



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**DANIEL DA CRUZ E CASTRO**

***IMPACTO DA ATIVIDADE FÍSICA PRÉVIA NA  
APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO ENFARTE AGUDO  
DO MIOCÁRDIO***  
**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CARDIOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFESSOR DOUTOR LINO GONÇALVES  
DR.<sup>a</sup> NATÁLIA ANTÓNIO**

**[MARÇO/2012]**

***IMPACTO DA ATIVIDADE FÍSICA PRÉVIA NA APRESENTAÇÃO  
CLÍNICA DO ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO***

– ARTIGO CIENTÍFICO –

**Daniel da Cruz e Castro**

Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina  
da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
*email:* Castrocdaniel@gmail.com

Orientador: **Professor Doutor Lino Gonçalves**

Co-orientadora: **Dr.ª Natália António**

Área científica de **Cardiologia**

Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Praceta Mota Pinto

3000–059 Coimbra

Coimbra, março de 2012



## ABREVIATURAS

- AAS – ácido acetilsalicílico
- ARA – antagonista dos receptores da angiotensina II
- AVC – acidente vascular cerebral
- BB – bloqueador  $\beta$
- CDI – cardioversor-desfibrilhador implantável
- CT – colesterol total
- CV – cardiovascular(es)
- DC – doença coronária
- DCV – doença(s) Cardiovascular(es)
- DM – diabetes mellitus
- DP – desvio padrão
- EAM – enfarte agudo do miocárdio
- FC – frequência cardíaca
- Hb – concentração da hemoglobina
- HDL – *high-density lipoprotein cholesterol*
- HTA – hipertensão arterial
- IECA – inibidor do enzima de conversão da angiotensina
- IL – interleucina
- IMC – índice de massa corporal
- IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*
- IMT – espessamento íntima-média
- LDL – *low-density lipoprotein cholesterol*
- MET – equivalentes metabólicos
- NO – óxido nítrico
- NSTEMI – enfarte do miocárdio sem supradesnivelamento do segmento ST
- PCI – intervenção coronária percutânea
- PCR – proteína C-reativa
- SCA – síndrome coronária aguda
- STEMI – enfarte do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST
- TA – tensão arterial
- TG – triglicerídeos
- TnI – concentração da troponina I
- TNF – fator de necrose tumoral

## ÍNDICE

RESUMO .....	2
ABSTRACT .....	3
INTRODUÇÃO .....	4
POPULAÇÃO E MÉTODOS .....	6
População do estudo.....	6
Obtenção dos dados.....	7
Análise estatística.....	9
RESULTADOS.....	10
Caracterização geral da população.....	10
Comparação das características basais entre as diferentes categorias de atividade física	15
Relação das características basais com o <i>score</i> total de atividade física .....	16
DISCUSSÃO.....	18
População do estudo.....	20
Relação entre a atividade física prévia e a Extensão da lesão coronária .....	21
A atividade física e a Resposta inflamatória .....	23
CONCLUSÃO .....	26
LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	27
REFERÊNCIAS .....	28

## RESUMO

**Introdução:** O enfarte agudo do miocárdio é uma manifestação potencialmente fatal da doença aterosclerótica coronária, que é uma doença inflamatória crônica. A atividade física tem um conhecido efeito anti-inflamatório, sendo um fator anti-aterosclerótico e protetor cardiovascular. Um perfil de atividade física regular associa-se à redução da morbimortalidade cardiovascular e de outras causas de morte. No entanto, pouco se sabe sobre o impacto da atividade física prévia na forma de apresentação clínica do enfarte.

**Objetivos:** Este estudo teve como objetivo avaliar o impacto da atividade física prévia na extensão da doença coronária e da necrose miocárdica e a sua influência sobre a resposta inflamatória da fase aguda do enfarte. Deste modo, procurou-se determinar se a baixa atividade, para além de um fator de risco para enfarte agudo do miocárdio, tem também algum impacto negativo na sua forma de apresentação clínica.

