontrar estável ou instável (BONOW et al. 2013).

A placa estável é caracterizada por pouco processo inflamatório ativo, grande quantidade de colágeno e uma espessa capa fibrosa (DEAN et al.

2016). A placa instável é caracterizada por grande quantidade de macrófagos, que denota importante processo inflamatório, menor quantidade de colágeno e capa fibrosa mais fina, com um grande lago lipídico (DEAN et al. 2016).

A placa estável pode se instabilizar por algum motivo, bem como a placa instável pode evoluir para estabilização. A ruptura de uma placa com a consequente formação de trombo leva a angina instável ou infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST (quando não há oclusão total do vaso) ou ao infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (quando há oclusão total da luz do vaso) (DEAN et al. 2016).

Quando se analisa as causas de óbitos no Brasil segundo o Ministério da Saúde (2015), as mortes por doenças isquêmicas compreendem 10,6% do total para pessoas com idade entre 40 e 59 e 11,2% para pessoas com mais de 60 anos. Nestas duas faixas etárias, trata-se da principal causa de óbito (Ministério da Saúde 2018).

3.2 Exercícios Físicos e os Efeitos Moduladores sobre o Sistema Cardiovascular

Paffenbarger (1988) foi pioneiro em demonstrar que uma maior participação em atividade física regular pode, em parte, neutralizar o efeito de alguns fatores de risco, como tabagismo, hipertensão arterial, história familiar de doença coronariana aterosclerótica e obesidade (BENETTI 2000).

Em 1986, Paffenbarger verificou que a mortalidade de homens ex-alunos da universidade de Havard era 23% menor entre aqueles que praticavam atividade física moderadamente vigorosa. Os homens mais ativos dispendiam 3.500 kcal por semana, e tinham metade do risco de morte daqueles que dispendiam menos de 500 kcal por semana (BLEICH, H.L., e VERRIER, 1986).

Após vários estudos demonstrarem redução da carga aterosclerótica com a redução do LDL-colesterol e do colesterol total, a correlação com melhora dos desfechos cardiovasculares não foi clara. Esses estudos utilizaram principalmente mudanças dietéticas ou resinas intestinais como terapia (BENETTI 2000).

Os primeiros estudos que relacionaram significativa redução de eventos clínicos associados à regressão da aterosclerose foram àqueles derivados do estudo POSCH (*Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias*). Os pacientes foram selecionados após infarto agudo do miocárdio e a intervenção realizada foi tratamento de lipídeos através de derivação ileal parcial. A despeito da agressividade do tratamento, houve redução significativa desfecho combinado morte cardiovascular ou infarto agudo do miocárdio não fatal (BUCHWALD et al. 2001).

Posteriormente, a tendência de redução dos desfechos clínicos associados a redução do LDL-colesterol se confirmou com o advento das estatinas, inicialmente com a lovastatina (GARY 1990)(KANE et al. 1990).

Neste contexto, o exercício físico foi relacionado com a redução do colesterol total, aumento do HDL-colesterol, reduzindo a relação colesterol total/HDL-colesterol, além de reduzir o LDL-colesterol e os triglicerídeos (NIEBAUER et al. 1996).

Em estudo realizado por Lapman em 1985, o exercício físico foi importante não somente para manutenção do peso corporal, mas também se relacionou com melhora na sensibilidade à insulina, redução dos triglicerídeos séricos e do colesterol total (LAMPMAN et al. 1995).

Para avaliar o impacto do exercício físico na doença coronariana, Schuler realizou um estudo em 1992 submetendo pacientes com angina pectoris e lesões coronarianas documentadas em cineangiocoronariografia a um programa de exercício físico com sessões de treinamento em grupo de 2 horas por semana, além de vinte minutos de prática diária de exercícios domiciliares. Após doze meses de acompanhamento, os pacientes participantes da intervenção obtiveram redução de 5% no peso corporal, 10% no colesterol total e 24% nos níveis de triglicerídeos, além de melhora na capacidade física de 23%. Da mesma forma, houve melhora da perfusão miocárdica avaliada por cintiografia miocárdica não limitada aos pacientes que obtiveram regressão da aterosclerose, abrindo a possibilidade de outros mecanismos envolvidos à melhora com a atividade física, como o desenvolvimento de circulação colateral (SCHULER et al. 1992).

Recentemente, um estudo de coorte realizado na Holanda com pacientes após síndrome coronariana aguda mostrou que a reabilitação cardiovascular fundamentada no exercício físico foi associada à significativa redução na mortalidade após quatro anos de acompanhamento (DE VRIES et al. 2015b).

Neste sentido, a recente diretriz sobre doença aterosclerótica coronariana crônica, publicada pela sociedade europeia de cardiologia em 2019, considera a reabilitação cardiovascular com ênfase no exercício físico com o grau máximo de recomendação (KNUUTI et al. 2019).

A influência do exercício físico nas lipoproteínas séricas foi avaliada no estudo STRRIDE em 2002. Ao submeter pacientes com sobrepeso ou obesidade leve e com dislipidemia a um programa de exercício físico aeróbico por 6 meses, Kraus et al (2012) encontrou um claro benefício nos níveis de HDL-colesterol no grupo de pacientes com maior intensidade de esforço e também um benefício significativo nos níveis de triglicerídeos em todos os níveis de esforço. Apesar de não ter sido encontrado benefício nos níveis de LDL-colesterol, o exercício mais intenso altera a relação dos subtipos de LDL-colesterol, reduzindo a proporção de partículas pequenas e aumentando as de tamanho moderado (WILLIAM E. KRAUS et al. 2002).

Embora a alteração nos níveis séricos de LDL-colesterol seja apenas marginal, evidências apontam que o exercício físico é capaz de reduzir a proporção dessas partículas que se encontram em estado oxidado (VINAGRE et al. 2007) bem como aumenta a resistência do LDL-colesterol à oxidação, possivelmente devido a melhora do sistema endógeno de defesa antioxidante (ELOSUA et al. 2003).

Uma metanálise de 2006 envolvendo 19 estudos encontrou aumento estatisticamente significativo no HDL-colesterol após oito semanas de exercícios físicos aeróbicos, independentemente das alterações no peso (KELLEY e KELLEY 2006). Outra metanálise em 2007 avaliou 35 estudos que no total incluíram 1404 indivíduos e mostrou que o exercício físico se correlaciona com melhora do HDL-colesterol, sendo que esta resposta é dependente da intensidade do exercício, sugerindo melhora com esforço maior que 900 quilocalorias por semana (KODAMA et al. 2007).

3.3 Reabilitação Cardiovascular e Metabólica

Os programas de reabilitação foram introduzidos na cardiologia após a Segunda Guerra Mundial (ABREU et al. 2016). Ainda em 1964, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu reabilitação cardiovascular como “o conjunto de atividades necessárias para assegurar às pessoas com doenças cardiovasculares condição física, mental e social ótima, que lhes permita ocupar pelos seus próprios meios um lugar tão normal quanto seja possível na sociedade” (BANERJEA et al. 1964).

Estudos antigos já correlacionavam a aptidão cardiorespiratória com o risco cardiovascular. Roger e Cols (1988) mostraram redução de 25% na taxa de eventos cardiovasculares para cada incremento de um equivalente metabólico(MET) na capacidade funcional (ROGER 1998).

Outro estudo, realizado por MYRES, PRAKASH, et al, em 2002, avaliou homens que já possuíam diagnóstico de doença cardiovascular e homens sem diagnósticos conhecidos previamente, e encontrou incremento de 12% na sobrevida em todos os grupos para cada um MET de incremento na capacidade física, benefício que se manteve mesmo quando analisados os grupos em separado (JONATHAN MYERS , P H .D., MANISH PRAKASH, et al, 2002). Neste mesmo estudo, o risco de morte dos pacientes que possuíam menos de cinco MET de aptidão cardiorespiratória foi aproximadamente o dobro do risco daqueles que possuíam mais de oito MET(JONATHAN MYERS , P H .D., MANISH PRAKASH, et al, 2002).

Em 2011, uma metanálise mostrou que a reabilitação cardiovascular baseada em exercício físico foi capaz de reduzir em 26% a mortalidade por todas as causas, em 36% a mortalidade cardiovascular e em 47% o risco de reinfarto (LAWLER, FILION, e EISENBERG 2011).

Ainda em 2011, outra metanálise encontrou redução na mortalidade global e cardiovascular de 13% e redução na re-internação de 31% no acompanhamento de 12 meses (HERAN et al. 2011). Este último estudo não encontrou redução no risco de re-infarto ou necessidade de revascularização, e sugeriu novos estudos que incluíssem avaliação no impacto na qualidade de vida e também análise de custo efetividade.

Confirmando esses achados relacionados à reabilitação cardiovascular e metabólica, em 2016, outra metanálise mostrou redução significativa de 26% na mortalidade cardiovascular, embora a redução na mortalidade geral não tenha sido significativa. O risco de readmissão hospitalar foi reduzido em 18%, mas o mesmo não foi visto nos riscos de re-infarto e necessidade de revascularização cirúrgica ou percutânea (ANDERSON et al. 2016).

Uma coorte baseada em dois registros de casos de infarto agudo do miocárdio nos Estados Unidos, publicada em 2016, embora não tenha demonstrado diferença da qualidade de vida avaliada por questionários aplicados entre o grupo de pacientes que participou de um programa de reabilitação e que não participou, o acompanhamento de sete anos mostrou redução de 41% no *hazard ratio* de mortalidade por todas as causas.

Também em 2016, uma extensa metanálise mostrou que a reabilitação cardíaca com ênfase em exercícios físicos estava associada com redução da mortalidade em 22% nos pacientes com doença aterosclerótica coronariana (REES, MARTIN, e TAYLOR 2016).

Os estudos citados acima foram realizados em países de alta renda, entretanto, aproximadamente 70% das mortes por doenças cardiovasculares ocorrem em países de renda baixa ou média (LEAR et al. 2017). Em 2016, Lear et al analisaram o efeito da atividade física no risco de mortalidade cardiovascular em três países de alta renda (Canadá, Suécia e Emirados Árabes Unidos), sete países de renda média (Argentina, Brasil, Chile, Polônia, Turquia, Malásia e África do Sul), três países de renda média-baixa (China, Colômbia e Iran) e quatro países de renda baixa (Bangladesh, Índia, Paquistão e Zimbábue). Após acompanhamento de 6,9 anos, pacientes classificados como fisicamente ativos (mais de 600 met/minuto/semana ou mais de 150 minutos por semana de atividade física), apresentaram redução de 28% no risco de mortalidade geral e 20% no risco de mortalidade cardiovascular (LEAR et al. 2017).

Neste estudo, foram incluídas todas as formas de atividade física, recreacionais e as não recreacionais, como transporte e ocupacional. Outro dado interessante é que o efeito da atividade física foi dose dependente, com benefício maior entre os pacientes mais ativos.

As diretrizes das sociedades de cardiologia utilizam um sistema de hierarquização das intervenções propostas conforme a classe de recomendação e a qualidade das evidências científicas disponíveis. Dessa forma, recomendação de classe I condiz para intervenções nas quais há evidências conclusivas, ou, na sua falta, consenso geral de que o procedimento é seguro e útil/eficaz. Intervenções de classe II possuem evidências ou opiniões conflitantes sobre utilidade e segurança, com as classificadas como IIa possuindo peso ou evidência/opinião a favor da intervenção. Por outro lado, as intervenções IIb possuem peso ou evidência de segurança/utilidade menos estabelecidas, não havendo predomínio de opiniões a favor. Por fim, intervenções de classe III são aquelas nas quais há evidências ou consenso de que não há utilidade/eficácia, e em alguns casos podem até mesmo ser prejudiciais.

Quanto a classificação das evidências, há três níveis de categorização. Nível A se destina aquelas evidências cujos dados foram retirados de múltiplos estudos randomizados de bom porte, concordantes e/ou metanálises consistentes de estudos clínicos randomizados. Nível B possui dados obtidos a partir de um único estudo randomizado ou de estudos não randomizados (observacionais), ou então obtidos de metanálises menos consistentes. Nível C se destina aquelas evidências obtidas a partir de opiniões consensuais de especialistas.

A V diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST considera a indicação de reabilitação pós-hospitalar como classe I e nível de evidência A (PIEGAS et al., 2015), embora a diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre angina instável e infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST relate a indicação da reabilitação cardíaca como nível de evidência C (NICOLAU JC, TIMERMAN A, MARINETO JA, PIEGAS LS, BARBOSA CJDG, FRANCI A et al. 2014).

Mais recentes, as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia consideram a reabilitação cardíaca como classe de indicação I e nível de evidência A para pacientes após sofrerem síndrome coronariana com supradesnivelamento do segmento ST (GERMANY et al. 2018) e como classe

de indicação IIa e nível de evidência A para pacientes após síndrome coronariana aguda sem supradesnivelamento do segmento ST (Task et al. 2016).

A Diretriz Sul-Americana de prevenção e reabilitação cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia divide o programa de reabilitação cardiovascular em quatro fases (HERDY et al. 2014):

- Fase 1: Iniciada ainda na internação hospitalar, após a estabilização da doença. Consiste no início da mobilização precoce e esclarecimento ao paciente sobre a doença e os fatores de risco.

- Fase 2: Convalescença, após a alta hospitalar. Etapa de exercícios físicos com vigilância e atendimentos individualizados. Em muitos casos é o primeiro contato do paciente com atividade física. Tem duração variável, a depender de cada paciente, entretanto com média entre um a três meses.

- Fase 3: Inicia-se a prática de exercícios físicos com supervisão habitual, objetivando exercícios como parte da vida cotidiana do paciente.

- Fase 4: também conhecida como reabilitação sem supervisão. A prescrição do exercício é atualizada periodicamente, adaptando-se ao perfil e comorbidades do paciente.

3.4 Ergometria e o sistema cardiovascular

Ao submeter o indivíduo ao esforço físico programado, é possível avaliar variáveis como reserva coronariana, comportamentos cronotrópicos e dromotrópicos e capacidade cardiorrespiratória. Essa avaliação é feita através da monitorização clínica, eletrocardiográfica e hemodinâmica através do teste ergométrico (UCHIDA, NETO, e CHALELA 2013).

As principais indicações para o teste ergométrico são investigação de doença coronariana, avaliação prognóstica de coronariopatia, estratificação de risco após síndrome coronariana aguda, avaliação de arritmias cardíacas, avaliação de capacidade funcional, avaliação do comportamento da pressão arterial, avaliação da terapêutica e avaliação de marcapasso (UCHIDA, NETO, e CHALELA 2013).

A capacidade funcional depende da integração entre os sistemas cardiovasculares, pulmonar e músculo-esquelético, e expressa uma medida do trabalho realizado (UCHIDA, NETO, e CHALELA 2013).

A principal variável analisada para determinar essa capacidade funcional é o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx) (UCHIDA, NETO, AND CHALELA 2013). É calculada através do produto do débito cardíaco pela diferença arteriovenosa de oxigênio. O VO_2 máx pode ser expresso em mililitros, litros ou em número de MET. A avaliação do VO_2 máx pode ser direta (com analisador de gases) ou indireta (através de protocolos e suas equações) (UCHIDA, NETO, e CHALELA 2013).

O protocolo ergométrico mais utilizado mundialmente é o protocolo de Bruce, e apresenta aumentos progressivos da velocidade e inclinação de forma não linear. O incremento do esforço é feito em estágios de 3 minutos (MENEGHELO, COSTA, e AL 2010). No protocolo de Bruce, o VO_2 máx pode ser expressado em MET e calculado pelas seguintes equações: Homens: VO_2 máx = (2,9 x tempo em minutos) + 8,33 e Mulheres: VO_2 máx = (2,74 x tempo em minutos) + 8,03.

3.5 Radicais livres

Radicaís livres são partículas instáveis, que possuem meia vida relativamente curta e são caracterizados por terem um ou mais elétrons não pareados em sua última camada eletrônica, o que os tornam altamente reativos a outras moléculas como proteínas, carboidratos, lipídios e DNA (GEORGE et al. 2009)(LUSHCHAK 2012). São gerados por processos fisiológicos e atuam como mediadores para a transferência de elétrons em vários processos bioquímicos (BARRA et al. 2010).

A produção contínua dessas partículas é compensada por mecanismos de defesa antioxidante, entretanto, a produção excessiva e o desequilíbrio com os mecanismos compensatórios pode levar a danos oxidativos (BARRA et al. 2010).

Atualmente, o termo espécies reativas de oxigênio (ERO) é considerado mais adequado por incluir partículas que participam de reações de oxirredução, mas que não possuem elétrons desemparelhados na última camada, como peróxidos (LUSHCHAK 2012); (GEORGE et al., 2009). *In vivo*, as ERO compreendem o ânion superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxil ($\cdot\text{OH}$) e o peroxinitrito (ONOO^-) (KAYAMA et al. 2015).

Os mecanismos naturais de geração de ERO ocorrem nas mitocôndrias, nas membranas celulares e no citoplasma (BARRA et al. 2010). Durante a fosforilação oxidativa mitocondrial, o $\cdot\text{O}_2^-$ é produzido na taxa de 1% a 5% de todo o oxigênio consumido, sendo metabolizado em condições fisiológicas pela superóxido dismutase (SOD) (KAYAMA et al. 2015).

Nas células fagocitárias, a geração de ERO pela nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) oxidase é extremamente importante para os mecanismos de defesa devido seu efeito bactericida. O mesmo mecanismo de geração de ERO pela NADPH oxidase tem papel importante no mecanismo intracelular de sinalização molecular para processos como a síntese de hormônios tireoidianos (KAYAMA et al. 2015).

A enzima citosólica xantina oxidase catalisa os substratos hipoxantina e xantina em ácido úrico, usando O_2 como receptor de elétrons, produzindo O_2^- e H_2O_2 , dessa forma também contribuindo para a geração de ERO.

Outra importante fonte de ERO são as lipoxigenases e as cicloxigenases, enzimas que oxidam ácidos graxos para formar derivados de hidroperóxidos (KAYAMA et al. 2015).

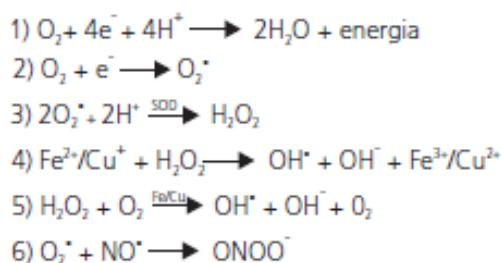
Dentre os mecanismos de formação de ERO fisiológicos, a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, a NADPH oxidase e a xantina oxidase são citadas como relacionadas à fontes primárias de partículas nos cardiomiócitos, enquanto a NADPH oxidase, a xantina oxidase, as lipoxigenases e as cicloxigenases são fontes primárias de partículas nas células vasculares (KAYAMA et al. 2015).

As ERO representam a classe mais importante de radicais livres gerados no organismo vivo (VALKO e tal., 2007). Durante o processo respiratório, o O_2 sofre redução tetravalente, ou seja, recebe 4 elétrons e quatro íons hidrogênio, formando duas moléculas de H_2O e liberando energia. Entretanto, a redução

incompleta de O₂ é possível e geralmente leva à formação de substâncias que são oxidantes potentes. Ao se adicionar um elétron (e⁻) em uma molécula de O₂, no estado fundamental, há a formação do radical O₂^{•-}. Este, por sua vez, através de um processo denominado dismutação, gera H₂O₂. Tal reação é catalisada pela superóxido dismutase (SOD), que acelera a reação na ordem de 10⁴ vezes (BARRA et al., 2010)(HALLIWELL, 2007).

De acordo com a Figura 1, observamos reações de formação de radicais livres.

Figura 1: Formação mitocondrial de ERO



Fonte: BARRA et al.

3.6 Principais Espécies Reativas de oxigênio

3.6.1 Radical Superóxido (O₂^{•-})

O oxigênio molecular é capaz de formar o O₂^{•-} através do recebimento de um único elétron. Os O₂^{•-} sofrem reação de dismutação, levando a formação de oxigênio e H₂O₂ (VALKO et al., 2007). Durante a fosforilação oxidativa mitocondrial, o O₂^{•-} é produzido na taxa de 1% a 5% de todo o oxigênio consumido (KAYAMA et al. 2015). Pode-se produzir ERO através da interação com outras moléculas, direta ou indiretamente. O O₂^{•-} em meio aquoso pode desencadear a formação de OH[•] e em meio ácido do H₂O₂ (FERREIRA e MATSUBARA, 1997).

3.6.2 Radical Hidroperoxila (HO_2^\cdot)

Em meio aquoso, o HO_2^\cdot pode existir como hidroperoxila, como resultado da protonação do O_2^\cdot . Este apresenta enorme facilidade de penetrar nas membranas lipídicas (BARREIROS *et al* 2006).

3.6.3 Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2)

É o produto da reação de dismutação do O_2^\cdot em meio ácido (DROGE, 2002). Sob condições fisiológicas, os peroxissomos são os principais produtores e consumidores de H_2O_2 . Não são considerados radicais livres, mas contêm elétrons livres, e, portanto, são considerados ERO, tendo capacidade de reagir com biomoléculas e serem prejudiciais às células (VICTOR *et al.*, 2003). Além disso, são capazes de penetrar facilmente nas membranas biológicas. Essa espécie reativa pode levar à degradação direta das proteínas heme, causando liberação de íons ferro, inativação de enzimas e oxidação do DNA, lipídios e proteínas (ANDRADE JÚNIOR *et al.* 2005).

3.6.4 Radical Hidroxila (OH^\cdot)

O OH^\cdot é considerado uma forma neutra de íon hidróxido que possui reatividade muito alta, o que o torna um radical muito deletério (DROGE, 2002). São espécies de vida curta (A.L.A. FERREIRA 1997)(BARREIROS e DAVID 2006)(ANDRADE JÚNIOR *et al.* 2005). O OH^\cdot é produzido por duas grandes reações bioquímicas: a reação de Haber-Weiss, na qual o H_2O_2 reage com o O_2^\cdot e na reação de Fenton, que baseia-se na reação do H_2O_2 com o íon ferro. Sob condições de estresse, os O_2^\cdot liberam "ferro livre" de moléculas contendo ferro, favorecendo a reação de Fenton (LOBO ET AL., 2010).