**Metodologia:** Estudo prospetivo de 50 doentes admitidos por enfarte agudo do miocárdio numa Unidade de Cuidados Intensivos Coronários que procurou analisar a associação entre os níveis de atividade física prévia ao enfarte (avaliados através do questionário IPAQ - *International Physical Activity Questionnaire*) com os parâmetros clínicos, laboratoriais e angiográficos relativos ao episódio de enfarte.

**Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas entre as diferentes categorias de atividade física no que respeita às características demográficas, fatores de risco ou antecedentes cardiovasculares. Os doentes mais ativos apresentaram um maior diferencial entre a proteína C-reativa máxima registada durante o internamento e a da admissão ( $4,4 \pm 4,4$  vs  $1,9 \pm 2,6$ ,  $p=0,044$ ). Além disso, também a razão da proteína C-reativa se correlacionou com o *score* de atividade física ( $r=0,287$ ,  $p=0,048$ ). Angiograficamente, os doentes mais ativos apresentaram menor número de vasos com lesão ( $r=-0,421$ ,  $p=0,004$ ) e necessidade de um menor número de *stents* durante a intervenção coronária percutânea ( $r=-0,375$ ,  $p=0,007$ ).

**Conclusões:** Este estudo confirma que a atividade física protege o doente relativamente à extensão da doença coronária e ao grau de necrose miocárdica. Além disso, este trabalho sugere que os indivíduos mais ativos têm capacidade de reagir com uma resposta inflamatória mais intensa perante um enfarte agudo do miocárdio. Esta reação inflamatória exacerbada pode ser importante para o processo de cicatrização e remodelagem ventricular após o enfarte, podendo desempenhar um papel cardio-protetor.

**PALAVRAS-CHAVE:** atividade física, enfarte agudo do miocárdio, doença aterosclerótica, resposta inflamatória, biomarcadores cardíacos.

## ABSTRACT

**Background:** Acute myocardial infarction is a potentially fatal manifestation of coronary artery disease, which is a chronic inflammatory disease. Physical activity has a known anti-inflammatory effect and is therefore an anti-atherosclerotic and cardiovascular protective factor. A regular physical activity profile is associated with reduced cardiovascular morbidity and mortality and with other causes of death. However, the data regarding the impact of prior physical activity on clinical presentation of myocardial infarction is scarce.

**Purpose:** This study aimed to assess the impact of prior physical activity on the extension of coronary disease and myocardial necrosis and its influence on the inflammatory response of the acute phase of myocardial infarction. Thus it is intended to determine whether the low activity, as well a risk factor for acute myocardial infarction, also has some negative impact on its clinical presentation.

**Materials and methods:** Prospective study of 50 patients admitted with acute myocardial infarction in a Coronary Care Unit, trying to analyse the association between levels of prior physical activity (assessed by the IPAQ – *International Physical Activity Questionnaire*) and clinical, laboratory and angiographic parameters of the infarction episode.

**Results:** We found no significant differences between the different categories of physical activity in relation to demographic characteristics, cardiovascular risk factors and history. More active patients showed a greater C-reactive protein differential, between the maximum recorded during hospitalization and the admission ( $4.4 \pm 4.4$  vs  $1.9 \pm 2.6$ ,  $p=0.044$ ). In addition, the C-reactive protein ratio was also correlated with the physical activity score ( $r=0.287$ ,  $p=0.048$ ). Angiographically, more active patients had a lower number of damaged vessels ( $r=-0.421$ ,  $p=0.004$ ) and requiring a smaller number of stents during percutaneous coronary intervention ( $r=-0.375$ ,  $p=0.007$ ).

**Conclusions:** This study confirms that physical activity protects the patient from the extension of coronary disease and the degree of myocardial necrosis. Furthermore, this study suggests that more active individuals have the capacity to react with a more intense inflammatory response to myocardial infarction. This exacerbated inflammatory response may be important for ventricular healing and remodelling after infarction and may play a cardio-protective role.

**KEY WORDS:** physical activity, acute myocardial infarction, atherosclerosis, inflammatory response, cardiac biomarkers.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, incluindo Portugal.(INE, 2010) Das mortes de causa cardiovascular nos USA, cerca de 50% são atribuídos à doença coronária e 16,5% ao AVC.(NHLBI, 2009)

As síndromes coronárias agudas (SCA) são classificadas clinicamente em 3 condições: angina instável, enfarte agudo do miocárdio (EAM) com supradesnivelamento do segmento ST (STEMI) ou sem supradesnivelamento do segmento ST (NSTEMI). Estas 3 condições clínicas, apesar de terem uma patofisiologia comum (a aterosclerose coronária), têm diferentes características clínicas, terapêuticas e prognósticos.

A doença aterosclerótica é considerada uma doença inflamatória crónica, havendo extensa evidência que suporta a importância da inflamação local e sistémica no processo de aterogénese, no desenvolvimento, progressão e prognóstico da SCA.(Mulvihill e Foley, 2002)

De facto, existe uma evidência robusta que associa a inflamação com a aterosclerose, que suporta a hipótese de a PCR poder ser considerada um fator de risco para a doença coronária, explicando o seu valor preditivo nos eventos cardiovasculares major.(Lavie et al., 2009)

Em contrapartida, está bem documentado que a atividade física é um fator protetor, não só no que diz respeito à morbimortalidade cardiovascular, mas em todas as causas de mortalidade e em todos os grupos etários, géneros e raças, embora os mecanismos biológicos subjacentes não sejam totalmente conhecidos.(Shiroma e Lee, 2010; Gulsvik et al., 2011) Particularmente, foi demonstrada uma redução progressiva do risco de doença coronária de 30-40% nos indivíduos mais ativos, quando comparados com os mais sedentários.(Shiroma e Lee, 2010)



A atividade física regular relaciona-se inversamente com os níveis de PCR circulantes, pelo que, um dos mecanismos possíveis de proteção CV do exercício físico pode passar pela redução da inflamação sistémica (efeito anti-inflamatório a longo termo).(Kasapis e Thompson, 2005)

O objetivo deste trabalho consiste em avaliar o impacto da atividade física prévia na apresentação do enfarte, nomeadamente a sua influência sobre a extensão da necrose miocárdica e da doença coronária e sobre a resposta inflamatória de fase aguda. Deste modo, pretende-se determinar se a baixa atividade, para além de um fator de risco para EAM, tem também algum impacto negativo na forma de apresentação clínica do EAM.

## POPULAÇÃO E MÉTODOS

Estudo prospetivo de 50 doentes (4 deles mulheres) seleccionados entre os admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários do Serviço de Cardiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, por EAM, entre dezembro de 2008 e janeiro de 2011.

A esta população foi aplicado o questionário IPAQ com o intuito de quantificar a atividade física prévia ao EAM. Posteriormente, os resultados do questionário foram comparados com os dados clínicos, laboratoriais e angiográficos, relativos ao episódio de EAM dos mesmos doentes.

### **POPULAÇÃO DO ESTUDO**

A população deste estudo foi constituída pelos doentes admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários, durante o período de recrutamento, com o diagnóstico de EAM, quer STEMI, quer NSTEMI, e tratados segundo os protocolos atualmente definidos pelas *guidelines* internacionais.

O diagnóstico e classificação do tipo de EAM foram definidos segundo a *Universal definition of myocardial infarction*, ou seja, o EAM foi definido pelo aumento e descida gradual típicos dos marcadores séricos de necrose miocárdica (troponina I  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/L}$ ) associada a sintomas de isquemia e/ou alterações electrocardiográficas sugestivas (elevação ou depressão do segmento ST) e/ou desenvolvimento de ondas Q patológicas e/ou evidência imagiológica de perda de viabilidade miocárdica ou de alterações da motilidade regional “de novo”. A classificação do tipo de EAM em STEMI ou NSTEMI foi feita electrocardiograficamente, de acordo com a presença ou ausência (respetivamente) de um supradesnivelamento do segmento ST  $\geq 0,2$  mV em duas ou mais derivações precordiais contíguas, ou  $\geq 0,1$  mV em duas ou mais derivações clássicas contíguas.(Thygesen et al., 2007)

Estabeleceram-se como critérios de inclusão o diagnóstico de EAM, idade compreendida entre 18 e 69 anos e a obtenção de consentimento informado por escrito.