3.6.5 Oxigênio Singlet ($^1\text{O}_2$)

O $^1\text{O}_2$ é produzido a partir do oxigênio molecular por meio da transferência de elétrons. É uma forma de oxigênio que encontra-se em estado

excitado, de maior energia (A.L.A. FERREIRA 1997). É produzido através de uma série de reações, como por exemplo, a catalisada pela mieloperoxidase (MPO).

Concluindo, essas espécies reativas podem causar efeitos deletérios ao DNA, gerando possíveis mutações, além de causar lipoperoxidação, oxidação de aminoácidos, proteínas, ácidos nucleicos e carboidratos, gerando dano celular (BARREIROS *et al* 2006).

3.7 Estresse Oxidativo (EO)

O EO ocorre quando o equilíbrio entre a produção das ERO supera a capacidade antioxidante, favorecendo a oxidação de biomoléculas que geram metabólitos específicos, os quais podem ser quantificados e usados como marcadores do estado redox. O EO surge da formação excessiva de ERO ou de uma deterioração da capacidade protetora antioxidante, sendo caracterizado pela incapacidade dos sistemas endógenos de combater o ataque oxidativo direcionado às biomoléculas (BARRA *et al.*, 2010).

3.7.1 Dano aos Ácidos nucleicos:

O DNA mitocondrial é o mais vulnerável ao ataque das ERO, devido a proximidade do local de formação dessas moléculas. O radical mais importante envolvido no dano aos ácidos nucleicos é o OH[•], que reage diretamente com todos os componentes do DNA, tais como as bases nitrogenadas e o açúcar desoxirribose, causando quebras nas cadeias do DNA (PHANIENDRA e BABU 2015).

As ERO também podem causar dano às moléculas de RNA, sendo esta molécula mais suscetível ao dano oxidativo do que as moléculas de DNA, devido a sua natureza de fita simples, menor proteção por proteínas ligadas e devido à falta de um mecanismo de reparo ativo. Além disso, as moléculas de RNA estão localizadas mais proximamente as mitocôndrias onde as ERO são produzidas (PHANIENDRA E BABU 2015). O produto mais estudado referente ao dano ao RNA é o 8-di-hidro-8-oxo-guanosina (8-oxoG), estando seus níveis

elevados em diversas condições patológicas, entre elas a aterosclerose (PHANIENDRA E BABU 2015).

3.7.2 Dano a lipídios

Os lipídeos de membrana, principalmente os resíduos de ácidos graxos poli-insaturados de fosfolipídeos, são mais propensos a sofrerem oxidação por ERO. A peroxidação lipídica é muito importante devido à sua participação em várias condições patológicas, resultando na perda da função da membrana, por exemplo, decorrente da redução da fluidez da camada lipídica e da inativação de receptores e de enzimas ligadas a membrana (PHANIENDRA E BABU 2015).

O LDL colesterol oxidado tem um papel fundamental no processo aterosclerótico, uma vez que estudos têm mostrado que os níveis de LDL-colesterol oxidado encontram-se elevados nos pacientes com aterosclerose (KATTOOR et al. 2017)(MEHTA 2006). A oxidação do LDL-colesterol pode ser resultado da geração de ERO na parede vascular (FÖRSTERMANN e SESSA 2012).

3.7.3 Dano Proteico

Várias ERO podem induzir a oxidação de proteínas, entre elas estão os O_2^{\cdot} , OH^{\cdot} , radical peroxil (ROO^{\cdot}), radical alcóxil, hydroperoxil e também espécies não radicais, como H_2O_2 , O_3 , 1O_2 e $ONOO^-$. A desnaturação e a perda da função proteica são causadas pela oxidação de aminoácidos, que levam a formação de ligações cruzadas proteína-proteína. Dessa forma, há perda de função da atividade enzimática, da função de receptores e de proteínas de transporte (PHANIENDRA e BABU 2015).

Aminoácidos que contem enxofre, como metionina e cisteína, são mais suscetíveis ao dano oxidativo e são convertidas em dissulfetos e sulfóxido de metionina respectivamente (PHANIENDRA and BABU 2015).

Dessa forma, verifica-se que o EO participa da fisiopatologia de diversos processos patológicos, como por exemplo, diabetes mellitus, síndrome metabólica e aterogênese (Barra, KiriBarra, K., Barbosa, F., Maria, N., Costa, B., Paula, O. D. E., Minim, P. R., Bressan, J., Federal, U., Bressan, J., Federal,

U., Federal, U., Geral, B., & Federal, U. (2010). Estresse oxidativo : conceito , implicações e fatores modulatórios Ox et al. 2010)(A.L.A. FERREIRA 1997)(Kayama et al. 2015)(Keaney et al. 2003).

Além disso, a exposição crônica ao EO pode iniciar ou ajudar na progressão da doença cardiovascular (VINCENT, INNES e VINCENT 2007). Uma revisão realizada em 1991 avaliou o importante papel da oxidação da partícula do LDL-colesterol na aterogênese (WITZTUM e STEINBERG 1991). Outro estudo realizado por Keaney em 2003 encontrou forte correlação entre tabagismo, diabetes mellitus e obesidade com aumento dos níveis urinários de 8-epi-PGF_{2α}, um produto do ácido araquidônico que serve para avaliar o EO sistêmico (KEANEY et al. 2003).

Ao favorecer a oxidação de biomoléculas, os radicais livres geram metabólitos específicos que podem ser quantificados, os tornando passíveis de uso como marcadores do estado redox (BARRA et al. 2010). Pode-se avaliar o EO também de forma indireta, através da análise da capacidade antioxidante (RIOR 2005).

Um exemplo de biomarcador de EO são as proteínas carboniladas. As ERO induzem dano oxidativo em aminoácidos como lisina, prolina, treonina e arginina, produzindo derivados de carbonila. A presença de grupos carbonila em proteínas tem sido considerada como marcador de dano oxidativo, estando elevado em diversas condições, entre elas o envelhecimento e a aterosclerose (PHANIENDRA e BABU 2015). Além disso, a carbonilação de proteínas pode ser avaliada na associação entre o estado redox e a atividade física (MAYNE e HAVEN 2018).

3.8 Sistema de defesa antioxidante

O sistema de defesa antioxidante tem como função evitar ou reduzir os danos causados pelas ERO. Podem atuar na prevenção da formação das espécies reativas, impedindo a ação danosa de partículas ou então reparando os danos já causados (BARRA et al. 2010). Esse sistema é dividido em enzimático e não enzimático. O sistema não enzimático é composto por

substâncias exógenas ou adquiridas na dieta, e que possuem efeito antioxidante - como por exemplo o ácido ascórbico, a vitamina E, entre outros (BARRA et al. 2010).

3.8.1 Sistema enzimático

O sistema antioxidante enzimático consiste em enzimas que são produzidas endogenamente e abrangem um grupo diverso de enzimas que metabolizam radicais livres, reparam estruturas celulares e conjugam diretamente xenobióticos e lipídios peroxidados (BARRA et al., 2010).

A superóxido dismutase (SOD) é a primeira enzima de defesa ao estresse oxidativo, que atua como um componente primário contra ERO. Ocorre em duas formas nos sistemas eucariontes. A forma SOD-cobre-zinco é encontrada no citosol de praticamente todas as células de mamíferos, e a forma SOD-mangânês que é encontrada principalmente na mitocôndria de praticamente todas as células. Catalisa a dismutação do $\cdot O_2^-$ em H_2O_2 e O_2 , na presença do próton H^+ (A.L.A. FERREIRA 1997)(YOUNG e WOODSIDE 2001).

Outra enzima antioxidante no sistema endógeno essencial para evitar o dano celular é a catalase (CAT), uma hemoproteína citoplasmática localizada principalmente em peroxissomos e em outros locais como no sangue, medula óssea, rins e fígado, onde catalisa a redução de H_2O_2 em H_2O e O_2 , a fim de reduzir o dano oxidativo (KRISHNAMURTHY e WADHWANI 2012)(BARBOSA et al., 2010). O H_2O_2 em baixa concentração tende a regular processos fisiológicos, como proliferação celular, metabolismo de carboidratos, ativação plaquetária e função mitocondrial, porém quando em alta concentração se torna tóxico, uma vez que leva a formação do OH^\cdot .(YOUNG e WOODSIDE 2001).

A glutathiona peroxidase (GSH-Px) é uma enzima intracelular essencial que desempenha um papel crucial na inibição do processo de peroxidação lipídica e, portanto, protege as células do EO. A forma plasmática da GSH-Px acredita-se ser sintetizada principalmente no rim, enquanto a forma intracelular encontra-se amplamente distribuída em quase todos os tecidos, mas com maior concentração no fígado (YOUNG e WOODSIDE 2001). Dentro das

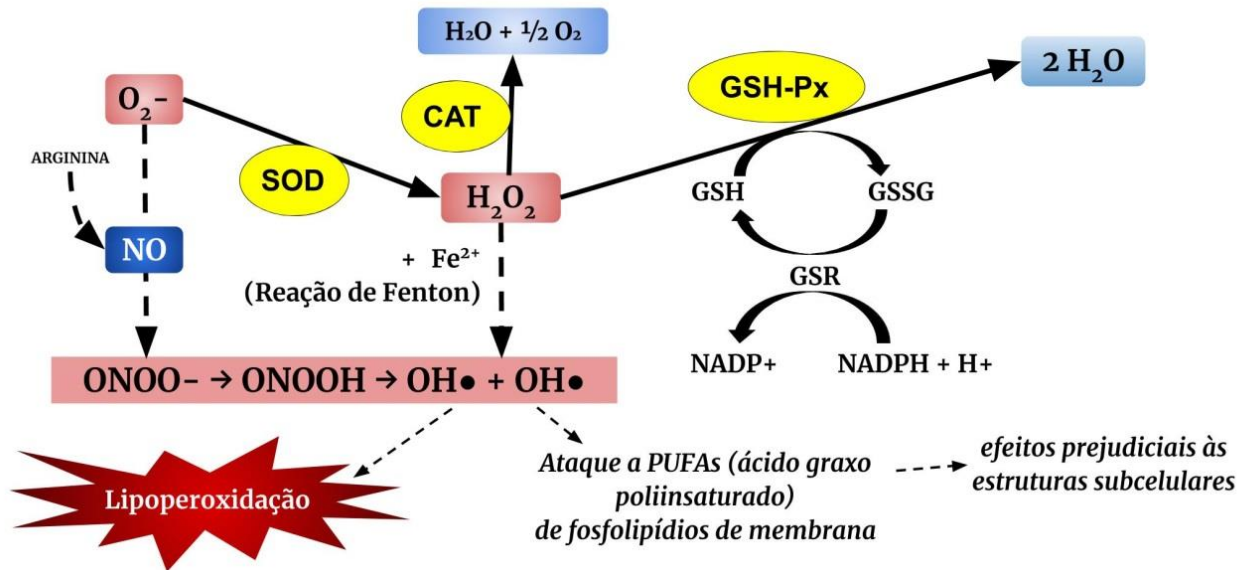
células, as maiores concentrações de GSH-Px ocorrem no citosol e na mitocôndria, sugerindo que a GSH-Px é a principal removedora de H₂O₂ nestes compartimentos.

Assim como a CAT, atua catalisando a decomposição do H₂O₂ em H₂O. Esse processo consiste na redução de H₂O₂ pela glutathiona (GSH) na presença de GSH-Px, formando uma ponte dissulfeto, dando origem a um composto chamado glutathiona oxidada (GSSG) (GÓTH et al., 2004). A GSSG é posteriormente reduzida pela enzima glutathiona redutase (GR), usando elétrons derivados da nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), formada na via da pentose fosfato, sob a ação da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (BARREIROS et al., 2006). Sob condições de redução de NADPH, como no jejum por exemplo, há prejuízo da função da GR (A.L.A. FERREIRA 1997).

As enzimas CAT e GSH-Px agem com o propósito de impedir o acúmulo de H₂O₂. Entretanto, por meio das reações de Fenton e de Haber-Weiss, com a participação dos metais ferro e cobre, acaba por gerar o radical OH^{*}, o qual não possui sistema de defesa enzimático para remoção e que ataca componentes celulares (Figura 2) (Barra, KiriBarra, K., Barbosa, F., Maria, N., Costa, B., Paula, O. D. E., Minim, P. R., Bressan, J., Federal, U., Bressan, J., Federal, U., Federal, U., Geral, B., & Federal, U. (2010). Estresse oxidativo: conceito , implicações e fatores modulatórios Ox et al. 2010).

De acordo com a literatura, o cérebro é particularmente vulnerável a danos oxidativos devido ao alto consumo de O₂ e a capacidade antioxidante limitada. Além disso, o cérebro é rico em lipídios que fornecem o substrato para a oxidação lipídica (NG et al., 2008).

Figura 2: Sistema antioxidante enzimático



Fonte: Adaptação http://www.ufrgs.br/lacvet/restrito/pdf/oxid_antiox.pdf

3.8.2 Sistema não enzimático

Podemos encontrar fatores moduladores exógenos do estresse oxidativo (BARRA et al. 2010). Dentre eles, destacam-se a dieta, uma vez que as vitaminas C e E estão implicadas nos mecanismos de defesa do estresse oxidativo, embora estudos tenham encontrado correlação dúbia entre a suplementação dessas vitaminas e a melhora dos marcadores de estresse oxidativo (BARRA et al. 2010). Outros compostos que possuem evidências de influenciar o estado redox são o zinco, os compostos fenólicos presentes no vinho e a dieta hiperenergética (BARRA et al. 2010).

A vitamina E pode reagir com radicais peroxil com eficiência e a suplementação dessa vitamina associada ao exercício tem sido relacionada a menores concentrações de marcadores séricos de estresse oxidativo (CRUZAT et al. 2007).

A vitamina C tem a capacidade de regenerar o radical tocoferoxil e de reagir com ERO e com radicais peroxil, sendo considerado um antioxidante hidrossolúvel (CRUZAT et al. 2007).

Com relação à atividade física, sabe-se que aumenta o consumo de O₂. O consumo total de O₂ (VO₂ máximo) pode aumentar de dez a vinte vezes durante o esforço físico intenso, dessa forma há uma produção rápida de espécies reativas. Entretanto, a prática regular de atividade física predispõe a geração de agentes antioxidantes capazes de promover uma resposta adaptativa que leva a proteção dos danos causados durante o esforço. Em decorrência desta resposta adaptativa, há sinalização intracelular capaz de ativar genes relacionados ao equilíbrio entre oxidantes e antioxidantes (BARRA et al. 2010).

Estudos prévios sugerem que há aumento na formação de marcadores de estresse oxidativo após o exercício físico, como malondialdeído e a concentração de pentano exalado no ar (PESSOA et al. 2005)(CLARKSON e THOMPSON 2018). Entretanto, outro estudo realizado com ratos utilizando a natação como atividade física mostrou aumento das substâncias antioxidantes no plasma após um programa de exercícios, sugerindo a ocorrência de resposta adaptativa no estado redox com o esforço físico regular (BURNEIKO et al. 2006).

Ao avaliar o impacto do exercício baseado em ciclismo de arrancada em homens em algumas enzima antioxidantes, Hellsten et al (1996) realizou biopsias musculares após um programa de seis semanas com treinos de explosão três vezes por semana, e somente na sétima semana foram realizados treinos duas vezes por dia. Foi observada aumento na atividade das enzimas GSH-Px e GR (HELLSTEN, APPLE e SJÖDIN 1996).

O exercício físico regular gera lesão e inflamação muscular, o que acarreta aumento das ERO durante a sessão de treinamento. A exposição regular a esse processo é capaz de gerar uma resposta adaptativa que aumenta a condição de defesa do organismo ao estresse oxidativo. Dados indicam que o balanço entre pro-oxidantes e antioxidantes é influenciado pela frequência e a intensidade do treinamento (CRUZAT et al. 2007).

Estudos na década de 1990 demonstraram que o exercício de resistência é capaz de resultar em um fenótipo de maior resistência a lesão de isquemia-reperfusão, e posteriormente esse efeito foi demonstrado estar relacionado ao aumento da SOD nos miócitos (POWERS, RADAK E JI 2016).

3.9 Estresse oxidativo e aterosclerose

A aterosclerose é considerada uma doença inflamatória crônica, que tem como característica o acúmulo de lipídeos e células inflamatórias na parede das artérias de grande e médio calibre. A patogênese desta entidade clínica envolve a ativação de sinais pró-inflamatórios, expressão de citosinas e aumento do EO (KATTOOR et al. 2017).

A disfunção do endotélio vascular leva à infiltração de partículas de LDL-colesterol oxidadas no espaço sub-endotelial. A presença de partículas de lipídios modificadas, por sua vez, aumenta a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais, o que leva ao recrutamento de células inflamatórias na camada íntima vascular (KATTOOR et al. 2017).

A ativação do endotélio e o recrutamento de células inflamatórias estão presentes no início do processo de formação da lesão aterosclerótica e participam de sua progressão. Vários fatores de risco cardiovasculares como altos níveis de LDL-colesterol oxidados, tabagismo, aumento dos níveis de ERO e diabetes podem levar ao dano endotelial (KATTOOR et al. 2017).

A produção aumentada de ERO na mitocôndria, o acúmulo de danos ao DNA mitocondrial e danos progressivos na cadeia respiratória são associados a aterosclerose e cardiomiopatia em humanos e modelos animais (VICTOR et al. 2009). As células endoteliais, musculares lisas e macrófagos são fontes de ERO, enquanto o LDL-colesterol oxidado pode lesar a camada endotelial (VICTOR et al. 2009)(VORA et al. 1997).

Além disso, as ERO induzem a expressão de receptores nas células musculares lisas da parede celular, bem como induzem a formação das células espumosas, contribuindo para o processo inflamatório (KATTOOR et al. 2017).

Dados mostram que os lipídios oxidados têm a capacidade de iniciar diversas respostas celulares através de mecanismos mediados por receptores

ou por modificações em proteínas após a tradução. Uma consequência da exposição às partículas de LDL-colesterol oxidadas é a quebra da cadeia de DNA (VICTOR et al. 2009).

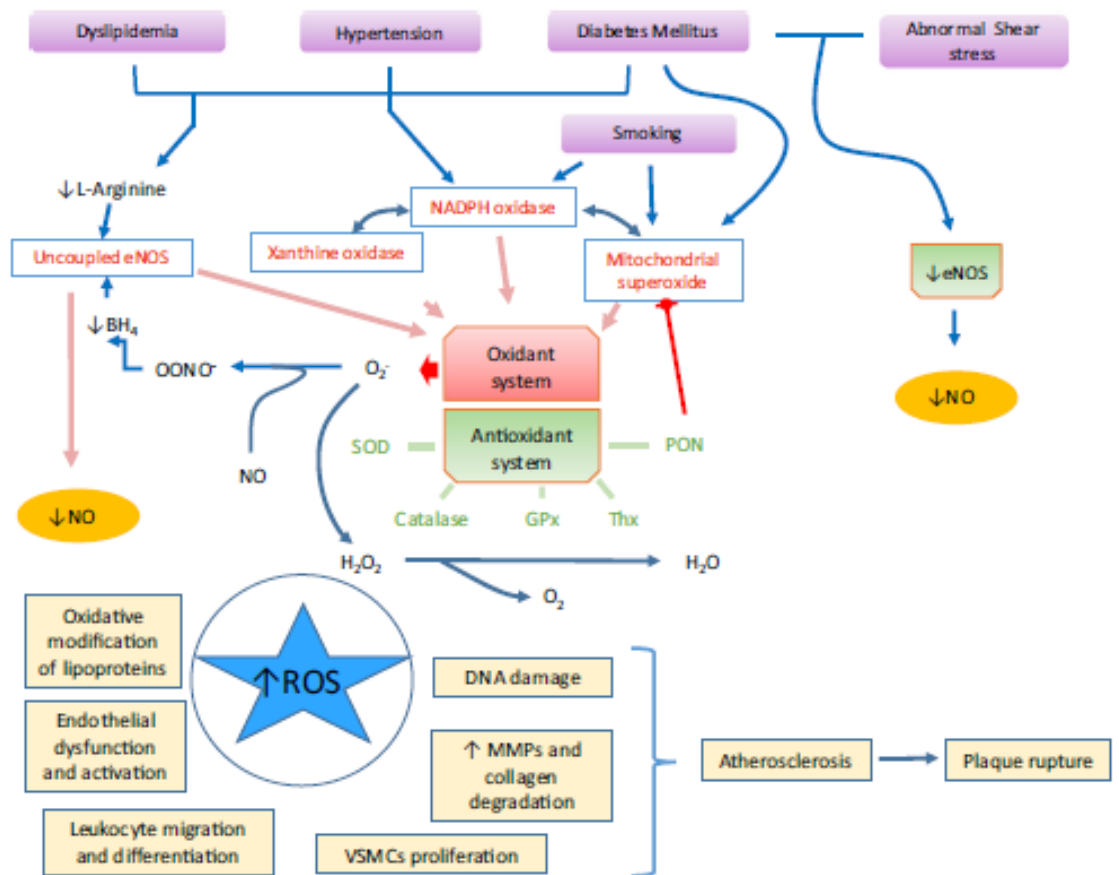
Corroborando, a lesão ao DNA mitocondrial se relaciona não somente a extensão da lesão aterosclerótica, mas também precede o surgimento de placas, observadas em estudos com ratos *knock out* em apoE. A disfunção mitocondrial resulta na deficiência de SOD, aumento do dano ao DNA mitocondrial e aterosclerose acelerada em ratos *knock out* em apoE (MARIA GRAZIA ANDREASSI e BOTTO 2003).