Os critérios de exclusão considerados foram doença valvular ou cardiopatia congênita severas, choque cardiogénico, gravidez, trombose venosa profunda ou embolia pulmonar, doença arterial periférica oclusiva grave, doentes com consumo regular de anti-inflamatórios ou anticoagulantes, infecções ativas, evidência clínica ou bioquímica de existência de doença inflamatória concomitante, doentes com *pacemakers*, CDI ou sistemas de ressincronização cardíaca, HTA severa não controlada ( $TA_{sistólica} > 180$  mmHg ou  $TA_{diastólica} > 110$  mmHg), comorbilidades associadas a uma esperança de vida inferior a 2 anos, traumatismo ou intervenção cirúrgica recentes (<1 mês), hemorragia major recente (<6 meses) com necessidade de transfusão sanguínea, insuficiência renal (Creatinina >2,0 mg/dl), doenças auto-imunes ou doenças malignas conhecidas, anemia (Hemoglobina <8,5 g/dl) ou trombocitopenia (<100.000/mL), fibrilhação auricular, cirurgia de *bypass* arterial coronário prévia, EAM nos 2 meses precedentes, consumo excessivo de bebidas alcoólicas ou consumo de drogas ilícitas e incapacidade de compreender e fornecer o consentimento informado.

#### **OBTENÇÃO DOS DADOS**

O questionário IPAQ – versão curta foi aplicado a todos os doentes, com o intuito de quantificar a atividade física prévia ao EAM. O IPAQ é um questionário validado em vários países, tendo demonstrado adequada consistência e validade na avaliação da atividade física em diferentes cenários clínicos. (Craig et al., 2003).

A frequência (dias por semana) e tempo (horas e minutos por dia) despendido na semana anterior ao EAM, para caminhar (3,3 METs), para atividades físicas moderadas (4 METs) e vigorosas (8 METs) e o tempo sentado, foram obtidos, permitindo calcular a

atividade física total em MET-minuto/semana (*score* de atividade física). Durante o inquérito, só foram consideradas as atividades com duração superior a 10 minutos.(IPAQ, 2005)

Com o resultado do IPAQ foi criada uma variável contínua e uma variável categórica, como indicadores de atividade física.

A variável contínua foi o resultado do *score* de atividade física, calculado pela soma dos MET-min associados às atividades vigorosas, moderadas ou caminhadas, multiplicadas pela duração por semana.

Relativamente à variável categórica, a população em estudo foi dividida em 3 níveis de atividade física (baixa, moderada e alta), os critérios de classificação foram os recomendados pelo IPAQ (2005):

**Atividade física alta** – 2 critérios: atividade física vigorosa em  $\geq 3$  dias, atingindo um *score*  $\geq 1500$  MET-minuto/semana ou  $\geq 7$  dias de qualquer combinação de caminhar, atividades de intensidade moderada ou severa, atingindo um *score*  $\geq 3000$  MET-minuto/semana.

**Atividade física moderada** – 3 critérios:  $\geq 3$  dias de atividade vigorosa, durante  $\geq 20$  minutos em cada dia ou  $\geq 5$  dias de atividade moderada e/ou caminhada de pelo menos 30 minutos de duração por dia ou  $\geq 5$  dias de qualquer combinação de caminhar, atividades de intensidade moderada ou severa, atingindo um *score*  $\geq 600$  MET-minuto/semana.

**Atividade física baixa** – incluiu os indivíduos cujo perfil de atividade não se encaixa nos critérios de atividade alta ou moderada.(IPAQ, 2005)

Realizámos a recolha de um conjunto de dados, incluindo: características demográficas, fatores de risco e antecedentes CV, níveis dos marcadores de necrose miocárdica e de outros parâmetros laboratoriais e dados angiográficos, relativos ao episódio de EAM.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Com o resultado do questionário IPAQ, foi possível criar 2 variáveis indicadoras de atividade física: 1) o *score* total de atividade física (variável contínua) e 2) a categoria de atividade física – baixa, moderada ou alta (variável categórica).