A hipertensão arterial, diabetes, tabagismo e dislipidemia podem ativar o sistema NADPH oxidase, resultando na produção em excesso de $O_2^{\cdot-}$. A hiperglicemia também estimula a geração de $O_2^{\cdot-}$ na cadeia transportadora de elétrons mitocondrial, e o tabagismo é um potente ativador da NADPH oxidase endotelial (KATTOOR et al. 2017) (Figura 3).

Também contribuindo para o processo aterosclerótico, temos o receptor *lecitina like* (LOX-1), considerado o principal receptor envolvido na captação das moléculas de LDL-colesterol oxidadas no endotélio, o qual está envolvido na expressão de moléculas de adesão leucocitárias, o que aumenta o recrutamento de monócitos. A LOX-1 também participa na indução de apoptose das células endoteliais e reduz a produção de NO, o que pode induzir a vasoconstrição (KATTOOR et al. 2017).

Além dos efeitos descritos, a LOX-1 também pode modificar a estabilidade da placa aterosclerótica, participa da ativação plaquetária, participando do desenvolvimento da síndrome coronariana aguda (KATTOOR et al. 2017).

Figura 3: Estresse oxidativo e aterosclerose



Fonte: KATTOOR et al., 2017.

DNA: ácido desoxirribonucleico, BH₄: Tetraidrobiopterina, eNOS: óxido nítrico sintetase endotelial, NADPH: Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina, NO: óxido nítrico, ROS: espécies reativas de oxigênio, VSMCs: células musculares lisas vasculares

4 METODOLOGIA

Este é um estudo observacional prospectivo que utilizou os pacientes incluídos como seus próprios controles. Foi realizado com pacientes atendidos no Ambulatório de Reabilitação Cardiovascular do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (fase 2) e no Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica da Universidade da Região de Joinville/Univille (fase 3). A fase 1,

realizada de forma intra-hospitalar durante a internação do evento índice não foi avaliada neste estudo.

Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville – Univille, recebendo número 2.818.836. Também foi recebido termo de autorização para pesquisa de instituição coparticipante, emitido pelo departamento de ensino e pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (HRHDS).

Após os pacientes realizarem entrevista médica, foram submetidos a teste ergométrico para análise dos parâmetros físicos e coletadas amostras de sangue para análise dos parâmetros bioquímicos e do estado redox.

Em seguimento a esta primeira coleta de dados, os pacientes iniciaram a reabilitação cardiovascular fase 2, que foi constituída de 20 sessões compostas de exercícios aeróbicos na esteira ergométrica, alongamentos e exercícios musculares localizados com pesos, *hand grip* e bolas. Essa fase 2 do Programa de RCV foi realizada no Ambulatório de Reabilitação Cardiovascular dentro do HRHDS, sendo executada pelos fisioterapeutas, nutricionistas e enfermeiros. Os exercícios foram prescritos e desenvolvidos pela equipe multidisciplinar e acompanhados pela visita do cardiologista responsável, uma vez por semana. Cada sessão do Programa RCV teve duração de 60 minutos; os primeiros 30 minutos eram realizados na esteira utilizando uma intensidade de 40 a 70% da frequência cardíaca máxima (FC_{máx}) avaliada no teste ergométrico (protocolo de Bruce). Todos os pacientes foram monitorados através do uso de um frequencímetro marca Polar®, modelo H10. Foi utilizada a Escala de Borg modificada como indicativo da sensação subjetiva de esforço. Os pacientes também realizaram exercícios localizados e alongamentos para fortalecimento muscular; e em toda sessão o paciente realizou três séries com 15 repetições (3x15) utilizando um *hand grip* com regulagem de peso (marca *WCT fitness*®).

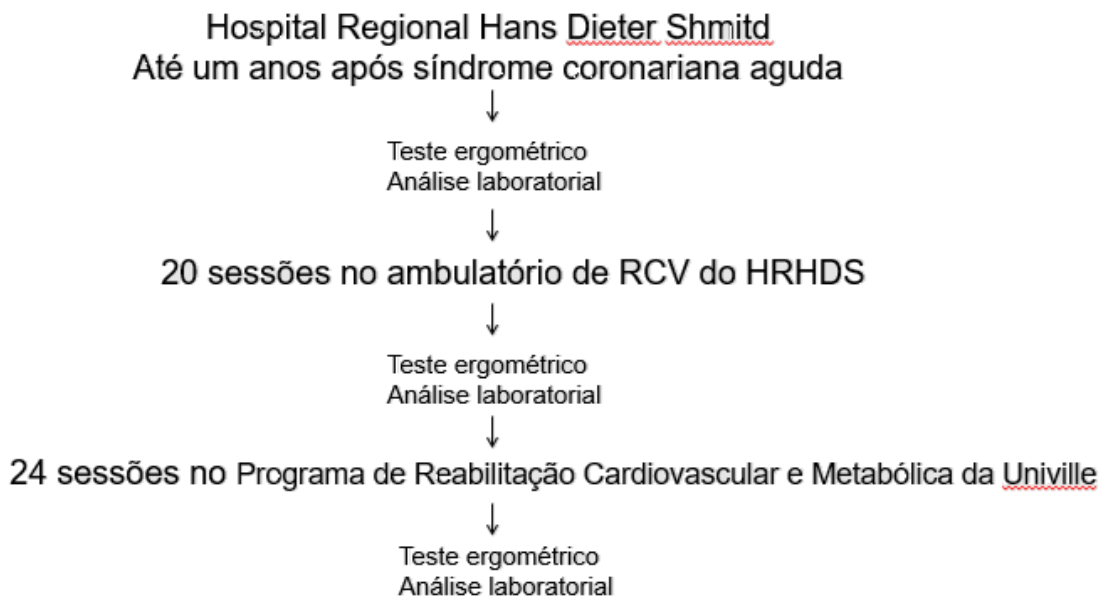
Após o término das 20 sessões, foram repetidas as avaliações para comparações. Nova coleta de sangue foi realizada para as avaliações bioquímicas e do estado redox, além de ergometria para avaliação da capacidade cardiorrespiratória.

Foi oferecido ainda aos pacientes continuarem a reabilitação cardiovascular no Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica da Univille, considerada fase 3. Foram realizadas 24 sessões compostas de exercícios aeróbicos na esteira ergométrica/elíptico/bicicleta, alongamentos e exercícios musculares localizados nas máquinas, *hand grip* e bolas. Essa fase foi coordenada por professora fisiologista e realizada por equipe multidisciplinar com acompanhamento do mesmo cardiologista da fase 2. Cada sessão do Programa RCV teve duração de 60 minutos; os primeiros 30 minutos eram realizados na esteira/elíptico/bicicleta utilizando uma intensidade de 70 a 85% da FC_{máx} avaliada no teste ergométrico (protocolo de Bruce). Todos os pacientes foram monitorados através do uso de um frequencímetro marca Polar, modelo H10. Foi utilizada a Escala de Borg modificada como indicativo da sensação subjetiva de esforço. Os pacientes também realizaram exercícios localizados nas máquinas de musculação e alongamentos para fortalecer a musculatura; e em toda sessão o paciente realizou três séries com 15 repetições (3x15) utilizando um *hand grip* com regulagem de peso (marca *WCT fitness*). Ao término, os testes físicos e laboratoriais foram novamente repetidos.

Os exames – teste ergométrico e a análise bioquímica – foram realizados após a primeira avaliação médica antes do início da participação no ambulatório de RCV e repetidos ao final das 20 sessões da fase 2. Os mesmos testes foram realizados nos pacientes que aderiram a fase 3 no programa da Univille, após realizarem 24 sessões.

Dessa forma, os dados gerados mostraram os mesmos pacientes após a alta hospitalar e em dois momentos distintos da reabilitação cardiovascular: momento pré-participação (denominado T1), momento após a participação na fase 2 (denominado T2) e momento após a participação na fase 3 (denominado T3).

Figura 4: Desenho do estudo



4.1 Participantes do estudo

Foram incluídos pacientes egressos no ambulatório de seguimento do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (HRHDS), após receberem alta hospitalar por internação devido síndrome coronariana aguda. A amostra se deu por oportunidade, conforme aderência do paciente ao programa de reabilitação cardiovascular do HRHDS.

Os critérios de exclusão foram níveis elevados da pressão arterial, insuficiência cardíaca descompensada, presença de arritmias cardíaca complexa, suspeita de lesão de tronco de coronária esquerda instabilizada ou grave não tratada, endocardite infecciosa ativa, cardiopatias congênitas graves não corrigidas, fase aguda de tromboembolismo pulmonar, dissecação de aorta ascendente (tipo A) ou fase aguda de dissecação de aorta descendente (tipo B),

obstrução grave e sintomática da via de saída do ventrículo esquerdo, diabetes melito descompensado e qualquer outra contra-indicação à realização de atividade física.

Os pacientes foram atendidos em consulta médica com cardiologista do referido hospital para análise dos riscos e viabilidade de participação na reabilitação cardiovascular. Em média, 88 dias ou 2,93 meses após a alta hospitalar os pacientes iniciaram o programa de exercícios físicos no Ambulatório de Reabilitação Cardiovascular que foi considerado como fase 2 (tendo em vista que a fase 1 foi realizada durante a internação).

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (em anexo), aceitando fazer parte do presente estudo e sendo explicado sobre todos os riscos e cuidados relacionados com a prática e exercícios físicos.

4.2 Preparo das amostras

Todas as amostras de sangue foram coletadas no ambulatório de reabilitação cardiovascular do HRHDS, centrifugadas com apoio do laboratório do referido hospital e encaminhadas refrigeradas em até 48 horas ao laboratório da Univille para análise.

4.2.1 Preparação dos eritrócitos e do plasma

Os eritrócitos e o plasma foram preparados a partir de amostras de sangue total coletadas em tubo de ensaio contendo o anticoagulante heparina.

O sangue total foi centrifugado a 1,000 x g, o plasma separado e congelado para posterior determinação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, conteúdo total de sulfidrilas e de proteínas carboniladas. Os eritrócitos foram lavados 3 vezes com solução salina gelada (0,153 mol/L cloreto de sódio). Os lisados foram preparados pela adição de 1 mL de água destilada para 100 µL de eritrócitos lavados e congelados para posterior determinação da atividade das enzimas antioxidantes.

Para determinação da atividade das enzimas antioxidantes, eritrócitos foram congelados e descongelados 3 vezes e centrifugados a 13,500 x g por

10 min. O sobrenadante foi diluído para conter aproximadamente 0,5 mg/mL de proteína.

4.2.2 Preparação do soro

O sangue total foi coletado em tubo de ensaio sem anticoagulante. Após o material foi centrifugado a 1000 x g por 10 min e o soro removido para determinação do perfil glicídico e lipídico dos pacientes.

4.3 Estudos bioquímicos

4.3.1 Dosagem de glicose, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL e triglicerídeos plasmáticos

As dosagens de glicose, colesterol total, colesterol HDL e de triglicerídeos foram realizadas utilizando kits da Liquiform (referência 133 para glicose; 76 para colesterol total; 13 para colesterol HDL e 87 para triglicerídeos), da empresa Labtest®). As determinações foram realizadas por espectrofotometria utilizando espectrofotômetro da marca Shimadzu UV-visível.

Para a determinação dos níveis séricos de colesterol LDL foi utilizada a equação de Friedewald.

4.4 Avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo

4.4.1 Catalase (CAT)

A atividade de CAT foi ensaiada pelo método de Aebi (1984), usando um espectrofotômetro Shimadzu UV-visível. (AEBI 1984) O método utilizado baseia-se no desaparecimento de H₂O₂ à 240nm num meio de reação contendo 20mM de H₂O₂, 0,1% de Triton X-100, 10mM de tampão de fosfato de potássio, pH 7,0. Uma unidade de CAT é definida como 1µmol de H₂O₂ consumido por minuto e a atividade específica é calculada como unidades de CAT/mg de proteína.

4.4.2 Superóxido Dismutase (SOD)

A atividade da SOD foi determinada pelo método de auto-oxidação do pirogalol, como descrito por Marklund (1985), um processo altamente dependente de superóxido ($O_2^{\cdot-}$), que é um substrato para a SOD (MARKLUND 1985). Primeiramente, 15 μ L de cada amostra foi adicionado à 215 μ L de uma mistura contendo 50 μ M de tampão Tris, 1 μ M de EDTA, pH 8,2, e 30 μ M de Catalase. Subsequentemente, foram adicionados 20 μ L de pirogalol e a absorbância foi registrada imediatamente a cada 30 segundos durante 3 minutos à 420nm usando um espectrofotômetro Shimadzu UV-visível. A inibição da auto-oxidação do pirogalol ocorre na presença de SOD, cuja atividade pode ser indiretamente testada espectrofotometricamente. Uma unidade de SOD é definida como a quantidade de SOD necessária para inibir 50% da auto-oxidação de pirogalol e a atividade específica é relatada como unidades de SOD/mg de proteína.

4.4.3 Glutathione Peroxidase (GSH-Px)

A atividade de GSH-Px foi mensurada pelo método de Wendel (1981), utilizando tert-butil-hidroperóxido como substrato (WENDEL 1981). A decomposição do NADPH foi monitorada em espectrofotômetro à 340nm por 4 minutos usando um espectrofotômetro Shimadzu UV-visível. O meio continha 2mM de GSH, 0,15U/mL de GSH redutase, 0,4mM de azida, 0,5mM de tert-butil-hidroperóxido e 0,1 mM de NADPH. Uma unidade de GSH-Px é definida como 1 μ mol de NADPH consumido por minuto e a atividade específica é apresentada como unidades de GSH-Px/mg de proteína.

4.4.4 Conteúdo Total de Sulfidrilas

O conteúdo total de sulfidrilas foi determinado de acordo com o método descrito por Aksenov e Markersbery (2001), o qual se baseia na redução do ácido ditionitrobenzóico (DTNB) por tióis, gerando um derivado amarelo (TNB) que é mensurado espectrofotometricamente em 412nm (AKSENOV e MARKERSBERY 2001). Primeiramente, 50 μ L de homogeneizado foi adicionado a 1mL de tampão PBS pH 7,4 contendo EDTA 1mM. A reação foi

iniciada pela adição de 30µL de DTNB 10mM e incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente em local escuro. Os resultados foram expressos em nmol TNB/mg de proteína.

4.4.5 Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-RS)

TBA-RS foi determinada de acordo com o método descrito por Ohkawa *et al.* (1979). A metodologia para análise do TBA-RS mensura o malondialdeído (MDA), um produto da lipoperoxidação, causado principalmente por radicais OH· (OHKAWA, OHISHI e YAGI 1979). Para os experimentos *in vitro*, as estruturas cerebrais foram misturadas com ácido tricloroacético a 10% e 0,67% de ácido tiobarbitúrico e aquecidas num banho de água fervente durante 25min. TBA-RS foi determinada pela absorbância à 535nm. Uma curva de calibração foi obtida utilizando 1,1,3,3-tetrametoxipropano como o precursor de MDA e cada ponto da curva foi submetido ao mesmo tratamento que o dos sobrenadantes. Os resultados foram expressos em nmol de MDA/mg de proteína.

4.4.6 Conteúdo de proteínas carboniladas

O teor de carbonilas foi verificado através de um método descrito por Reznick e Packer (1994), com base na reação de carbonilação de proteínas com dinitrofenilhidrazina formando dinitrofenilhidrazona, um composto amarelo, medido espectrofotometricamente a 370 nm. Resumidamente, 200 uL de plasma foi adicionado a tubos de plástico contendo 400 uL de dinitrofenilhidrazina 10 mM (preparado em HCl 2 M) (REZNICK e PACKER 1993). As amostras foram mantidas no escuro durante 1 hora e agitadas em vórtex a cada 15 min. Subsequentemente, 500 uL de ácido tricloroacético a 20% foi adicionado a cada tubo. A mistura foi submetida a vórtex e centrifugada a 14.000 x g durante 3 min e o sobrenadante obtido descartado. O sedimento foi lavado com 1 mL de etanol / acetato de etila (1: 1 v / v), agitado e centrifugado a 14000 x g durante 3 min. O sobrenadante foi rejeitado e o sedimento ressuspenso em 600µL de guanidina 6M (preparado numa solução de fosfato de potássio 20 mM, pH 2,3), antes de agitação em vórtex e incubação a 60°C durante 15 min. As amostras foram em seguida

centrifugadas a 14.000 x g durante 3 min e o sobrenadante usado para medir a absorvância a 370 nm (UV) numa cubeta de quartzo. Os resultados foram relatados como conteúdo total de carbonilas (nmol / mg de proteína).

4.4.7 Dosagem de Proteínas

A determinação das proteínas foi realizada pelo reagente de Biureto, utilizando-se o kit para proteínas totais da Labtest®.

4.5 Avaliação dos parâmetros do sistema cardiovascular

4.5.1 Teste ergométrico

Foi realizado teste ergométrico para analisar o comportamento do sistema cardiovascular perante o esforço físico, por meio de monitorização não invasiva de parâmetros clínicos, eletrocardiográficos e hemodinâmicos. O exame foi realizado com 3 derivações eletrocardiográficas (CM5, D2M e V2M), em esteira rolante da marca Total Health software de análise ErgoPC, da marca Micromed®. Foi utilizado como padrão o protocolo de Bruce e todos os exames foram realizados no ambulatório de cardiologia do HRHDS pelo mesmo examinador.

A principal variável considerada na avaliação da capacidade funcional é o consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx), que indica a capacidade de realização do trabalho aeróbico, sendo um produto do débito cardíaco pela diferença arteriovenosa de oxigênio (Araujo, Herdy, and Stein 2013). Foi Adolph Fick quem aplicou a lei de ação de massas no fluxo corporal de oxigênio, sugerindo que $VO_2 = QT \times C(a-v)O_2$, onde QT é o débito cardíaco (frequência cardíaca x volume de ejeção sistólico), e $C(a-v)O_2$ representa a diferença entre os conteúdos arterial e venoso misto de oxigênio. Esta relação demonstra que os ajustes cardiovasculares são determinantes na limitação da capacidade de exercícios em seres humanos (NEDER e NERY 2002).

No teste ergométrico, o VO_2 máximo é estimado através de equações de desempenho que consideram os ergômetros, as atividades, a população e o

sexo. No protocolo de Bruce, o VO₂ máximo é estimado através da equação (UCHIDA, NETO, e CHALELA 2013):

Para homens: VO₂ max (ml/kg/min) = 8,33 + (2,94 x tempo do exercício em minutos)

Para mulheres: VO₂ max (ml/kg/min) = 8,05 + (2,74 x tempo do exercício em minutos)

Utiliza-se o equivalente metabólico (MET) como expressão do VO₂ máximo. Em repouso, um adulto tem como consumo médio de oxigênio pouco mais de 200mL por minuto ou algo como 3,5 ml/kg/min. Dessa forma, como simplificação, convencionou-se a denominar esse valor de gasto energético em repouso como um MET (ARAUJO, HERDY, e STEIN 2013). Quando se exprime o gasto de energia em MET, representa-se o número de vezes pelo qual o metabolismo de repouso foi multiplicado durante uma atividade.

4.6 Análise Estatística

A análise dos dados foi realizada através do software STATA 14.0 (STATA Corporation, College Station, TX, EUA). Estatística descritiva foi utilizada para descrever as características demográficas e clínicas dos participantes do estudo. A comparação entre os acompanhados e desistentes em T2 e T3 foi avaliada pelo teste do qui-quadrado.

As médias das alterações foram calculadas subtraindo-se o escore médio após reabilitação cardiovascular (T2 e T3) do escore médio pré reabilitação cardiovascular (T1/basal), para cada parâmetro oxidativo, bioquímico e fisiológico. O tamanho do efeito foi calculado como [diferença média / desvio padrão da média da mudança (DP)] para estimar a magnitude da mudança (quanto maior o valor do tamanho do efeito – *effect size* ou EF – maior a magnitude da mudança). Uma interpretação comumente utilizada é se referir ao tamanho do efeito como pequeno (EF < 0,2), médio (EF = 0,5 ou entre 0,3 e 0,7) e grande (EF > 0,8) (Lakens 2013).

A significância estatística das alterações foi avaliada utilizando testes t pareados (dados normais) e amostras pareadas através do teste de Wilcoxon

(dados não normais – Teor de proteínas carboniladas, TBA-RS, glicose, triglicerídeos e frequência cardíaca máxima). A avaliação da ocorrência de isquemia cardíaca entre os diferentes momentos (T1, T2 e T3) foi verificada pelo teste do qui-quadrado. Foi considerada nível de significância de 5%.

5. INTERDISCIPLINARIEDADE

A síndrome coronariana aguda (SCA) é uma importante causa de internação no Brasil. No ano de 2009 foi a terceira maior causa de admissões hospitalares no Sistema Único de Saúde (SUS), com 10,2% do total das internações (PIEGAS et al. 2013). Em 2012, essa taxa atingiu 12,52%, permanecendo na terceira maior causa de internações com um total de 242.858 pacientes (DATASUS). A estimativa do custo direto associado a SCA em 2011 no âmbito do sistema público de saúde foi de R\$ 522.286.726,00; aproximadamente 0,77% do orçamento total do SUS. Os custos indiretos totalizam R\$ 2,8 bilhões (TEICH e ARAUJO 2011).

A SCA conta ainda com taxas expressivas de reinternação hospitalar, com séries de casos mostrando taxas aproximadas de readmissão que variam entre 20 a 25% (OLIVEIRA et al. 2019)(DREYER et al. 2017).

Dessa forma, ao reduzir a taxa de recorrência de síndrome coronariana aguda e o risco de reinternação, a reabilitação cardiovascular pode não somente reduzir os custos diretos relacionados ao tratamento hospitalar da SCA como também reduzir os custos indiretos ao favorecer o retorno do paciente ao seu papel de base na sociedade, seja profissional, familiar ou social. A economia gerada no tratamento da SCA beneficia sobremaneira a sociedade, liberando verbas públicas para investimento em outras áreas do carente sistema de saúde público brasileiro.

Ao reduzir o risco de reinternação, pode-se destacar a redução no consumo de insumos bem como a redução na geração de resíduos hospitalares, com benefícios na proteção do meio ambiente.

O maior contato do paciente com a equipe de saúde – médicos, enfermeiros, fisioterapeutas e profissionais de educação física, transformam o

ambulatório de reabilitação em um centro de promoção de saúde. Com sessões de aproximadamente uma hora de duração, de duas e três vezes por semana, os pacientes conseguem ter maior acesso a informações relacionados ao diagnóstico, formas de promoção de saúde, monitorização de aderência à medicação e sanar as dúvidas que possam ter relacionadas ao diagnóstico e seguimento da doença.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Artigo

EFFECTS OF CARDIOVASCULAR AND METABOLIC REHABILITATION ON THE CARDIOVASCULAR FUNCTION, BIOCHEMICAL PARAMETERS, AND REDOX STATUS OF PATIENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

Marcelo Saraiva Araújo^a, Carla Werlang-Coelho^c, and Daniela Delwing-de Lima^{a,b*}

^aPost-Graduation Program in Health and Environment, University of the Region of Joinville - UNIVILLE, Rua Paulo Malschitzki, 10 - Zona Industrial Norte, CEP 89201-972, Joinville, SC, Brazil.

^bDepartment of Medicine, University of the Region of Joinville - UNIVILLE, Rua Paulo Malschitzki, 10 - Zona Industrial Norte, CEP 89201-972, Joinville, SC, Brazil.

^cDepartment of Physical Education, University of the Region of Joinville - UNIVILLE, Rua Paulo Malschitzki, 10 - Zona Industrial Norte, CEP 89201-972, Joinville, SC, Brazil.

Corresponding Author: Dr. Daniela Delwing-de Lima, Department of Medicine, University of the Region of Joinville, Rua Paulo Malschitzki, 10 - Zona Industrial Norte, CEP 89201-972, Joinville, SC, Brazil, Phone 55 47 3461 9112, E-mail: daniela.delwing@univille.br; danielwing@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction: Oxidative stress takes part in the initial physiopathology of atherosclerotic arterial diseases, and it has been proven that physical exercises are a factor that intensifies the antioxidant protection. As for cardiovascular rehabilitation (CVR), it is a pivotal piece of non-pharmacological measure for the prevention of secondary coronary events. **Objective:** The purpose of this paper was to assess the redox status, and the biochemical and physical profile of patients after the development of acute coronary syndrome and participating in a CVR program. **Materials and Methods:** Forty-nine patients were monitored after receiving medical care at the CVR clinic and after developing acute coronary syndrome (ACS). Oxidative stress, biochemical profile, and cardiorespiratory fitness data were collected in three different moments of the CVR program: preparticipation moment (T1), moment after CVR program-phase 2 (T2), and moment after CVR program-phase 3 (T3). **Results:** Significant increase was seen in the sulfhydryl total content, beginning in T1 to T2 and then to T3, as for catalase and superoxide dismutase; the increase happened from T2 to T3. There was significant reduction in the carbonyl and thiobarbituric acid-reactive species levels. For glutathione peroxidase activity, there was significant change between T1 and T2. Significant change was also seen in LDL and HDL cholesterol levels. There was significant increase of number of METs after the CVR program between the phases. **Conclusions:** It was proven that CVR program can improve the redox status of patients that develop ACS, possibly reducing inflammation and endothelial disorders. It can improve cardiorespiratory fitness, reducing the risk of acute coronary event recurrence. It also helps to improve metabolic profiles, more specifically in the lipid profile.

Keywords: Coronary Heart Disease, Myocardial Infarction, Physical Medicine and Rehabilitation, Exercise Therapy, Oxidative Stress

Introduction

Cardiovascular diseases became the greatest cause of deaths worldwide (O'GARA et al. 2013).(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013)(O'Gara et al. 2013) In the European Union, in 2010, they were responsible for 36% of the deaths (ABREU et al. 2016). In 2016, in Brazil, according to DataSus, from the 1,309,774 deaths, 362,091 were caused by pathologies of the circulatory system, corresponding to 27.6% of the total. Evaluating the causes of death in Brazil, according to the Ministry of Health (2015), the deaths caused by ischemic diseases comprised 10.6% of the total

for people between 40 and 59 years old, and 11.2% for people over 60 years old. In both age groups, it was the main cause of death (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2018).

Coronary atherosclerosis is a chronic and insidious process, whose physiopathology has an inflammatory character and reshapes coronary arteries (DEAN et al. 2016).(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016)(Dean et al. 2016) The formation sequence of the atherosclerotic plaque begins with the vascular endothelial disorder in response to some aggression factor, increasing endothelial permeability. Consequently, low density cholesterol (LDL cholesterol) particles reach the innermost layer of the arteries and are imprisoned in the arterial wall, becoming exposed to oxidation, immunogenic, and begins to spread the inflammatory cascade that will eventually form the atheromatous plaque (FALUDI et al., 2017).

In addition to genetic predisposition, classic risk factors are described as contributing for the development of arterial atherosclerosis, especially hypertension, diabetes mellitus, smoking, stress, high cholesterol, and a sedentary life style. The lack of physical activity leads to obesity and diabetes *mellitus*, which are related to hypertriglyceridemia and inflammatory processes (DEAN et al., 2016).

The clinical condition can vary a lot, which may comprise asymptomatic patients, stable angina, and those who have developed acute coronary syndromes (ACS), which comprise unstable angina, acute myocardial infarction (AMI) without ST segment elevation (NSTEMI), and AMI with ST segment elevation (STEMI) (BONOW et al., 2013).

In the first half of the 20th century, the treatment for acute coronary syndromes was complete bed rest. The first measure that succeed in consistently reducing AMI was the development of coronary units, with a more effective monitoring of the acute phase. Later, the reperfusion therapy, with the employment of arteriography or thrombolytic drugs, and the establishment of antiplatelet drugs and beta blockers, enabled a great breakthrough in the treatment (BRAUNWALD 1998).

Nonetheless, the recurrence rates remained high, and the secondary prevention measures became object of study for post-discharge monitoring.

Both formal exercise and physical activity practice are related to a great mortality reduction in healthy and sick subjects (BANERJEA et al., 1964)(COELHO-RAVAGNANI et al., 2013)(ROGER, 1998)(KODAMA et al. 2009).

Paffenbarger (1988) was a pioneer by showing that greater participation in regular physical activity can partially neutralize the effect of some risk factors, such as smoking, hypertension, family history of atherosclerotic coronary disease, and obesity (BENETTI 2000). Several studies proved that physical activity has a positive effect in the prevention of atherosclerotic coronary disease, and is also related to improvement in insulin sensitivity, reduction of serum triglycerides, and high cholesterol (BLEICH, H.L. e VERRIER 1986) (SCHULER et al., 1992)(NIEBAUER et al., 1996)(LAMPMAN et al., 1995).

Almost every cardiovascular risk factor is linked to oxidative stress (KATTOOR et al. 2017). Regular physical exercises causes muscle lesions and inflammation, which also increases the reactive oxygen species (ROS) during the training session. Nonetheless, continuous exposition to this process can cause an adaptive response that increases the body's defense conditions against oxidative stress. The balance between prooxidants and antioxidants is influenced by the training's frequency and intensity (CRUZAT et al. 2007).

The purpose of this study was to evaluate the effects of cardiovascular and metabolic rehabilitation on the cardiovascular function, biochemical parameters, and redox status of patients after hospitalization by acute coronary syndrome, in a referral cardiology hospital of the Northern region of the State of Santa Catarina, Brazil.

Materials and Methods

Design and Ethical Aspects:

This is an observational and prospective study that employed the subjects themselves as control, which were evaluated in three moments: moment of preparticipation in the cardiovascular and metabolic rehabilitation program after hospital discharge (T1), moment after participation in phase 2 (T2), and moment after participation in phase 3 (T3).

This project was submitted to the Research Ethics Committee of the University of the Region of Joinville - Univille, after which it was tagged with the number 2.818.836. It received the term of authorization for co-participant institution research, issued by the department of teaching and research of the Hospital Regional Hans Dieter Shmidt (HRHDS).

Sample:

This study was performed with 49 patients that received medical care in the HRHDS' Cardiopulmonary and Metabolic Rehabilitation Clinic and in the Cardiovascular and Metabolic Rehabilitation Program of the University of Univille, both located in the city of Joinville, Santa Catarina, Brazil. The sample's size was achieved by chance, considering the limited amount of openings available in the HRHDS' CVR.

The inclusion criteria were: a) Men and women over 18 years old; b) Diagnosis of atherosclerotic coronary disease, with hospitalization by acute coronary syndrome, occurred after December 2017; c) Clinically stabilized disease (drug treatment and/or percutaneous revascularization or surgery).

The exclusion criteria were: a) Unstable angina; b) Valvulopathies with indication of surgical treatment; c) Hypertension; d) Decompensated heart failure; d) Complex ventricular arrhythmias; e) Suspicion of unstable or serious left coronary artery lesion; f) Infectious endocarditis; g) Serious, non-corrected congenital cardiopathies; h) Acute phase of pulmonary thromboembolism; i) Dissection of aorta type A or acute phase of type B; j) Serious and symptomatic obstruction of the left ventricle exit; k) Decompensated diabetes mellitus; l) Any condition of contraindication to the performance of physical activity.

Evaluation Protocols:

The subjects were monitored after hospitalization by acute coronary syndrome and performed the prerehabilitation tests phase 2 (T1), after 20 sessions of the CVR program - phase 2 (T2), and after 24 sessions of the CVR program - phase 3 (T3). All patients maintained the use of medications as prescribed by the assistant cardiologist.

Cardiovascular and Metabolic Rehabilitation Program (CVR)

Considering that the CVR's phase 1 is the one performed during hospitalization, once the clinic treatment begins, after discharge, the patient is transferred to the CVR's phase 2.

CVR Program - phase 2: The patients underwent 20 sessions composed of aerobic exercises in treadmill, stretching, and targeted muscle exercises with weights, hand grip, and balls. The CVR Program's phase 2 was performed at the HRHDS' Cardiovascular Rehabilitation Clinic and was executed by physiotherapists, nutritionists, and nurses. The exercises were prescribed and developed by a multidisciplinary team and monitored by visitations of the cardiologist in charge, which were made once a week. Each session of the CVR Program had 60 minutes; the first 30 minutes were spent on the treadmill, employing the intensity of 40 to 70% of the maximum heart rate (FCmax) evaluated in the ergometric test (Bruce protocol). All patients were monitored through frequency meters of the Polar brand, model H10. An altered Borg scale was used to indicate the subjective effort sensation. The patients also made targeted exercises and stretches for muscle strengthening; and in every session, the patients performed three series with 15 repetitions (3x15), employing hand grips with weight regulation (brand *WCT fitness*).

CVR Program - phase 3: The patients underwent 24 sessions composed of aerobic exercises in treadmill/elliptical/bicycle, stretching, and targeted muscle exercises in the machines, hand grip, and balls. The CVR Program's phase 3

was performed at the University of the Region of Joinville (Univille), coordinated by a physiologist professor, and performed by a multidisciplinary team under the monitoring of the same cardiologist of phase 2. Each session of the CVR Program had 60 minutes; the first 30 minutes were spent on the treadmill/elliptical/bicycle, employing the intensity of 70 to 85% of the FCmax evaluated in the ergometric test (Bruce protocol). All patients were monitored through frequency meters of the Polar brand, model H10. An altered Borg scale was used to indicate the subjective effort sensation. The patients also made targeted exercises in the weight machines and stretches for muscle strengthening; and in every session, the patients performed three series with 15 repetitions (3x15), employing hand grips with weight regulation (brand *ECT fitness*).

Ergometric test

The ergometric test was performed with 3 electrocardiogram derivations (CM5, D2M, and V2M), in a treadmill of the brand Total Health and with the ErgoPC analysis software, of the Micromed brand. The Bruce protocol was used as standard. We employed the metabolic equivalent (MET) as expression of the maximum VO_2 (UCHIDA, NETO E CHALELA 2013). By definition, 1 MET corresponds to the amount of energy spent in rest for 1 minute, approximately to the energy consumption (VO_2) of 3.5 ml/kg/min (ARAUJO, HERDY e STEIN 2013). When the energy expenditure is expressed in MET, it tells the number of times in which the metabolism in rest was multiplied during an activity.

Sample preparation

All blood samples were collected at the HRHDS's cardiovascular rehabilitation clinic after fasts from 8 to 10 hours, centrifuged with the support from the hospital's laboratory and sent refrigerated within 48 hours to the Univille's laboratory for analysis.

Erythrocytes and plasma were prepared from whole blood samples, which was collected and transferred to heparinized tubes for erythrocyte separation.

Blood samples were centrifuged at 1,000 × g, plasma was then removed by aspiration. Erythrocytes were washed three times with cold saline solution (0.153 mol/L of sodium chloride). Lysates were prepared by the addition of 1 mL of distilled water to 100 µL of washed erythrocytes and frozen at -80°C until the determination of the antioxidant enzyme activities. For antioxidant enzyme activity determination, erythrocytes were frozen and thawed three times, and centrifuged at 13,500 × g for 10 min. The supernatant was diluted in order to achieve an approximate concentration of 0.5 mg/mL of protein.

Biochemical parameters

The dosages of glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides were obtained using Liquiform kits (reference 133, 76, 13, and 87, respectively, of the company Labtest). The determinations were performed by spectrophotometry. To determine the serum levels of LDL cholesterol, the Fredewald equation was employed.

Oxidative stress parameters

Thiobarbituric acid-reactive species (TBARS)

As index of oxidative stress, we used the formation of TBARS during acid-heating reaction, as previously described by Esterbauer and Cheeseman (ESTERBAUER and CHEESEMAN, 1990). The results were expressed in malondialdehyde (MDA) equivalents (nmol) per milligram of protein.

Protein Carbonyl Content

The method to determine the protein carbonyl content was based on the reaction of carbonyl groups with 2,4-dinitrophenylhydrazine to form 2,4-dinitrophenylhydrazone detected at 370 nm, as previously described by Reznick and Packer (REZNICK and PACKER, 1993). Protein carbonyls content were expressed in nmol/mL of plasma.

Total Sulfhydryl Content

The total sulfhydryl content was determined according to the method described by Aksenov and Markersbery (2001), which is based on the reduction of dithionitrobenzoic acid (DTNB) by thiols, generating a yellow derivative (TNB) that is spectrophotometrically measured at 412 nm (AKSENOV and MARKESBERY, 2001). The total sulfhydryl content was expressed in nmol TNB/mg of protein.

Measurement of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase activities

The catalase (CAT) activity was measured by decrease rate in hydrogen peroxide absorbance at 240 nm and expressed in U/mg of protein, as described by Aebi (AEBI, 1984). Superoxide dismutase (SOD) activity was assayed by the method described by Marklund (MARKLUND, 1985), using a process that is highly dependent of superoxide ($O_2^{\bullet-}$), which is a SOD substrate and is expressed in U/mg of protein. The glutathione peroxidase activity (GSH-Px) was measured by the Wendel method (WENDEL, 1981), using tert-butylhydroperoxide as substrate. The decomposition of NADPH was monitored in a spectrophotometer at 340 nm and the results were expressed in U/mg of protein.

Statistical analysis

The data analysis was performed through the STATA 14.0 software (STATA Corporation, College Station, TX, USA). Descriptive statistics were employed to describe the sample's demographic and clinical characteristics. The comparison between the monitored subjects and the drop-outs in T2 and T3 was evaluated by the chi-square test.

The means of the changes were calculated by subtracting the mean score after cardiovascular rehabilitation (T2 and T3) from the cardiovascular prerehabilitation mean score (T1/base), for each oxidative, biochemical, and physiological parameter. Positive changes indicate mean decrease, as negative changes indicate mean increase. The effect size was calculated as [mean difference / standard deviation of the change mean (SD)] to estimate the magnitude of the change (the greater the effect size (ES) value, the greater the

change). An usually employed interpretation refers to the effect size as small ($ES < 0.2$), medium ($ES = 0.5$ or between 0.3 and 0.7), and large ($ES > 0.8$) (LAKENS 2013).

The statistical significance of the changes was evaluated through paired t tests (regular data) and samples paired through the Wilcoxon test (non-regular data – carbonylated protein content, TBARS, glucose, triglycerides, and maximum heart rate). The level of 5% was considered as significant.

Results

From the 49 patients evaluated at the beginning of the cardiovascular rehabilitation program (T1); 48 concluded phase 2 (T2), composed of 20 sessions; and 46 concluded phase 3 (T3), composed of 24 sessions of the program. The reason for loss in T2 and T3 was the lack of adhesion to the program, interruption by the will of the patient. It is important to report that there was no interruption or abandonment of the program due to a serious adverse clinical event. Comparing the subjects that were monitored and those who dropped-out (chi-square test), there was no statistically significant difference in most characteristics.

Table 1 presents the sample's characteristics according to the demographic and clinical variables at the beginning of the study. Most subjects were male (73.5%) and was under 64 years old. The mean age of the sample was 58 years [standard deviation (SD) 10 years]. As for the diagnosis, 31.1%, 40.0%, and 28.9% respectively presented unstable angina, AMI without ST segment elevation (NSTEMI), and AMI with ST segment elevation (STEMI). Approximately 67% did not have family history of AMI. Most of the patients had systemic hypertension, smoked in the past or were currently smoking, had a sedentary lifestyle, and were overweight or obese. As for drug use, the ones most employed were acetylsalicylic acid (ASA), simvastatin, and captopril.

Table 1. Sample characteristics according to demographic and clinical variables at baseline, Joinville, (n=49)

Variables	N	%
Demographic characteristics		
Sex		
Female	13	26.5
Male	36	73.5
Age		
< 64 years (adults)	34	73.9
> 64 years (elderly)	12	26.1
Clinical characteristics		
Diagnostic		
Unstable angina	14	31.1
NSTEMI	18	40.0
STEMI	13	28.9
Arterial hypertension		
No	15	34.1
Yes	29	65.9
Previous CAD		
No	30	66.7
Yes	15	33.3
Family history of MI		
No	30	66.7
Yes	15	33.3
Diabetes mellitus		
No	34	75.6
Yes	11	24.4
Dyslipidemia		
No	29	64.4
Yes	16	35.6
BMI classification		
Normal weight	17	37.8
Overweight	7	15.6
Obesity (I and II)	21	46.6
Smoking status		
Never smoking	22	48.9
Ex-smoking	20	44.4
Current smoker	3	6.7
Sedentary lifestyle		
No	5	11.1
Yes	40	88.9

Use of medications		
Acetylsalicylic acid		
No	2	4.4
Yes	43	95.6
Statin		
Atorvastatin	7	15.6
Rosuvastatin	2	4.4
Simvastatin	36	80.0
Beta-adrenergic blockers		
Atenolol	23	52.3
Bisoprolol	1	2.3
Carvedilol	20	45.4
ACE inhibitors		
Captopril	38	100.0

Values lower than 49 due to missing data; NSTEMI, non-ST-segment elevation myocardial infarction; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction BMI, body mass index; MI, myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; ACE, Angiotensin-converting enzyme.

The results of the different parameters of oxidative, biochemical, and physiological stress at initial time (T1), after phase 2 (T2), and after phase 3 (T3) of the Cardiovascular and Metabolic Rehabilitation Program are presented in Figures 1, 2, 3, and 4, and in Table 2.

According to Figure 1, there was significant increase ($p < 0.05$) between T1 and T2 in the total content of carbonylated proteins (A), sulfhydryls (B), and the levels of TBARS (C). In Figure 2C, it can be seen increase in the activity of GSH-Px; however, there was no change in the SOD (A) and CAT (B) activities.

Regarding the physiological parameters (Figure 4) between T1 and T2, there was significant increase ($p < 0.05$) in the number of MET and maximum heart rate reached in the ergometric test.

Considering the biochemical parameters (Figure 3) between T1 and T2, it can be seen significant decrease ($p < 0.05$) in the glucose levels (A); however, there was no significant change for triglycerides (B), total cholesterol (C), HDL cholesterol (D), and LDL cholesterol (E).

Observing the Effect Size (ES), the greatest impact is related to the number of MET and the oxidative stress parameters (total content of sulfhydryls, TBARS, and GSH-Px) (Table 2).

As for the results analyzed between T2 and T3, there was significant increase ($p<0.05$) in the total content of sulfhydryls (Figure 1B), CAT (Figure 2B), and SOD (Figure 2A). On the other hand, there was significant decrease ($p<0.05$) in the content of carbonylated proteins (Figure 1A) and TBARS (Figure 1C). In the activity of GSH-Px, there was no significant change (Figure 2C). Significant decrease ($p<0.05$) was also seen for LDL cholesterol (Figure 3E), although with medium ES) (Table 2). The biggest ES was seen in the content of sulfhydryls, CAT, and SOD (Table 2). According to Figure 3, no significant change was seen between T2 and T3 for glucose (A), triglycerides (B), total cholesterol (C), and HDL cholesterol (D).

As for the results evaluated between T1 and T3, significant increase ($p<0.05$) was seen in parameters that improve the redox status, such as the total content of sulfhydryls (Figure 1B), CAT (Figure 2B), SOD (Figure 2A), and GSH-Px (Figure 2C), as no significant change was seen for TBARS (Figure 1C) and carbonylated proteins (Figure 1A). Evaluating the physiological parameters, there was significant increase in the number of MET reached (Figure 4). As for the biochemical parameters, there was significant increase ($p<0.05$) for HDL cholesterol (Figure 3D), which increased with medium ES, and significant decrease for LDL cholesterol (Figure 3E), also with medium ES (Table 2), not presenting changes for glucose (Figure 1A), triglycerides (Figure 1B), and total cholesterol (Figure 3C). The greatest ES was seen for sulfhydryls, SOD, GSH-Px, and number of MET (Table 2). There was significant increase ($p<0.05$) of the number of MET reached from T1 to T2 and T3, although there was no significant change between T2 and T3.

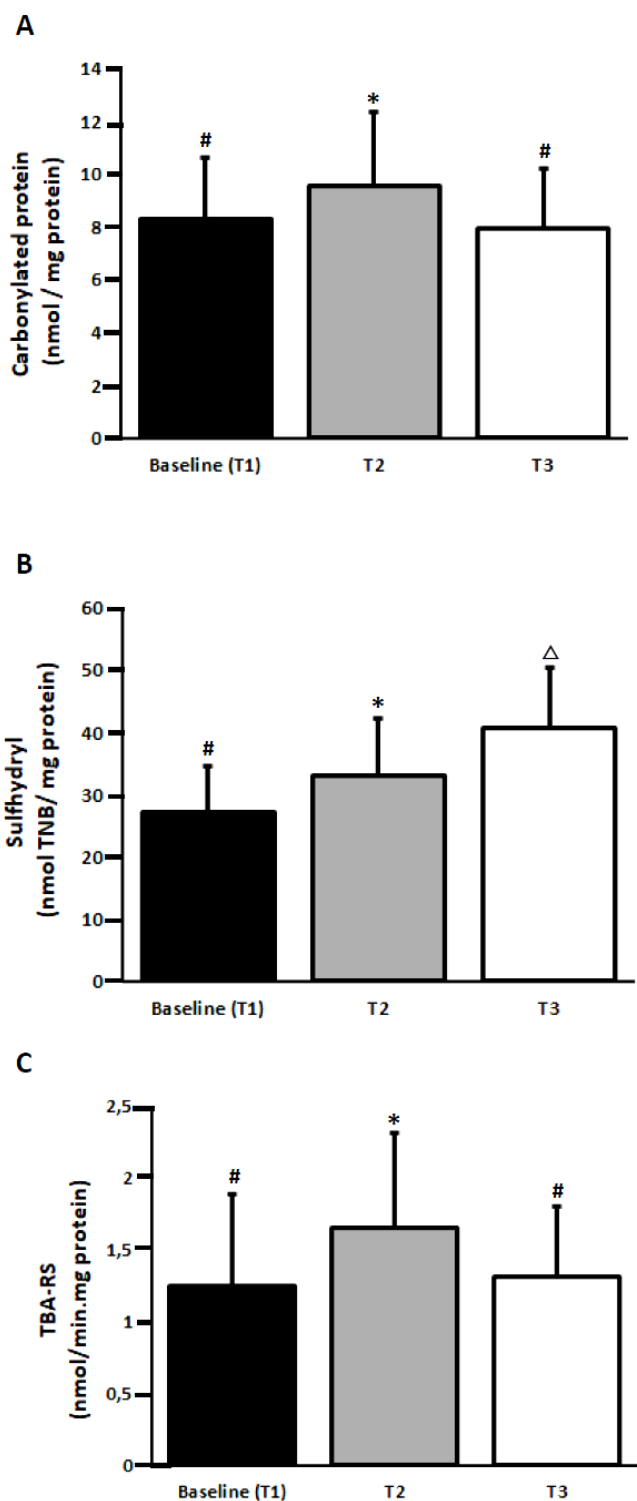


Figure 1 – Oxidative stress parameters: **(A)** Total Carbonyl Content; **(B)** Total Sulfhydryl content; **(C)** Reactive Substances to Thiobarbituric Acid (TBA-RS) at baseline (T1), T2 e T3. Different symbols among the times indicate a statistically significant association ($p < 0.05$).

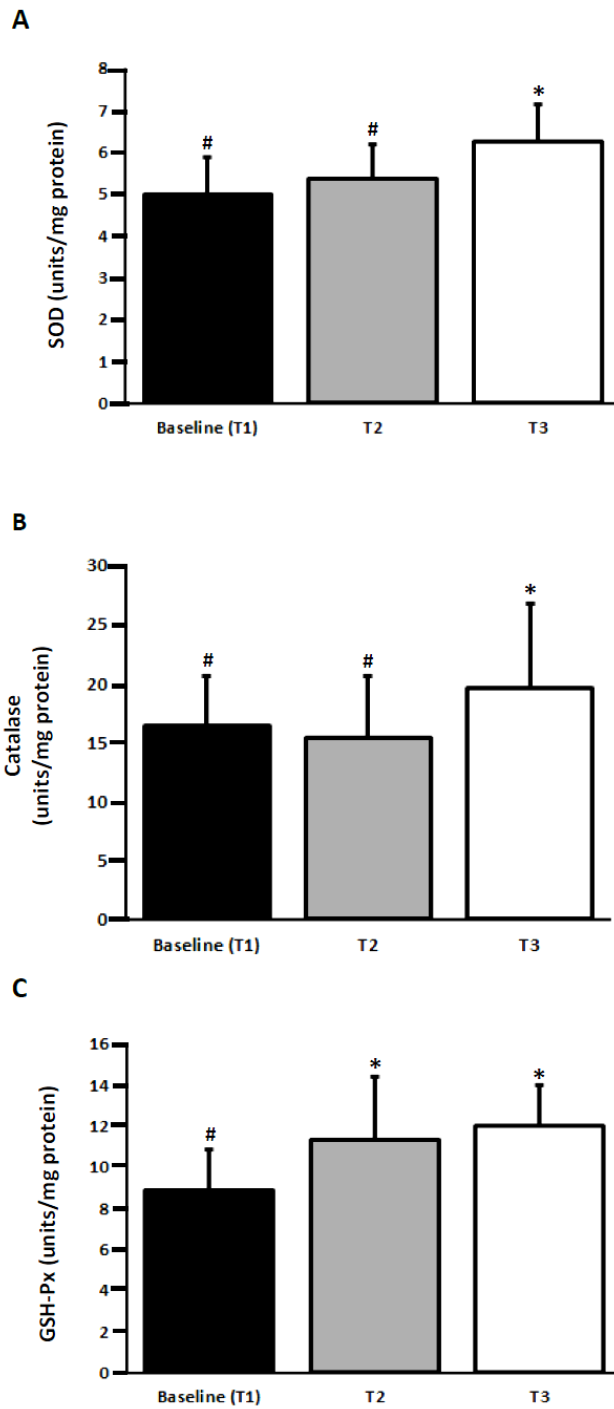


Figure 2 – Oxidative stress parameters (antioxidant enzyme activities): **(A)** Superoxide Dismutase (SOD); **(B)** Catalase; **(C)** Glutathione Peroxidase (GSH-Px) at baseline (T1), T2 e T3. Different symbols among the times indicate a statistically significant association ($p < 0.05$).

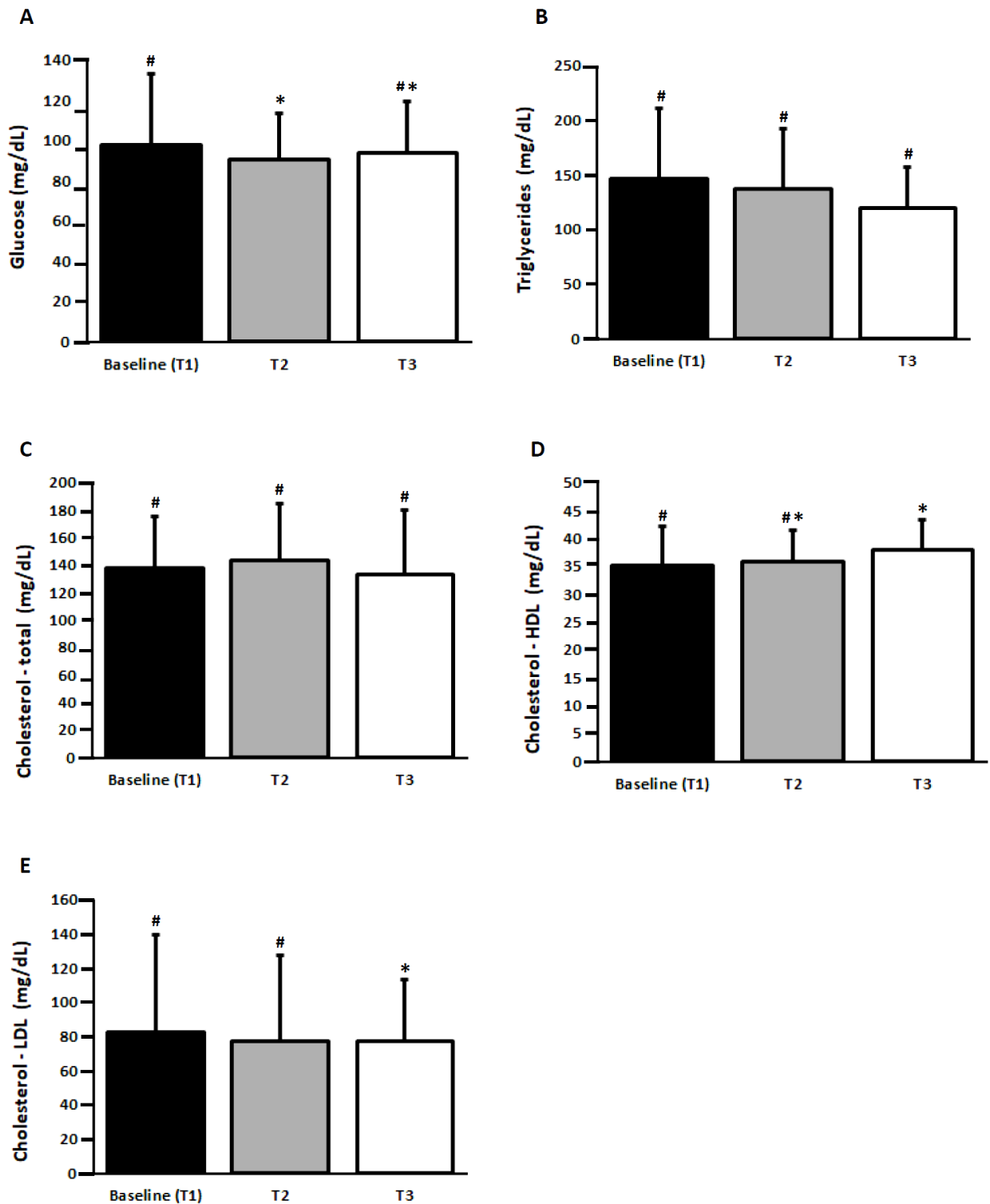


Figure 3 – Biochemical parameters: **(A)** Glucose; **(B)** Triglycerides; **(C)** Cholesterol (total); **(D)** Cholesterol (HDL); **(E)** Cholesterol (LDL) at baseline (T1), T2 e T3. Different symbols among the times indicate a statistically significant association ($p < 0.05$).

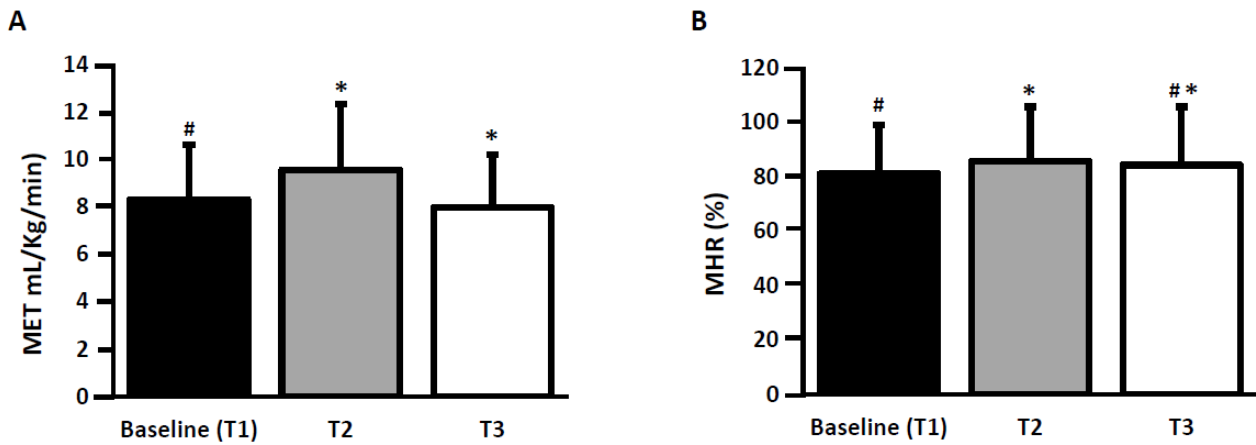


Figure 4 – Physiological parameters: **(A)** Metabolic equivalent (MET); **(B)** Maximum heart rate (MHR) at baseline (T1), T2 e T3. Different symbols among the times indicate a statistically significant association ($p < 0.05$).

Table 2. Overall means of different oxidative, biochemical and physiological parameters at baseline (T1) and after phase 2 (T2) and phase 3 (T3) cardiovascular rehabilitation, with change scores and effect sizes

Parameters	Baseline Mean (SD)	T2 Mean (SD)	T3 Mean (SD)	From baseline to T2		From baseline to T3		From T2 to T3	
				p-value*†	Effect size	p-value*†	Effect size	p-value*†	Effect size
Oxidative stress									
Sulfhydryl	27.2 (7.2)	33.1 (9.2)	40.8 (9.7)	<0.01	0.7	<0.01	1.4	<0.01	1.0
Carbonyls	8.4 (2.3)	9.5 (2.7)	7.9 (2.2)	<0.01	0.4	0.33	0.3	<0.05	0.5
TBA-RS	1.2 (0.6)	1.6 (0.7)	1.3 (0.5)	<0.01	0.7	0.82	0.1	<0.05	0.5
Catalase	16.4 (4.3)	15.3 (5.3)	19.5 (7.1)	0.30	0.2	<0.05	0.5	<0.01	0.7
SOD	4.9 (0.8)	5.3 (0.8)	6.2 (0.8)	0.09	0.3	<0.01	1.2	<0.01	1.3
GSH-Px	8.8 (1.9)	11.3 (3.1)	12.0 (1.9)	<0.01	0.7	<0.01	1.1	0.09	0.3
Biochemical analysis									
Glucose	97.9 (35.0)	90.3 (23.3)	94.0 (25.2)	<0.05	0.3	0.70	0.2	0.35	0.1
Triglycerides	146.7 (63.6)	136.6 (55.4)	120.0 (36.94)	0.06	0.2	0.25	0.2	0.78	0.2
Cholesterol (total)	138.1 (37.2)	143.7 (40.9)	133.3 (46.6)	0.32	0.1	0.12	0.1	0.50	0.2
Cholesterol (HDL)	35.1 (7.1)	35.9 (5.6)	37.9 (5.4)	0.54	0.1	<0.05	0.4	0.12	0.4
Cholesterol (LDL)	75.9 (31.6)	81.1 (37.1)	59.8 (36.3)	0.29	0.2	<0.05	0.3	<0.05	0.5
Physiological analysis									
MET	7.2 (2.4)	8.9 (2.3)	8.7 (2.9)	<0.01	1.2	<0.01	0.8	0.76	0.1
MHR	81.0 (17.9)	85.4 (20.2)	84.3 (21.3)	<0.05	0.3	0.29	0.2	0.61	0.1

*P-value derived from paired t test; †P-value derived from paired samples Wilcoxon test; SD, standard deviation; TBA-RS, thiobarbituric acid - reactive substances; SOD, superoxide dismutase; GSH-Px, glutathione peroxidase; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoproteins; MET, metabolic equivalent; MHR, maximum heart rate.

Discussion

Considering the elevated risk of recurrence of AMI, measures of secondary prevention, such as cardiovascular and metabolic rehabilitation (CVR) are essential to improve and monitor the patients' treatment. This observational, longitudinal, and prospective study investigated the effects of a CVR program (phases 2 and 3) on biochemical parameters, the redox status, and the cardiorespiratory fitness of patients after hospitalization by acute coronary syndrome. The results prove that the CVR was efficient to decrease oxidative stress, and improve the lipid profile and cardiovascular fitness.

Despite the increase of oxidative stress markers between T1 and T2 (carbonylated proteins and TBARS), this change was not sustained when T1 was compared to T3, and the sulfhydryl content remained increased. On the other hand, there was increase in the activity of antioxidant defense enzymes of the cardiovascular prerehabilitation base levels (T1) in comparison to the end of the monitoring (T3). Participating in the cardiovascular rehabilitation program increased the total content of sulfhydryls, suggesting protection against protein oxidation (M Y. AKSENOV and MARKESBERY 2001).

Cardiovascular diseases are the greatest causes of mortality and morbidity worldwide (O'GARA et al., 2013). Atherosclerosis is a pathological process usually related to cardiovascular diseases, and oxidative stress has a significant impact on it, oxidizing lipids and proteins, which are deposited in the innermost layer of the arteries, developing atheromatous plaques (STOCKER and KEANEY 2004)(YANG et al. 2017). The oxidation of the LDL cholesterol is the first stage of development and progression of atherosclerosis in coronary arterial disease (KATTOOR 2017)(WITZTUM and STEINBERG 1991). Our results, after the CVR program, phases 2 and 3, showed improvement in the enzymatic defense mechanisms against oxidative stress through the increase of sulfhydryl content, as well as increase in the activity of the antioxidant enzymes SOD, CAT, and GSH-Px.

Fukuda (2013), monitoring 100 patients with several heart diagnoses (24 patients after AMI), suggested that there is an inverse relation between

cardiovascular fitness and oxidative stress, evaluating the presence of reactive oxygen species (ROS) and cardiorespiratory capacity through maximum volume of oxygen consumption (VO_2) in cardiopulmonary test with cycle ergometer. In the same study, cardiovascular rehabilitation improved the patients' redox status, with significant correlation between VO_2 increase and improvement in antioxidant defense, in addition to reduction of ROS (FUKUDA et al. 2013). Our study shows that these findings are also found when only patients submitted to cardiovascular rehabilitation after acute coronary event are evaluated.

Evidence of several studies show that, in rest, athletes have increased SOD activity, in addition to increased levels of glutathione, and reduced TBARS, in comparison to non-athletes, suggesting that the practice of physical exercises correlates with greater antioxidant protection (LUSHCHAK 2012; GOUGOURA ET AL. 2007; ORTENBLAD, MADSEN AND DJURHUUS 1997). Although the increased SOD activity among athletes finds consensus in several previous studies when athletes of different sport modalities are analyzed—handball (DJORDJEVIC et al. 2011), rugby (EVELSON et al. 2002), soccer (Cazzola et al. 2003), the CAT activity has less conclusive data, with some studies showing activity decrease or even absence of difference between trained and sedentary subjects (DJORDJEVIC et al. 2011; LEKHI et al 2007; MIYAZAKI et al. 2001).

In the decade of 1990's demonstrated that resistance exercise is able to result in a phenotype of greater resistance to ischemia-reperfusion injury, and later this effect was shown to be related to the increase in SOD in myocytes (POWERS, RADAK, and JI 2016).

Analyzing patients after acute coronary syndrome, we found significant increase in the SOD, CAT, and GSH-Px activities, proving that the improvement in antioxidant defense includes patients that were not athletes and with cardiopathies. The effect size (ES) for CAT was moderate, while SOD and GDH-Px had a large ES.

GSH-Px is an essential intracellular enzyme that plays a crucial role in the inhibition of the lipid peroxidation process—reducing lipid hydroperoxides—,

preventing the formation of secondary radicals, therefore protecting the cells against oxidative stress (YOUNG and WOODSIDE 2001).

The O₂ total consumption (maximum VO₂) can increase 10 to 20 times during intense physical effort, resulting in the fast production of reactive species. Nevertheless, the regular practice of physical activity predisposes the generation of antioxidant agents that can cause an adaptive response that gives protection against the acute damages caused during the effort. Due to such adaptive response, there is intracellular signalization that can activate genes related to balance between oxidants and antioxidants (BARRA et al. 2010). Although the data about supplementation with antioxidants in diet are inconsistent, the best strategy to stimulate defense against oxidative stress was stimulating the enzymatic system through physical exercise (JI 2002) (Finkel and Holbrook 2000). Additionally, the balance between prooxidants and antioxidants is affected by the training's frequency and intensity (CRUZAT et al. 2007), since more intense exercises can generate greater levels of ROS, demanding more adaptation from the enzymatic antioxidant defense system (LI LI JI 2000).

Despite the reduction of the blood sugar level from T1 to T2, this result was not sustained when the analysis moved on to T3. Although the total cholesterol levels did not change in the study, there was significant increase of HDL cholesterol and decrease of LDL cholesterol, in which the improvement was concentrated in the cardiovascular rehabilitation's phase 3.

Although the finding of the literature regarding the impact of physical exercise in LDL cholesterol is discordant (WANG and XU 2017), intense physical exercises change the relation of the LDL cholesterol subtypes, decreasing the proportion of small particles and increasing those of moderate size (WILLIAM E. KRAUS et al. 2002)(Wang and Xu 2017). Similarly, there is decrease in the proportion of the oxidized particles (Vinagre et al., 2007) and increase of the LDL cholesterol's resistance against oxidation, possibly due to improvement of the endogenous system of antioxidant defense (ELOSUA et al. 2003)(VINAGRE et al. 2007).

A meta-analysis of 2007 evaluated 25 studies that, in total, included 1404 subjects, and proved that physical exercises are related to HDL cholesterol

improvement, a response that depends on the exercise's intensity, suggesting improvement with effort over 900 kilocalories per week (KODAMA et al. 2007). In a systematic review made by Prado et al (2002), it was shown that aerobic physical exercises can cause beneficial changes in HDL cholesterol and in the HDL2-cholesterol subfraction (main antiatherogenic subfraction), as well as in LDL cholesterol, making it less atherogenic (PRADO AND DANTAS 2002).

The patients that were monitored in this study showed significant LDL cholesterol decrease, with medium effect size although. The impact on HDL cholesterol also had medium effect size, suggesting that the exercise intensity of the HRHDS cardiovascular rehabilitation program should be increased. Monitoring patients in a cardiovascular rehabilitation program of 20 sessions, Brandão (2020) found changes with moderate effect size for total cholesterol, triglycerides, and LDL cholesterol; nonetheless, he did not find significant changes for HDL cholesterol (BRANDÃO et al. 2020).

On the other hand, aerobic exercise was related to the increase in oxidized HDL cholesterol, which shows improvement in the reverse cholesterol transport, optimizing HDL related cardioprotection. The increase in the oxidized HDL cholesterol particle was positively correlated with the increase in maximum VO_2 generated by physical training (TIAINEN et al. 2016).

The significant improvement in cardiorespiratory fitness, expressed by the number of MET reached, had a large effect size, and was the moment of best response between T1 and T2. Between T2 and T3, there was no significant difference, although the increase was sustained in relation to T1. A possible explanation is that, after the fast increase of physical fitness at the initial moment, when the patients are under a more intense monitoring, additional gains became harder to obtain. Nonetheless, the extension of physical exercises from T2 to T3 maintained the benefit obtained at the initial phase.

Roger et al. (1988) shown in a cohort that the increase in 1 metabolic equivalent (MET – 3.5 ml/kg/min) in cardiorespiratory fitness is related to the decrease of 20% to 25% in cardiovascular mortality (ROGER 1998). The increase of 1 MET in energy estimate is related to the decrease of 15% in the

risk of cardiovascular or coronary disease. On the other hand, patients with less than 7.9 MET are subject to greater risk of general mortality and cardiovascular disease (KODAMA et al. 2009). In this sense, several meta-analyses show that cardiovascular rehabilitation can reduce mortality and the risk of reinfarction and rehospitalization in patients with cardiopathies (LAWLER, FILION, and EISENBERG 2011)(HERAN et al. 2011)(ANDERSON et al. 2016)(LEAR et al. 2017). The significant cardiorespiratory fitness improvement indicated by the increase of the MET reached with large effect size, show how important cardiovascular rehabilitation is as an important tool for patients follow up after the occurrence of acute coronary syndrome.

There was no significant increase of the maximum heart rate reached. Nevertheless, using beta blockers in the first year after acute coronary syndrome can interfere in the parameter. From the 49 monitored patients, 44 were using some beta blocker.

The fact of there was no abandonment of the cardiovascular rehabilitation program due to a serious adverse clinic event was an important positive point, indicating the safety of controlled physical activity for patients after suffering acute coronary syndrome.

We found as limitations in the present study the absence of a control group of patients not submitted to physical effort for data comparison, which can be done in future studies. The size of the sample was limited because this paper was accompanying the implantation of the HRHDS cardiovascular rehabilitation program, which also resulted in a greater time interval between the cardiovascular event and the beginning of the physical exercises. The directives about this theme recommend that the cardiovascular rehabilitation is precociously started (HERDY et al. 2014).

Additionally, the assessment of physical fitness through the treadmill test may reflect an improvent in the patient's motor aptitude to the effort and, therefore, not reflect an actual improvement in aerobic capacity. This question could have been better evaluated though the analysis of the maximum oxygen consumption (VO_2 máx), obtained by the cardiopulmonary exercise test, with gas analysis.

In conclusion, cardiovascular rehabilitation is an important therapeutic strategy for patients that developed acute coronary syndrome, and can improve the redox status, possibly reducing inflammation and endothelial disorders. Although it causes an increase in the acute production of ROS, it is able, over time, to generate adaptative responses in the antioxidant defense system, contributing to the reduction of oxidative stress. It also helps to improve the cardiorespiratory fitness and the metabolic profiles, more specifically in the lipid profile.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

- Aebi, H. 1984. "Catalase in Vitro." *Methods in Enzymology* 105: 121–26.
- Aksenov, MY, and WR Markersbery. 2001. "Changes in Thiol Content and Expression of Glutathione Redox System Genes in the Hippocampus and Cerebellum in Alzheimer's Disease." *Neuroscience Letters* 302: 141–45.
- Anderson, L, N Oldridge, Zwisler Ad, K Rees, N Martin, and Taylor Rs. 2016. "Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease (Review)," no.1.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3>.www.cochranelibrary.com.
- Araujo, Claudio, Artur Herdy, and Ricardo Stein. 2013. "Medida Do Consumo Máximo de Oxigênio: Valioso Marcador Biológico Na Saúde e Na Doença." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 100 (4): 51–53.
- Banerjea, J. C., G. Biorck, H. K. Hllersteine, T. A. Lloyd Davies, J. K. Maddox, and A. Puhlev. 1964. "Rehabilitation Of Patients With Cardiocascular Diseases." Geneva.
- Barra, KiriBarra, K., Barbosa, F., Maria, N., Costa, B., Paula, O. D. E., Minim, P. R., Bressan, J., Federal, U., Bressan, J., Federal, U., Federal, U., Geral, B., &

Federal, U. (2010). Estresse oxidativo: conceito , implicações e fatores modulatórios Ox, 629–643. *aque*, Ferreira Barbosa, Neuza Maria, Brunoro Costa, Oliveira D E Paula, Paula Rodrigues Minim, Josefina Bressan, et al. 2010. “Estresse Oxidativo: Conceito , Implicações e Fatores Modulatórios Oxidative Stress : Concept , Implications” 23 (4): 629–43.

Benetti, Magnus. 2000. “REGRESSAO DA ATEROSCLEROSE CORONARIANA.” *Atividade Física e Saúde* 5 (3): 58–75.

Bleich, H.L., and Verrier, R.L. 1986. “Physical Activity, All-Cause Mortality, And Logevity of College Alumni.” *The New England Journal of Medicine* 294 (21): 1165–70.

Bonow, Robert O., Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, and Peter Libby, eds. 2013. *Braunwald, Tratado de Doenças Cardiovasculares*. 9th ed. Elsevier.

Brandão, Ana Denise, Jeferson Hernandes da Silva, Sarah Mariane Oliveira Lima, Leiciane Lima, Bhianca Loize, Antônio Adolfo Mattos de Castro, Claudia Kümpel, and Elias Ferreira Porto. 2020. “Short and Long Term Effect of Treatment Non-Pharmacological and Lifestyle in Patients with Metabolic Syndrome.” *Diabetology & Metabolic Syndrome* 12 (1): 10–17. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0522-y>.

Braunwald, Eugene. 1998. “Evolution of the Management of Acute Myocardial Infarction: A 20th Century Saga.” *Lancet* 352 (9142): 1771–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03212-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03212-7).

Cazzola, Roberta, S. Russo-Volpe, G. Cervato, and B. Cestaro. 2003. “Biochemical Assessments of Oxidative Stress, Erythrocyte Membrane Fluidity and Antioxidant Status in Professional Soccer Players and Sedentary Controls.” *European Journal of Clinical Investigation* 33 (10): 924–30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01227.x>.

Coelho-Ravagnani, Christianne de Faria, Flávia Carolina Lemos Melo, Fabricio C. P. Ravagnani, Franz Homero Paganini Burini, and Roberto C. Burini. 2013. “ESTIMATIVA DO EQUIVALENTE METABÓLICO (MET) DE UM PROTOCOLO

DE EXERCÍCIOS FÍSICOS BASEADA NA CALORIMETRIA INDIRETA ESTIMATION.” *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte* 19: 134–38. <https://doi.org/10.1080/00397910701572456>.

Cruzat, Vinicius Fernandes, Marcelo Macedo Rogero, Maria Carolina Borges, and Julio Tirapegui. 2007. “Aspectos Atuais Sobre Estresse Oxidativo, Exercícios Físicos e Suplementação.” *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte* 13 (5): 336–42. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000500011>.

Dean, Konstantinos, Filippou Triposciadis, Paraschos Geleris, and Harisios Boudoulas. 2016. “ScienceDirect Coronary Atherosclerosis: Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management.” *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.04.003>.

Djordjevic, Dusica, Dejan Cubrilo, Marija MacUra, Nevena Barudzic, Dragan Djuric, and Vladimir Jakovljevic. 2011. “The Influence of Training Status on Oxidative Stress in Young Male Handball Players.” *Molecular and Cellular Biochemistry* 351 (1–2): 251–59. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0732-6>.

Elosua, R., L. Molina, M. Fito, A. Arquer, J. L. Sanchez-Quesada, M. I. Covas, J. Ordoñez-Llanos, and J. Marrugat. 2003. “Response of Oxidative Stress Biomarkers to a 16-Week Aerobic Physical Activity Program, and to Acute Physical Activity, in Healthy Young Men and Women.” *Atherosclerosis* 167 (2): 327–34. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00018-2).

Esterbauer, Hermann, and Kevin H. Cheeseman. 1990. “Determination of Aldehydic Lipid Peroxidation Products: Malonaldehyde and 4-Hydroxynonenal.” *Methods in Enzymology* 186 (C): 407–21. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-H](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-H).

Evelson, P., G Gambino, M Travacio, G. Jaita, J Verona, C Maroncelli, R Wikinski, S. Llesuy, and F. Brites. 2002. “Higher Antioxidant Defenses in Plasma and Low Density Lipoproteins from Rugby Players.” *European Journal of Clinical Investigation* 32 (11): 818–25.

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A,

Bertolami A, Pereira AC, Caramelli Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella-Filho A, Simão AF, Alencar Filho AC, Araújo DB B, Magalhães CC, Magnoni D, Negrão CE, Ferreira CES, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Rached FH Calderaro D, Gualandro DM, Mello Junior EP, Alexandre ERG, Sato IE, Moriguchi EH, Issa JS Santos FC, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HAR, Xavier HT, Pimentel IC, Giuliano ICB, Bertolami MC Diament J, Pesquero JB, Santos JE, Faria Neto JR, Melo Filho JX, Kato JT, Torres KP, Alves Assad MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos Filho RD, and Salgado Filho W RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLR, Giraldez VZR. 2017. “Atualização Da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção Da Aterosclerose – 2017” 109.

Finkel, Toren, and Nikki J. Holbrook. 2000. “Oxidants, Oxidative Stress and the Biology of Ageing.” *Nature* 408 (6809): 239–47. <https://doi.org/10.1038/35041687>.

Fukuda, Taira, Miwa Kurano, Kazuya Fukumura, Tomohiro Yasuda, Haruko Iida, Toshihiro Morita, Yumiko Yamamoto, Nami Takano, Issei Komuro, and Toshiaki Nakajima. 2013. “Cardiac Rehabilitation Increases Exercise Capacity with a Reduction of Oxidative Stress.” *Korean Circulation Journal* 43 (7): 481–87. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.7.481>.

Gougoura, Sofia, Michalis G. Nikolaidis, Iason A. Kostaropoulos, Athanasios Z. Jamurtas, Georgios Koukoulis, and Dimitris Kouretas. 2007. “Increased Oxidative Stress Indices in the Blood of Child Swimmers.” *European Journal of Applied Physiology* 100 (2): 235–39. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0423-x>.

Heran, Balraj S, Jenny M H Chen, Shah Ebrahim, Tiffany Moxham, Neil Oldridge, David R Thompson, and Rod S Taylor. 2011. “Europe PMC Funders Group Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease,” no. 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub2.Exercise-based>.

Herdy, AH, F López-Jiménez, CP Milani M Terzic, Carvalho T Stein R, Salvador Serra, CG Araujo, PC Zeballos, et al. 2014. “DIRETRIZ SUL-AMERICANA DE

PREVENÇÃO E REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR.” *Arq Bras Cardiol* 103 (2). <https://doi.org/10.5935/abc.2014S003>.

Ji, Li Li. 2002. “Exercise-Induced Modulation of Antioxidant Defense.” *Annals New York Academy Of Science* 959: 82–92.

Kattoor, A Joe John, Naga Venkata K Pothineni, Deepak Palagiri, and Jawahar L Mehta. 2017. “Oxidative Stress in Atherosclerosis.” *Curr Atheroscler Rep* 19 (42): 19–42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.

Kodama, Satoru, Kazumi Saito, Shiro Tanaka, Miho Maki, Yoko Yachi, Mihoko Asumi, Ayumi Sugawara, et al. 2009. “Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women.” *Journal of American Medical Association* 301 (19): 2024–35.

Kodama, Satoru, Shiro Tanaka, Kazumi Saito, Miao Shu, Yasuko Sone, Fumiko Onitake, Emiko Suzuki, et al. 2007. “Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Meta-Analysis.” *Archives of Internal Medicine* 167 (10): 999–1008. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.999>.

Lakens, Daniël. 2013. “Calculating and Reporting Effect Sizes to Facilitate Cumulative Science: A Practical Primer for t-Tests and ANOVAs.” *Frontiers in Psychology* 4 (NOV): 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>.

Lampman, R M, J T Santinga, P J Savage, D R Bassett, C R Hydrick, J D Flora, and W D Block. 1995. “Effect of Exercise Training on Glucose Tolerance, In Vivo Insulin Sensitivity, Lipid and Lipoprotein Concentrations in Middle-Aged Men With Mild Hypertriglyceridemia.” *Metabolism* 34 (3): 205–11.

Lawler, Patrick R, Kristian B Filion, and Mark J Eisenberg. 2011. “Efficacy of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Post – Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *American Heart Journal* 162 (4): 571-584.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.017>.

Lear, Scott A, Weihong Hu, Sumathy Rangarajan, Danijela Gasevic, Darryl Leong, Romaina Iqbal, Amparo Casanova, et al. 2017. "Articles The Effect of Physical Activity on Mortality and Cardiovascular Disease in 130 000 People from 17 High-Income , Middle-Income , and Low-Income Countries : The PURE Study." *The Lancet* 6736 (17): 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31634-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31634-3).

Lekhi, Chhavi, Pradeep H. Gupta, and Balwant Singh. 2007. "Influence of Exercise on Oxidant Stress Products in Elite Indian Cyclists." *British Journal of Sports Medicine* 41 (10): 691–93. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2007.037663>.

Lushchak, Volodymyr I. 2012. *Oxidative Stress – Environmental Induction and Dietary*. <https://doi.org/10.5772/2536>.

Marklund, S. 1985. *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. Edited by R.A. GREENWALD. 3^a. Boca Raton, FL, USA: CRC Press.

Ministério da Saúde. 2018. *Como Nascem Os Brasileiros: Uma Análise Da Adequação Da Assistência Pré-Natal e Das Indicações de Cesárea Por Critérios de Risco Epidemiológico a Partir Do Sinasc. Saúde Brasil 2017: Uma Análise Da Situação de Saúde e Os Desafios Para o Alcance Dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável*. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017_analise_situacao_saude_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustentavel.pdf.

Miyazaki, H., S. Oh-ishi, T. Ookawara, T. Kizaki, K. Toshinai, S. Ha, S. Haga, L. L. Ji, and H. Ohno. 2001. "Strenuous Endurance Training in Humans Reduces Oxidative Stress Following Exhausting Exercise." *European Journal of Applied Physiology* 84 (1–2): 1–6. <https://doi.org/10.1007/s004210000342>.

Niebauer, Josef, Rainer Hambrecht, Tamás Velich, Christian Marburger, Klaus Hauer, Jörg Kreuzer, Rainer Zimmermann, et al. 1996. "Predictive Value of Lipid Profile for Salutary Coronary Angiographic Changes in Patients on a Low-Fat Diet and Physical Exercise Program." *American Journal of Cardiology* 78 (2): 163–67. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)00251-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(96)00251-2).

O’Gara, Patrick T., Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey, Mina K. Chung, James A. De Lemos, Steven M. Ettinger, et al. 2013. “2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of St-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.” *Journal of the American College of Cardiology* 61 (4): 78–140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>.

Powers, Scott K., Zsolt Radak, and Li Li Ji. 2016. “Exercise-Induced Oxidative Stress: Past, Present and Future.” *Journal of Physiology* 594 (18): 5081–92. <https://doi.org/10.1113/JP270646>.

Prado, Eduardo Seixas, and Estélio Henrique Martin Dantas. 2002. “Efeitos Dos Exercícios Físicos Aeróbio e de Força Nas Lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína(A).” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 79 (4): 429–33. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2002001300013>.

Rees, Karen, Nicole Martin, and Rod S Taylor. 2016. “Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease” 67 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.044>.

Reznick, A.Z., and L. Packer. 1993. “Free Radicals and Antioxidants in Muscular Neurological Diseases and Disorders.” *Free Radicals: From Basic Science to Medicine.*, 425–37.

Roger, Veronique L. 1998. “Prognostic Value of Treadmill Exercise Testing,” 2836–41.

Schuler, Gerhard, Rainer Hambrecht, Gunter Schlierf, Josef Niebauer, Klaus Hauer, Josef Neumann, Eike Hoberg, et al. 1992. “Regular Physical Exercise and Low-Fat Diet Effects on Progression of Coronary Artery Disease.”

Stocker, Roland, and John F. Keaney. 2004. “Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis.” *Physiological Reviews* 84 (4): 1381–1478. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2003>.

Tiainen, Sanna, Riitta Luoto, Markku Ahotupa, Jani Raitanen, and Tommi

Vasankari. 2016. "6-Mo Aerobic Exercise Intervention Enhances the Lipid Peroxide Transport Function of HDL." *Free Radical Research* 50 (11): 1279–85. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1252040>.

Uchida, Augusto, Alexandre Murad Neto, and William Azen Chalela. 2013. *Ergometria, Teoria e Prática*. 3rd ed. Barueri, SP.

Vinagre, Carmen G.C., Elisabeth S. Ficker, Claudia Finazzo, Maria J.N. Alves, Katia De Angelis, Maria Claudia Irigoyen, Carlos E. Negrão, and Raul C. Maranhão. 2007. "Enhanced Removal from the Plasma of LDL-like Nanoemulsion Cholesteryl Ester in Trained Men Compared with Sedentary Healthy Men." *Journal of Applied Physiology* 103 (4): 1166–71. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01176.2006>.

Wang, Yating, and Danyan Xu. 2017. "Effects of Aerobic Exercise on Lipids and Lipoproteins." *Lipids in Health and Disease* 16 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>.

Wendel, A. 1981. "Glutathione Peroxidase." *Methods in Enzymology* 77: 325–33.

WILLIAM E. KRAUS, M.D., PH.D. JOSEPH A. HOUMARD, M.S. BRIAN D. DUSCHA, M.S. KENNETH J. KNETZGER, M.A. MICHELLE B. WHARTON, M.A. JENNIFER S. MCCARTNEY, R.D. CONNIE W. BALES, PH.D., et al. 2002. "EFFECTS OF THE AMOUNT AND INTENSITY OF EXERCISE ON PLASMA LIPOPROTEINS." *N Engl J Med* 347 (19): 1483–92.

Yang, Xinyu, Yang Li, Yanda Li, Xiaomeng Ren, Xiaoyu Zhang, and Dan Hu. 2017. "Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis : Mechanisms and Therapies" 8 (August): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00600>.

Young, I S, and J V Woodside. 2001. "Antioxidants in Health and Disease." *J Clin Pathol* 54: 176–86.

7. CONCLUSÃO

A reabilitação cardiovascular é uma estratégia terapêutica fundamental para pacientes após sofrerem episódio de síndrome coronariana aguda. É capaz de melhorar o estado redox, possivelmente reduzindo a inflamação e a disfunção endotelial vascular. Embora o exercício físico aumente a produção aguda de espécies reativas de oxigênio, ele é capaz de, ao longo do tempo, gerar respostas adaptativas no sistema de defesa antioxidante, contribuindo para a redução do estresse oxidativo. Este estudo mostrou que a piora nos parâmetros do estresse oxidativo ocorrida logo após a fase 2 reabilitação cardiovascular não se sustentou com a continuidade do exercício físico na fase 3, com melhora significativa subsequente dos parâmetros de defesa antioxidante SOD, CAT e GSH-Px.

Também houve melhora significativa no MET atingido, podendo indicar melhora na aptidão cardiorespiratória. O impacto significativo nesta variável se deu durante a fase 2 da reabilitação cardiopulmonar, sendo a fase 3 importante para manter o benefício. Entretanto esta análise poderia ter sido melhor avaliada se tivéssemos disponibilidade de realizar o teste cardiopulmonar com análise de gases.

Não houve diferença significativa no colesterol total, mas foram observadas alterações significativas no HDL-colesterol e no LDL-colesterol, demonstrando melhora no perfil nas partículas. Entretanto, estas alterações apresentaram médio *effect size*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO

A.L.A. FERREIRA, L.S. MATSUBARA. 1997. “Radicais Livres: Conceitos, Doenças Relacionadas, Sistema de Defesa e Estresse Oxidativo.” *Rev Ass Med Brasil* 43 (1): 61–68.

Abreu, Ana, Claudio Gil Araujo, Miguel Mendes, and Salvador Serra. 2016. *Panorama Do Risco Cardiovascular e Da Reabilitação Cardíaca Em Portugal e No Brasil 1 1*. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Cardiologia.

Aebi, H. 1984. “Catalase in Vitro.” *Methods in Enzymology* 105: 121–26.

Aksenov, Michael Y, and William R Markesbery. 2001. “Changes in Thiol Content and Expression of Glutathione Redox System Genes in the Hippocampus and Cerebellum in Alzheimer ’ s Disease” 302: 141–45.

Aksenov, MY, and WR Markersbery. 2001. “Changes in Thiol Content and Expression of Glutathione Redox System Genes in the Hippocampus and Cerebellum in Alzheimer’s Disease.” *Neuroscience Letters* 302: 141–45.

Anderson, L, N Oldridge, Zwisler Ad, K Rees, N Martin, and Taylor Rs. 2016. “Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease (Review),” no. 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub3.www.cochranelibrary.com>.

Andrade Júnior, Dahir Ramos de, Rodrigo Becco de Souza, Sânia Alves dos Santos, and Dahir Ramos de Andrade. 2005. “Os Radicais Livres de Oxigênio e as Doenças Pulmonares.” *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 31 (1): 60–68. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132005000100011>.

Araujo, Claudio, Artur Herdy, and Ricardo Stein. 2013. “Medida Do Consumo Máximo de Oxigênio: Valioso Marcador Biológico Na Saúde e Na Doença.” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 100 (4): 51–53.

Banerjea, J. C., G. Biorck, H. K. Hllersteine, T. A. Lloyd Davies, J. K. Maddox,

and A. Puhlev. 1964. "Rehabilitation Of Patients With Cardiocascular Diseases." Geneva.

Barra, KiriBarra, K., Barbosa, F., Maria, N., Costa, B., Paula, O. D. E., Minim, P. R., Bressan, J., Federal, U., Bressan, J., Federal, U., Federal, U., Geral, B., & Federal, U. (2010). Estresse oxidativo: conceito , implicações e fatores modulatórios Ox, 629–643.aque, Ferreira Barbosa, Neuza Maria, Brunoro Costa, Oliveira D E Paula, Paula Rodrigues Minim, Josefina Bressan, et al. 2010. "Estresse Oxidativo: Conceito , Implicações e Fatores Modulatórios Oxidative Stress : Concept , Implications" 23 (4): 629–43.

Barreiros, André L B S, and Juceni P David. 2006. "ESTRESSE OXIDATIVO: RELAÇÃO ENTRE GERAÇÃO DE ESPÉCIES REATIVAS E DEFESA DO ORGANISMO." *Quim. Nova* 29 (1): 113–23.

Benetti, Magnus. 2000. "REGRESSAO DA ATEROSCLEROSE CORONARIANA." *Atividade Física e Saúde* 5 (3): 58–75.

Bleich, H.L., and Verrier, R.L. 1986. "Physical Activity, All-Cause Mortality, And Logevity of College Alumni." *The New England Journal of Medicine* 294 (21): 1165–70.

Bonow, Robert O., Douglas L. Mann, Douglas P. Zipes, and Peter Libby, eds. 2013. *Braunwald, Tratado de Doenças Cardiovasculares*. 9th ed. Elsevier.

Brandão, Ana Denise, Jeferson Hernandes da Silva, Sarah Mariane Oliveira Lima, Leiciane Lima, Bhianca Loize, Antônio Adolfo Mattos de Castro, Claudia Kümpel, and Elias Ferreira Porto. 2020. "Short and Long Term Effect of Treatment Non-Pharmacological and Lifestyle in Patients with Metabolic Syndrome." *Diabetology & Metabolic Syndrome* 12 (1): 10–17. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0522-y>.

Braunwald, Eugene. 1998. "Evolution of the Management of Acute Myocardial Infarction: A 20th Century Saga." *Lancet* 352 (9142): 1771–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03212-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03212-7).

Buchwald, Henry, James R. Boen, Phuong A. Nguyen, Stanley E. Williams, and

John P. Matts. 2001. "Plasma Lipids and Cardiovascular Risk: A POSCH Report." *Atherosclerosis* 154 (1): 221–27. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00467-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00467-6).

Burneiko, Regina C M, Yeda S Diniz, Cristiano M Galhardi, Hosana G Rodrigues, Geovana M X Ebaid, Luciane A Faine, Carlos R Padovani, Antonio C Cicogna, and Ethel L B Novelli. 2006. "Interaction of Hypercaloric Diet and Physical Exercise on Lipid Profile , Oxidative Stress and Antioxidant Defenses" 44: 1167–72. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.01.004>.

Cazzola, Roberta, S. Russo-Volpe, G. Cervato, and B. Cestaro. 2003. "Biochemical Assessments of Oxidative Stress, Erythrocyte Membrane Fluidity and Antioxidant Status in Professional Soccer Players and Sedentary Controls." *European Journal of Clinical Investigation* 33 (10): 924–30. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2003.01227.x>.

Clarkson, Priscilla M, and Heather S Thompson. 2018. "Antioxidants : What Role Do They Play in Physical Activity and Health ? 1 , 2" 72 (March).

Coelho-Ravagnani, Christianne de Faria, Flávia Carolina Lemos Melo, Fabricio C. P. Ravagnani, Franz Homero Paganini Burini, and Roberto C. Burini. 2013. "ESTIMATIVA DO EQUIVALENTE METABÓLICO (MET) DE UM PROTOCOLO DE EXERCÍCIOS FÍSICOS BASEADA NA CALORIMETRIA INDIRETA ESTIMATION." *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte* 19: 134–38. <https://doi.org/10.1080/00397910701572456>.

Cruzat, Vinicius Fernandes, Marcelo Macedo Rogero, Maria Carolina Borges, and Julio Tirapegui. 2007. "Aspectos Atuais Sobre Estresse Oxidativo, Exercícios Físicos e Suplementação." *Revista Brasileira de Medicina Do Esporte* 13 (5): 336–42. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000500011>.

Dean, Konstantinos, Filippos Triposciadis, Paraschos Geleris, and Harisios Boudoulas. 2016. "ScienceDirect Coronary Atherosclerosis : Pathophysiologic Basis for Diagnosis and Management." *Progress in Cardiovascular Diseases*, 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.04.003>.

Djordjevic, Dusica, Dejan Cubrilo, Marija MacUra, Nevena Barudzic, Dragan Djuric, and Vladimir Jakovljevic. 2011. "The Influence of Training Status on Oxidative Stress in Young Male Handball Players." *Molecular and Cellular Biochemistry* 351 (1–2): 251–59. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0732-6>.

Dreyer, Rachel P., Kumar Dharmarajan, Angela F. Hsieh, John Welsh, Li Qin, and Harlan M. Krumholz. 2017. "Sex Differences in Trajectories of Risk after Rehospitalization for Heart Failure, Acute Myocardial Infarction, or Pneumonia." *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 10 (5): 1–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003271>.

Elosua, R., L. Molina, M. Fito, A. Arquer, J. L. Sanchez-Quesada, M. I. Covas, J. Ordoñez-Llanos, and J. Marrugat. 2003. "Response of Oxidative Stress Biomarkers to a 16-Week Aerobic Physical Activity Program, and to Acute Physical Activity, in Healthy Young Men and Women." *Atherosclerosis* 167 (2): 327–34. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00018-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00018-2).

Esterbauer, Hermann, and Kevin H. Cheeseman. 1990. "Determination of Aldehydic Lipid Peroxidation Products: Malonaldehyde and 4-Hydroxynonenal." *Methods in Enzymology* 186 (C): 407–21. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(90\)86134-H](https://doi.org/10.1016/0076-6879(90)86134-H).

Evelson, P., G Gambino, M Travacio, G. Jaita, J Verona, C Maroncelli, R Wikinski, S. Llesuy, and F. Brites. 2002. "Higher Antioxidant Defenses in Plasma and Low Density Lipoproteins from Rugby Players." *European Journal of Clinical Investigation* 32 (11): 818–25.

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A, Bertolami A, Pereira AC, Caramelli Lottenberg AM, Sposito AC, Chagas ACP, Casella-Filho A, Simão AF, Alencar Filho AC, Araújo DB B, Magalhães CC, Magnoni D, Negrão CE, Ferreira CES, Scherr C, Feio CMA, Kovacs C, Rached FH Calderaro D, Gualandro DM, Mello Junior EP, Alexandre ERG, Sato IE, Moriguchi EH, Issa JS Santos FC, Cesena FHY, Fonseca FAH, Fonseca HAR, Xavier HT, Pimentel IC, Giuliano ICB, Bertolami MC Diament J, Pesquero JB, Santos JE, Faria Neto JR, Melo Filho JX, Kato JT, Torres KP, Alves Assad

MHV, Miname MH, Scartezini M, Forti NA, Coelho OR, Maranhão RC, Santos Filho RD, and Salgado Filho W RJ, Cassani RL, Betti RTB, Carvalho T, Martinez TLR, Giraldez VZR. 2017. “Atualização Da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção Da Aterosclerose – 2017” 109.

Finkel, Toren, and Nikki J. Holbrook. 2000. “Oxidants, Oxidative Stress and the Biology of Ageing.” *Nature* 408 (6809): 239–47. <https://doi.org/10.1038/35041687>.

Förstermann, Ulrich, and William C. Sessa. 2012. “Nitric Oxide Synthases: Regulation and Function.” *European Heart Journal* 33 (7): 829–37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>.

Fukuda, Taira, Miwa Kurano, Kazuya Fukumura, Tomohiro Yasuda, Haruko Iida, Toshihiro Morita, Yumiko Yamamoto, Nami Takano, Issei Komuro, and Toshiaki Nakajima. 2013. “Cardiac Rehabilitation Increases Exercise Capacity with a Reduction of Oxidative Stress.” *Korean Circulation Journal* 43 (7): 481–87. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.7.481>.

Gary, P.H.; Joseph B.M.; Susan C.T. et al. 1990. “Regression of Coronary Artery Disease as a Result of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Men With High Levels of Apolipoprotein B.” *The New English Journal of Medicine* 323 (16): 1120–23.

George, Antonio, De Matos Cavalcante, Pedro Felipe, and Carvalhede De Bruin. 2009. “O Papel Do Estresse Oxidativo Na DPOC: Conceitos Atuais e Perspectivas.” *J Bras Pneumol* 35 (12): 1227–37.

Germany, Gerhard Hindricks, Adnan Kastrati Germany, Mattie J Lenzen, Eva Prescott Denmark, and Pascal Vranckx. 2018. “2017 ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST - Segment Elevation,” 119–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.

Gougoura, Sofia, Michalis G. Nikolaidis, Iason A. Kostaropoulos, Athanasios Z. Jamurtas, Georgios Koukoulis, and Dimitris Kouretas. 2007. “Increased Oxidative Stress Indices in the Blood of Child Swimmers.” *European Journal of*

Applied Physiology 100 (2): 235–39. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0423-x>.

Hellsten, Ylva, Fred S. Apple, and Bertil Sjödín. 1996. “Effect of Sprint Cycle Training on Activities of Antioxidant Enzymes in Human Skeletal Muscle.” *Journal of Applied Physiology* 81 (4): 1484–87. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.4.1484>.

Heran, Balraj S, Jenny M H Chen, Shah Ebrahim, Tiffany Moxham, Neil Oldridge, David R Thompson, and Rod S Taylor. 2011. “Europe PMC Funders Group Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease,” no. 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001800.pub2.Exercise-based>.

Herdy, AH, F López-Jiménez, CP Milani M Terzic, Carvalho T Stein R, Salvador Serra, CG Araujo, PC Zeballos, et al. 2014. “DIRETRIZ SUL-AMERICANA DE PREVENÇÃO E REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR.” *Arq Bras Cardiol* 103 (2). <https://doi.org/10.5935/abc.2014S003>.

Ji, LI LI. 2002. “Exercise-Induced Modulation of Antioxidant Defense.” *Annals New York Academy Of Science* 959: 82–92.

JONATHAN MYERS , P H .D., MANISH PRAKASH, at al. 2002. “EXERCISE CAPACITY AND MORTALITY AMONG MEN REFERRED FOR EXERCISE TESTING.” *The New England Journal of Medicine* 346 (11): 793–801.

Kane, John P., Mary J. Malloy, Thomas A. Ports, Nancy R. Phillips, James C. Diehl, and Richard J. Havel. 1990. “Regression of Coronary Atherosclerosis During Treatment of Familial Hypercholesterolemia With Combined Drug Regimens.” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 264 (23): 3007–12. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450230043027>.

Kattoor, A Joe John, Naga Venkata K Pothineni, Deepak Palagiri, and Jawahar L Mehta. 2017. “Oxidative Stress in Atherosclerosis.” *Curr Atheroscler Rep* 19 (42): 19–42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.

Kayama, Yosuke, Uwe Raaz, Ann Jagger, Matti Adam, and Isabel N Schellinger. 2015. “Diabetic Cardiovascular Disease Induced by Oxidative

Stress,” 25234–63. <https://doi.org/10.3390/ijms161025234>.

Keaney, John F, Martin G Larson, Ramachandran S Vasan, Peter W F Wilson, Izabella Lipinska, Diane Corey, Joseph M Massaro, Patrice Sutherland, Joseph A Vita, and Emelia J Benjamin. 2003. “Atherosclerosis and Lipoproteins Obesity and Systemic Oxidative Stress Clinical Correlates of Oxidative Stress in The Framingham Study,” 434–39. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000058402.34138.11>.

Kehrer, James P, and Lars-Oliver Klotz. 2015. “Free Radicals and Related Reactive Species as Mediators of Tissue Injury and Disease: Implications for Health.” *Critical Reviews in Toxicology* 45 (9): 765–98. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1074159>.

Kelley, George A., and K. S. Kelley. 2006. “Aerobic Exercise and HDL2-C: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Atherosclerosis* 184 (1): 207–15. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.04.005>.

Knuuti, Juhani, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, et al. 2019. “2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes.” *European Heart Journal*, 1–71. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.

Kodama, Satoru, Kazumi Saito, Shiro Tanaka, Miho Maki, Yoko Yachi, Mihoko Asumi, Ayumi Sugawara, et al. 2009. “Cardiorespiratory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women.” *Journal of American Medical Association* 301 (19): 2024–35.

Kodama, Satoru, Shiro Tanaka, Kazumi Saito, Miao Shu, Yasuko Sone, Fumiko Onitake, Emiko Suzuki, et al. 2007. “Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Meta-Analysis.” *Archives of Internal Medicine* 167 (10): 999–1008. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.999>.

Lakens, Daniël. 2013. "Calculating and Reporting Effect Sizes to Facilitate Cumulative Science: A Practical Primer for t-Tests and ANOVAs." *Frontiers in Psychology* 4 (NOV): 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00863>.

Lampman, R M, J T Santinga, P J Savage, D R Bassett, C R Hydrick, J D Flora, and W D Block. 1995. "Effect of Exercise Training on Glucose Tolerance, In Vivo Insulin Sensitivity, Lipid and Lipoprotein Concentrations in Middle-Aged Men With Mild Hypertriglyceridemia'." *Metabolism* 34 (3): 205–11.

Lawler, Patrick R, Kristian B Filion, and Mark J Eisenberg. 2011. "Efficacy of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Post – Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *American Heart Journal* 162 (4): 571-584.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.07.017>.

Lear, Scott A, Weihong Hu, Sumathy Rangarajan, Danijela Gasevic, Darryl Leong, Romaina Iqbal, Amparo Casanova, et al. 2017. "Articles The Effect of Physical Activity on Mortality and Cardiovascular Disease in 130 000 People from 17 High-Income , Middle-Income , and Low-Income Countries : The PURE Study." *The Lancet* 6736 (17): 1–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31634-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31634-3).

Lekhi, Chhavi, Pradeep H. Gupta, and Balwant Singh. 2007. "Influence of Exercise on Oxidant Stress Products in Elite Indian Cyclists." *British Journal of Sports Medicine* 41 (10): 691–93. <https://doi.org/10.1136/bjism.2007.037663>.

Li li ji. 2000. "Antioxidants and Oxidative Stress in Exercise (44453)." *Experimental Biology and Medicine*, no. 44453: 283–92.

Lushchak, Volodymyr I. 2012. *Oxidative Stress – Environmental Induction and Dietary*. <https://doi.org/10.5772/2536>.

Maria Grazia Andreassi, and Nicoletta Botto. 2003. "DNA Damage as a New Emerging Risk Factor in Atherosclerosis." *Trends in Cardiovascular Medicine*, no. 7: 270–75.

Marklund, S. 1985. *Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*. Edited

by R.A. GREENWALD. 3ª. Boca Raton, FL, USA: CRC Press.

Mayne, Susan T, and New Haven. 2018. "Biomarkers of Nutritional Exposure and Nutritional Status Antioxidant Nutrients and Chronic Disease : Use of Biomarkers of Exposure and Oxidative Stress Status in Epidemiologic Research 1," no. February: 933–40.

Mehta, Jawahar L. 2006. "Oxidized or Native Low-Density Lipoprotein Cholesterol * Editorials Published in the Journal of American College of Cardiology Reflect the Views of the Authors and Do Not Necessarily Represent the Views of JACC or the American College of Cardiology. Which." *Journal of the American College of Cardiology* 48 (5): 980–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.06.001>.

Meneghelo, Romeu Sergio, Ricardo Vivacqua Cardoso Costa, and Et Al. 2010. "III Diretriz Da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Teste Ergométrico." *Arq Bras Cardiol* 5.

Ministério da Saúde. 2018. *Como Nascem Os Brasileiros: Uma Análise Da Adequação Da Assistência Pré-Natal e Das Indicações de Cesárea Por Critérios de Risco Epidemiológico a Partir Do Sinasc. Saúde Brasil 2017: Uma Análise Da Situação de Saúde e Os Desafios Para o Alcance Dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável*. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2017_analise_situacao_saude_desafios_objetivos_desenvolvimento_sustentavel.pdf.

Miyazaki, H., S. Oh-ishi, T. Ookawara, T. Kizaki, K. Toshinai, S. Ha, S. Haga, L. L. Ji, and H. Ohno. 2001. "Strenuous Endurance Training in Humans Reduces Oxidative Stress Following Exhausting Exercise." *European Journal of Applied Physiology* 84 (1–2): 1–6. <https://doi.org/10.1007/s004210000342>.

Neder, JA, and LE Nery. 2002. "Teste de Exercício Cardiopulmonar." *Jornal de Pneumologia* 28 (3): 166–206. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X1998001100014>.

Nicolau JC, Timerman A, Marin-Neto JA, Piegas LS, Barbosa CJDG, Franci A,

Avezum Jr. A, Precoma DB, Carvalho ACC, Markman Filho B, Polanczyk CA, Rochitte CE, Serrano Júnior CV, Ganem F, Silva Junior DG, Albuquerque DC, Stefanini E, Knobel E, Jatene FB, Feres F, Morcerf FAP, Maia LN, Lima Filho FA, Feitosa Filho GS, Ferreira JFM, Meneghetti JC, Saraiva JFK, Silva LS, Dutra OP, Baracioli LM, Lisboa LAF, Dallan LAO, Bodanese LC, Andrade MD, Oliveira Júnior M, Marino RL, Coelho OR, Leães PE, Albuquerque PF, Lemos P, Kalil R, Costa RVC, Esporcate R, and Mathias Júnior W, Botelho RV, Meneghelo RS, Sprovieri SR, Timerman S. 2014. "Diretrizes Da Sociedade Brasileira de Cardiologia Sobre Angina Instável e Infarto Agudo Do Miocárdio Sem Supradesnível Do Segmento S." *Arq Bras Cardiol* 102.

Niebauer, Josef, Rainer Hambrecht, Tamás Velich, Christian Marburger, Klaus Hauer, Jörg Kreuzer, Rainer Zimmermann, et al. 1996. "Predictive Value of Lipid Profile for Salutary Coronary Angiographic Changes in Patients on a Low-Fat Diet and Physical Exercise Program." *American Journal of Cardiology* 78 (2): 163–67. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(96\)00251-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(96)00251-2).

O'Connor, G. T., J. E. Buring, S. Yusuf, S. Z. Goldhaber, E. M. Olmstead, R. S. Paffenbarger, and C. H. Hennekens. 1989. "An Overview of Randomized Trials of Rehabilitation with Exercise after Myocardial Infarction." *Circulation* 80 (2): 234–44. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.80.2.234>.

O'Gara, Patrick T., Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey, Mina K. Chung, James A. De Lemos, Steven M. Ettinger, et al. 2013. "2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of St-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines." *Journal of the American College of Cardiology* 61 (4): 78–140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>.

Ohkawa, H., N. Ohishi, and K. Yagi. 1979. "Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction." *Analytical Biochemistry* 95 (2): 351–58.

Oliveira, Larissa Marina Santana Mendonça de, Ingrid Maria N. Barros de

Carvalho Costa, Danielle Góes da Silva, José Rodrigo Santos Santos Silva, José Augusto Soares Barreto-Filho, Marcos Antônio Almeida-Santos, Joselina Luzia Meneses Oliveira, Mirella Dornelas Batalha Moreira Buarque, Diva Aliete dos Santos Vieira, and Antônio Carlos Sobral Sousa. 2019. "Readmission of Patients with Acute Coronary Syndrome and Determinants." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 42–49. <https://doi.org/10.5935/abc.20190104>.

Ortenblad, Niels, Klavs Madsen, and Mogens S. Djurhuus. 1997. "Antioxidant Status and Lipid Peroxidation after Short-Term Maximal Exercise in Trained and Untrained Humans." *American Journal of Physiology* 272 (4 PART 2). <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.4.r1258>.

Pessoa, Tácito, De Souza Jr, Paulo Roberto, De Oliveira, and Benedito Pereira. 2005. "Exercício Físico e Estresse Oxidativo Efeitos Do Exercício Físico Intenso Sobre a Quimioluminescência Urinária e Malondialdeído Plasmático" 11: 91–96.

Phaniendra, Alugoju, and Dinesh Babu. 2015. "Free Radicals : Properties , Sources , TargPhaniendra, A., & Babu, D. (2015). Free Radicals : Properties , Sources , Targets , and Their Implication in Various Diseases. *Ind J Clin Biochem*, 30(1), 11–26. <https://doi.org/10.1007/S12291-014-0446-0>ets , And ." *Ind J Clin Biochem* 30 (1): 11–26. <https://doi.org/10.1007/s12291-014-0446-0>.

Piegas, Leopoldo Soares, Álvaro Avezum, Hélio Penna Guimarães, Antonio José Muniz, Helder J L Reis, Elizabete Silva dos Santos, Marcos Knobel, and Roberta de Souza. 2013. "Comportamento Da Síndrome Coronariana Aguda. Resultados de Um Registro Brasileiro." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 100 (6): 502–10. <https://doi.org/10.5935/abc.20130101>.

Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, Avezum A, Feldman A, Polanczyk CA De Carvalho ACC, Sousa ACS, Mansur AP, Bozza AEZ, Falcão BAA, Markman Filho B, Romano ER Gun C, Serrano Junior CV, Oliveira CC, Moreira D, Précoma DB, Magnoni D, Albuquerque DC, Oliveira GBF Stefanini E, Santos ES, God EMG, Ribeiro EE, Brito Júnior FS, Feitosa-Filho GS, Arruda GDS, Arrais M Oliveira GBF, Lima GG, Dohmann

HFR, Liguori IM, Costa JR, Saraiva JFK, Maia LN, Moreira LFP, Leães PE, Canesin MF, Coutinho MSSA, Moretti MA, Ghorayeb N, Vieira NW, Dutra OP, Coelho OR, Miranda R, Rossi PRF, Andrade PB, Lemos PA, Pavanello R, Vivacqua Costa RC, Bassan R, Esporcatte R, and Mathias Junior W. 2015. “V DIRETRIZ DA SOCIEDADE SOBRE TRATAMENTO DO INFARTO SUPRADESNÍVEL DO SEGMENTO ST V D Iretriz Da S Ociedade B Rasileira de C Ardiologia Sobre T Ratamento Do I Nfarto A Gudo Do M Iocárdio Com S Upradesnível Do S Egmento ST” 105.

Powers, Scott K., Zsolt Radak, and Li Li Ji. 2016. “Exercise-Induced Oxidative Stress: Past, Present and Future.” *Journal of Physiology* 594 (18): 5081–92. <https://doi.org/10.1113/JP270646>.

Prado, Eduardo Seixas, and Estélio Henrique Martin Dantas. 2002. “Efeitos Dos Exercícios Físicos Aeróbio e de Força Nas Lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína(A).” *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 79 (4): 429–33. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2002001300013>.

Rees, Karen, Nicole Martin, and Rod S Taylor. 2016. “Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease” 67 (1): 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.044>.

Reznick, A.Z., and L. Packer. 1993. “Free Radicals and Antioxidants in Muscular Neurological Diseases and Disorders.” *Free Radicals: From Basic Science to Medicine.*, 425–37.

Rior, R Onald L P. 2005. “The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays.” <https://doi.org/10.1021/jf030723c>.

Roberts, Robert, and Alexandre F R Stewart. 2012. “Genes and Coronary Artery Disease Where Are We?” *JAC* 60 (18): 1715–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.12.062>.

Roger, Veronique L. 1998. “Prognostic Value of Treadmill Exercise Testing,” 2836–41.

Sasidhar, Manda V, Satyajit Reddy, Ashutosh Naik, and Sudhir Naik. 2014. "ScienceDirect Genetics of Coronary Artery Disease e A Clinician ' s Perspective." *Indian Heart Journal* 66 (6): 663–71. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2014.12.008>.

Schuler, Gerhard, Rainer Hambrecht, Gunter Schlierf, Josef Niebauer, Klaus Hauer;, Josef Neumann, Eike Hoberg, et al. 1992. "Regular Physical Exercise and Low-Fat Diet Effects on Progression of Coronary Artery Disease."

Stocker, Roland, and John F. Keaney. 2004. "Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis." *Physiological Reviews* 84 (4): 1381–1478. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2003>.

T.Imboden, Mary, Matthew P. Harber, Mitchell H. Whaley, W. Holmes Finch, Derron L. Bishop, and Leonard A. Kaminsky. 2018. "Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Healthy Men and Womenle." *Journal of the American College of Cardiology* 72 (19): 2283–92.

Task, Authors, Force Members, Marco Roffi, Marco Valgimigli, Jeroen J Bax, Michael A Borger, Baris Gencer, et al. 2016. "2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of T," 267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>.

Teich, Vanessa, and Denizar Vianna Araujo. 2011. "Estimativa de Custo Da Síndrome Coronariana Aguda No Brasil." *Rev. Bras. Cardiol.* 24 (2): 85–94.

Tiainen, Sanna, Riitta Luoto, Markku Ahotupa, Jani Raitanen, and Tommi Vasankari. 2016. "6-Mo Aerobic Exercise Intervention Enhances the Lipid Peroxide Transport Function of HDL." *Free Radical Research* 50 (11): 1279–85. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1252040>.

Uchida, Augusto, Alexandre Murad Neto, and William Azen Chalela. 2013. *Ergometria, Teoria e Prática*. 3rd ed. Barueri, SP.

Victor, Victor M., Milagros Rocha, Eva Solá, Celia Bañuls, Katherine Garcia-

Malpartida, and Antonio Hernández- Mijares. 2009. "Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis." *Current Pharmaceutical Design* 15: 2988–3002. <https://doi.org/10.2174/138161209789058093>.

Vinagre, Carmen G.C., Elisabeth S. Ficker, Claudia Finazzo, Maria J.N. Alves, Katia De Angelis, Maria Claudia Irigoyen, Carlos E. Negrão, and Raul C. Maranhão. 2007. "Enhanced Removal from the Plasma of LDL-like Nanoemulsion Cholesteryl Ester in Trained Men Compared with Sedentary Healthy Men." *Journal of Applied Physiology* 103 (4): 1166–71. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01176.2006>.

Vincent, Heather K, Kim E Innes, and Kevin R Vincent. 2007. "Oxidative Stress and Potential Interventions to Reduce Oxidative Stress in Overweight and Obesity," 813–39. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00692.x>.

Vora, Devendra K., Zhuang-Ting Fang, Stephanie M. Liva, Timothy R. Tyner, Farhad Parhami, Andrew D. Watson, Thomas A. Drake, Mary C. Territo, and Judith A. Berliner. 1997. "Induction of P-Selectin by Oxidized Lipoproteins Separate Effects on Synthesis and Surface Expression." *Circulation Research* 80: 810–18.

Vries, Han De, Hareld M.C. Kemps, Mariette M. Van Engen Verheul, Roderik A. Kraaijenhagen, and Niels Peek. 2015a. "Cardiac Rehabilitation and Survival in a Large Representative Community Cohort of Dutch Patients." *European Heart Journal* 36 (24): 1519–28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv111>.

———. 2015b. "Cardiac Rehabilitation and Survival in a Large Representative Community Cohort of Dutch Patients." *European Heart Journal* 36 (24): 1519–28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv111>.

Wang, Yating, and Danyan Xu. 2017. "Effects of Aerobic Exercise on Lipids and Lipoproteins." *Lipids in Health and Disease* 16 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0515-5>.

Wendel, A. 1981. "Glutathione Peroxidase." *Methods in Enzymology* 77: 325–33.

WILLIAM E. KRAUS, M.D., PH.D. JOSEPH A. HOUMARD, M.S. BRIAN D. DUSCHA, M.S. KENNETH J. KNETZGER, M.A. MICHELLE B. WHARTON, M.A. JENNIFER S. MCCARTNEY, R.D. CONNIE W. BALES, PH.D., et al. 2002. "EFFECTS OF THE AMOUNT AND INTENSITY OF EXERCISE ON PLASMA LIPOPROTEINS." *N Engl J Med* 347 (19): 1483–92.

Witztum, Joseph L, and Daniel Steinberg. 1991. "Role of Oxidized Low Density Lipoprotein" 88 (December): 1785–92.

Yang, Xinyu, Yang Li, Yanda Li, Xiaomeng Ren, Xiaoyu Zhang, and Dan Hu. 2017. "Oxidative Stress-Mediated Atherosclerosis : Mechanisms and Therapies" 8 (August): 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00600>.

Young, I S, and J V Woodside. 2001. "Antioxidants in Health and Disease." *J Clin Pathol* 54: 176–86.

ANEXOS

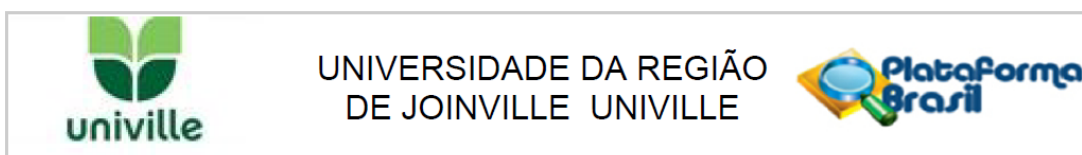
ANEXO 1: Parecer consubstanciado do CEP da Univille

ANEXO 2: Termo de autorização para pesquisa de instituição coparticipante do Hospital Regional Hans Dieter Schmitd

ANEXO 3: Termo de consentimento livre e esclarecido do ambulatório de reabilitação cardiovascular do Serviço de Cardiologia do Hospital Regional Hans Dieter Shmitd

ANEXO 4: Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de extensão em reabilitação cardiovascular e metabólica da Univille

ANEXO 1: Parecer consubstanciado do CEP da Univille



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica

Pesquisador: Carla Werlang Coelho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 89868818.9.0000.5366

Instituição Proponente: FUNDACAO EDUCACIONAL DA REGIAO DE JOINVILLE - UNIVILLE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.818.836

Apresentação do Projeto:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.726.688.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.726.688, contudo, a pesquisadora esclareceu os objetivos (geral e específicos) que farão parte deste projeto de pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.726.688.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.726.688, no entanto, a pesquisadora esclareceu que este projeto está vinculado à um edital da Univille, sendo assim, o financiamento do projeto é por este edital.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme exposto no parecer consubstanciado nº 2.726.688. A pesquisadora enviou todos os protocolos de coleta de dados, assim como, justificou o grau de risco mínimo do projeto de pesquisa.

Recomendações:

Ao finalizar a pesquisa, o (a) pesquisador (a) responsável deve enviar ao Comitê de Ética, por meio do sistema Plataforma Brasil, o Relatório Final (modelo de documento na página do CEP no sítio da

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetica@univille.br



Continuação do Parecer: 2.818.836

Univille Universidade).

Segundo a Resolução 466/12, no item

XI- DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

d) Elaborar e apresentar o relatório final;

Modelo de relatório para download na página do CEP no sítio da Univille Universidade.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto "Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica", de CAAE 89868818.9.0000.5366 teve sua(s) pendência(s) esclarecida(s) pelo(a) pesquisador(a) Carla Werlang Coelho, de acordo com a Resolução CNS 466/12 e complementares, portanto, encontra-se APROVADO.

Informamos que após leitura do parecer, é imprescindível a leitura do item "O Parecer do CEP" na página do Comitê no sítio da Univille, pois os procedimentos seguintes, no que se refere ao enquadramento do protocolo, estão disponíveis na página. Segue o link de acesso <http://www.univille.edu.br/pt-BR/a-univille/proreitorias/prppg/setores/area-pesquisa/comite-etica-pesquisa/status-parecer/645062>

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade da Região de Joinville - Univille, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1117149.pdf	17/07/2018 15:50:40		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.doc	17/07/2018 15:06:21	Carla Werlang Coelho	Aceito

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, nº 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro

Bairro: Zona Industrial

CEP: 89.219-710

UF: SC

Município: JOINVILLE

Telefone: (47)3461-9235

E-mail: comitetica@univille.br



Continuação do Parecer: 2.818.836

Ausência	TCLE.doc	17/07/2018 15:06:21	Carla Werlang Coelho	Aceito
Outros	Carta_Resposta_COMITE_ETICA.doc	17/07/2018 15:04:19	Carla Werlang Coelho	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto.pdf	17/05/2018 22:10:03	Carla Werlang Coelho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_reabilitacao.pdf	17/05/2018 21:57:03	Carla Werlang Coelho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_reabilitacao_EDITAL01_17_PROEN_PRPPG_PROEX_oficial_OC.pdf	17/05/2018 21:55:48	Carla Werlang Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Oficio_Reabilitacao_Cardiovascular_Regio.pdf	17/05/2018 21:54:44	Carla Werlang Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Oficio_Reabilitacao_Cardiovascular_Andre.pdf	17/05/2018 21:53:56	Carla Werlang Coelho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_hospital_regional.pdf	17/05/2018 21:51:16	Carla Werlang Coelho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOINVILLE, 14 de Agosto de 2018

Assinado por:

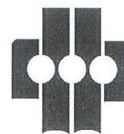
Marcia Luciane Lange Silveira
(Coordenador)

Endereço: Rua Paulo Malschitzki, n° 10. Bloco B, Sala 117. campus Bom Retiro
Bairro: Zona Industrial **CEP:** 89.219-710
UF: SC **Município:** JOINVILLE
Telefone: (47)3461-9235 **E-mail:** comitetica@univille.br

ANEXO 2: Termo de autorização para pesquisa de instituição coparticipante do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL REGIONAL HANS DIETER SCHMIDT
DIVISÃO DE ENSINO E PESQUISA
RUA XAVIER ARP, S/N – BOA VISTA
CEP 89227-680 – JOINVILLE – SC
TEL. (047) 3461-5500 – FAX (047) 3461-5538



TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA DE INSTITUIÇÃO PROPONENTE OU COPARTICIPANTE

Por este termo autorizamos a realização do Projeto de Pesquisa intitulado: Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica, de autoria do(s) pesquisador(es) Marcelo Saraiva Araújo e sob orientação de Carla Werlang Coelho, depois de Avaliado e Autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt.

Cumpriremos o que determina a Resolução CNS 466/2012-CONEP/MS e demais Resoluções, e contribuiremos com a pesquisa mencionada sempre que necessário, fornecendo infra-estrutura de suporte para a condução do estudo e informações. Sabemos que nossa instituição poderá a qualquer fase desta pesquisa retirar esse consentimento. Também foi, pelo(s) pesquisador(es) acima mencionado(s), garantido o sigilo e assegurada a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.


Salienta-se que os procedimentos da pesquisa autorizados são aqueles submetidos ao CEP através do projeto de pesquisa e que:

- A participação na pesquisa é voluntária;
- Os sujeitos da pesquisa terão livre acesso aos resultados do estudo e deverão estar garantidos os esclarecimentos necessários antes e durante a pesquisa, sobre a metodologia empregada e seus objetivos;
- Os sujeitos da pesquisa terão liberdade de recusar ou desistir da pesquisa em qualquer momento, sendo que a desistência não deverá causar nenhum prejuízo;
- Em caso de dúvida deverão ser dados os esclarecimentos necessários, devendo ter os sujeitos da pesquisa liberdade de dirigir-se aos pesquisadores.

Concordamos que os resultados deste estudo poderão ser apresentados por escrito ou oralmente em congressos e/ou revistas científicas, de maneira totalmente anônima em relação aos nomes dos participantes.

Colocamo-nos à disposição para qualquer dúvida que se faça necessária.

Atenciosamente,


Evandro Rodrigues Godoy
Diretor Geral
Hospital Regional Hans Dieter Schmidt
82.951.245/0024-55

ANEXO 3: Termo de consentimento livre e esclarecido do ambulatório de reabilitação cardiovascular do Serviço de Cardiologia do Hospital Regional Hans Dieter Shmitd

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (maiores de 18 anos)

RESOLUÇÃO 466/2012 CNS

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) do ambulatório de reabilitação cardiovascular do Serviço de Cardiologia do Hospital Regional Hans Dieter Shmitd, em parceria com o PROJETO DE REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR E METABÓLICA – projeto de extensão da Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE. Sua participação será acompanhada pelo cardiologista Marcelo Saraiva Araujo e o projeto possui a orientação da Professora Dra. Carla Werlang Coelho. Tendo em vista o benefício da atividade física nos pacientes portadores de doenças no coração, sua participação irá ajudar no controle dos fatores de risco cardiovasculares e na prevenção secundária de novos eventos.

A sua participação será no sentido de realizar atividade física supervisionada, em sessões de 2 ou 3 dias na semana. Os pacientes provenientes de internações serão acompanhados pela fisioterapia no ambulatório de reabilitação cardiovascular do Hospital Regional Hans Dieter Shmitd por 2 a 3 meses, e depois serão encaminhados à academia da Univille, onde prosseguirão no programa de extensão e acompanhados pelo educador físico. Os pacientes provenientes do ambulatório de cardiologia, portanto em acompanhamento crônico, serão encaminhados diretamente à academia da Univille. Você terá a liberdade de se recusar a realizar qualquer atividade física que lhe ocasione constrangimento de alguma natureza e também poderá desistir da participação a qualquer momento, sem que a recusa ou a desistência lhe acarrete qualquer prejuízo. Destacamos que a sua participação neste projeto é opcional e representa riscos ou desconfortos inerentes à prática de exercícios físicos, e, raramente, pode ocorrer eventos graves, com novo infarto agudo do miocárdio ou parada cardiorespiratória. Caso ocorra qualquer incidente você será levado ao Hospital Regional Hans Dieter Shmitd, e as despesas, se houver, serão custeadas. Em caso de recusa ou de desistência em qualquer fase do projeto, você não será penalizado (a) de forma alguma.

É importante destacar que, em várias fases do projeto, serão levantados dados clínicos como peso, capacidade aeróbica, pressão arterial e frequência cardíaca, que poderão ser usados para elaboração de pesquisa científica por qualquer um dos membros do projeto. Você poderá também ser solicitada a fazer exames complementares, como teste ergométrico, holter24h e/ou exames laboratoriais, que são importantes para o acompanhamento da sua participação e também poderão ser usados em estudos científicos. Você poderá recusar a inclusão dos seus dados a qualquer momento, bem como, caso seja de seu interesse e, mencionado ao pesquisador, terá livre acesso aos resultados dos estudos. Você será esclarecido sobre as pesquisas nas quais seus dados estiverem incluídos em qualquer aspecto que desejar e trataremos da sua identidade com padrões profissionais de sigilo, ficando a sua identificação restrita ao grupo pesquisado, ou seja, sem identificação nominal. Os resultados dos estudos poderão ser apresentados por escrito ou oralmente em Banca Examinadora, congressos, periódicos científicos e eventos promovidos na área das ciências da saúde.

Em caso de dúvida, você poderá procurar o (a) professor (a) orientador (a) desta pesquisa Profº (a) Dra. Carla Werlang Coelho do Curso de Educação Física da UNIVILLE, pelo telefone 47-34619227 ou no seguinte e-mail carla.werlang@univille.br.

Atenção: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética que envolve a referida pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pelo telefone: (47) 3461-9235 ou no endereço: Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, Rua Paulo Malschitzki, 10 - Zona Industrial, Campus Universitário - Joinville/SC, CEP 89219-710, Bloco B, sala B 31.

Após ser esclarecido sobre a pesquisa, no caso de você aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

CONSENTIMENTO

Eu, _____, concordo de livre e espontânea vontade em participar do estudo “comparação dos efeitos agudos na pressão arterial após o treino resistido realizado em diferentes segmentos musculares de indivíduos normotensos”, e esclareço que obtive todas informações necessárias.

Data: ____/____/____

Assinatura do participante da pesquisa

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste aluno e seu representante legal para a participação neste estudo.

Joinville, _____ de _____ de 2017

Pesquisador responsável: Dr Marcelo Saraiva Araujo

Orientador: Profª. Carla Werlang Coelho, Drª.

Assinatura: _____

ANEXO 4: Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto de extensão em reabilitação cardiovascular e metabólica da Univille

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) (maiores de 18 anos)

RESOLUÇÃO 466/2012 CNS

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), de uma pesquisa desenvolvida pelas professoras Dra. Carla Werlang Coelho, MSc. Patrícia Esther Fendrich Magri e Dra. Daniela Delwing de Lima, juntamente com acadêmicos dos cursos da Área da Saúde e da Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente da UNIVILLE. A sua participação nesta pesquisa é fundamental para a construção de Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação e Pós-Graduação que tem como título geral: “Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica”. O objetivo da pesquisa é avaliar os efeitos de um programa de reabilitação cardiovascular e metabólica (PRCVM) sobre indicadores de saúde do sistema cardiovascular, respiratório, muscular esquelético, metabólico e de aptidão física de pacientes cardiopatas. A sua participação será realizar os exercícios físicos propostos no Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica, bem como todas as avaliações fisiológicas e físicas propostas pelo programa. Você terá a liberdade de se recusar a realizar qualquer atividade física que lhe ocasione constrangimento de alguma natureza e também poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que a recusa ou a desistência lhe acarrete qualquer prejuízo, bem como, caso seja de seu interesse e, mencionado aos pesquisadores, terá livre acesso aos resultados do estudo. Destacamos que a sua participação nesta pesquisa é opcional e representa riscos ou desconfortos mínimos inerentes à prática de exercícios físicos. Caso ocorra qualquer incidente você será levado ao Centro de Cardiologia e Biodinâmica do Hospital Hans Dieter Schmidt, e as despesas, se houver, serão custeadas pelos pesquisadores. Em caso de recusa ou de desistência em qualquer fase da pesquisa, você não será penalizado (a) de forma alguma. A sua participação constituirá de suma importância para o cumprimento do objetivo da pesquisa e os benefícios serão de âmbito acadêmico e profissional no campo da reabilitação cardiovascular e metabólica.

Você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar e trataremos da sua identidade com padrões profissionais de sigilo, ficando a sua identificação restrita ao grupo pesquisado, ou seja, sem identificação nominal. Os resultados deste estudo poderão ser apresentados por escrito ou oralmente em Banca Examinadora, congressos, periódicos científicos e eventos promovidos na área das ciências da saúde.

Em caso de dúvida, você poderá procurar o (a) professor (a) coordenador (a) desta pesquisa Prof^o (a) Dra. Carla Werlang Coelho do Curso de Educação Física da UNIVILLE, pelo telefone 47999839104 ou no seguinte e-mail carla.werlang@univille.br.

Atenção: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética que envolve a referida pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), pelo telefone: (47) 3461-9235 ou no endereço: Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, Rua Paulo Malschitzki, 10 - Zona Industrial, Campus Universitário - Joinville/SC, CEP 89219-710, B 117 com atendimento em horário comercial de segunda a sexta, de 8h às 17h.

Após ser esclarecido sobre a pesquisa, no caso de você aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

CONSENTIMENTO

Eu, _____, concordo de livre e espontânea vontade em participar de estudos relacionados ao “Programa de Reabilitação Cardiovascular e Metabólica”, e esclareço que obtive todas as informações necessárias.

Assinatura do participante da pesquisa

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste aluno e seu representante legal para a participação neste estudo.

Joinville, _____ de _____ de 2018.

Pesquisador responsável: **Coordenadora: Profª. Carla Werlang Coelho, Drª.**

Assinatura: _____

AUTORIZAÇÃO

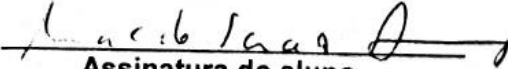
Nome do autor: **Marcelo Saraiva Araujo**

RG: **MG 10.311-452**

Título da Dissertação: **Efeitos da Reabilitação Cardiovascular e Metabólica Sobre o Sistema Cardiovascular e o Estado Redox de Pacientes Após Sofrerem Síndrome Coronariana Aguda**

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, de 31 de julho de 2020.


Assinatura do aluno