As variáveis categóricas consideradas são apresentadas em frequência absoluta e percentagem, foram comparadas pelo teste de  $\chi^2$ . As variáveis contínuas são apresentadas sob a forma de média $\pm$ DP, tendo sido utilizado o teste de *Kruskal-Wallis* para a comparação das mesmas entre as 3 categorias de atividade física.

Foi estudada a correlação estatística entre os parâmetros de atividade física e as restantes variáveis clínicas e laboratoriais colhidas, utilizando o teste de *Spearman*.

## RESULTADOS

### CARACTERIZAÇÃO GERAL DA POPULAÇÃO

Da população em estudo, a maioria dos doentes era do sexo masculino (90%), sendo a média de idades de  $55,6 \pm 8,9$  anos (Tabela I). Quanto ao tipo de EAM, 64% dos doentes apresentaram STEMI e 36% NSTEMI. A maioria dos doentes apresentou-se em classe Killip I (96%). A duração média da dor foi de  $173,6 \pm 175,6$  minutos e o tempo médio de internamento foi de  $5,6 \pm 2,7$  dias.

Relativamente aos fatores de risco cardiovascular, 54% dos doentes tinha antecedentes de HTA e 82% de dislipidemia, 28% eram diabéticos, 62% dos doentes tinham história de tabagismo, sendo que 32% eram fumadores ativos e 30% ex-fumadores. Quanto aos antecedentes cardiovasculares pessoais, 14% apresentavam história de EAM prévio e 10% tinham antecedentes de AVC.

Em relação aos vasos envolvidos pela doença coronária, a maioria dos doentes (48,9%) apresentavam doença de apenas um vaso e cerca de 4,4% dos doentes revelaram coronárias sem lesões significativas (Tabela II).

**Tabela I - Caracterização geral da população**

	População Global	Atividade física baixa	Atividade física moderada	Atividade física alta	Valor de p
Nº total de doentes	50	14	8	28	
<b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</b>					
Sexo masculino (%)	46 (92%)	13 (92,9%)	8 (100%)	25 (89,3%)	0,610
Idade média (anos±DP)	55,6±8,8	52,9±9,1	56,9±10,4	56,5±8,2	0,408
<b>TIPO DE EAM</b>					
STEMI	32 (64%)	9 (64,3%)	5 (62,5%)	18 (64,3%)	0,995
NSTEMI	18 (36%)	5 (35,7%)	3 (37,5%)	10 (35,7%)	
<b>FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES</b>					
História familiar de DC	22 (44%)	8 (57,1%)	4 (50%)	10 (35,7%)	0,391
HTA	27 (54%)	8 (57,1%)	2 (25%)	17 (60,7%)	0,195
Dislipidemia	41 (82%)	11 (78,6%)	8 (100%)	22 (82%)	0,352
DM	14 (28%)	5 (35,7%)	1 (12,5%)	8 (28,6%)	0,504
Tabagismo ativo	16 (32%)	6 (42,9%)	3 (37,5%)	7 (25%)	0,278
Ex-fumadores	15 (30%)	4 (28,6%)	4 (50%)	7 (25%)	
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	27,3±4,4	26,9±3,6	29,3±6,1	27,0±4,2	0,891
<b>ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES</b>					
DC previamente conhecida	9 (18%)	3 (21,4%)	1 (12,5%)	5 (17,9%)	0,871
EAM prévio	7 (14%)	2 (14,3%)	1 (12,5%)	4 (14,3%)	0,991
AVC prévio	5 (10%)	2 (14,3%)	1 (12,5%)	2 (7,1%)	0,743
<b>EVOLUÇÃO CLÍNICA</b>					
Duração da dor(min)	173,6±175,6	213,6±289,4	168,8±64,1	155,1±115,6	0,625
Classe Killip I	48 (96%)	13 (92,9%)	8 (100%)	27 (96,4%)	0,702
Tempo de internamento(dias)	5,6±2,7	5,3±2,7	7,1±1,5	5,4±2,9	0,245

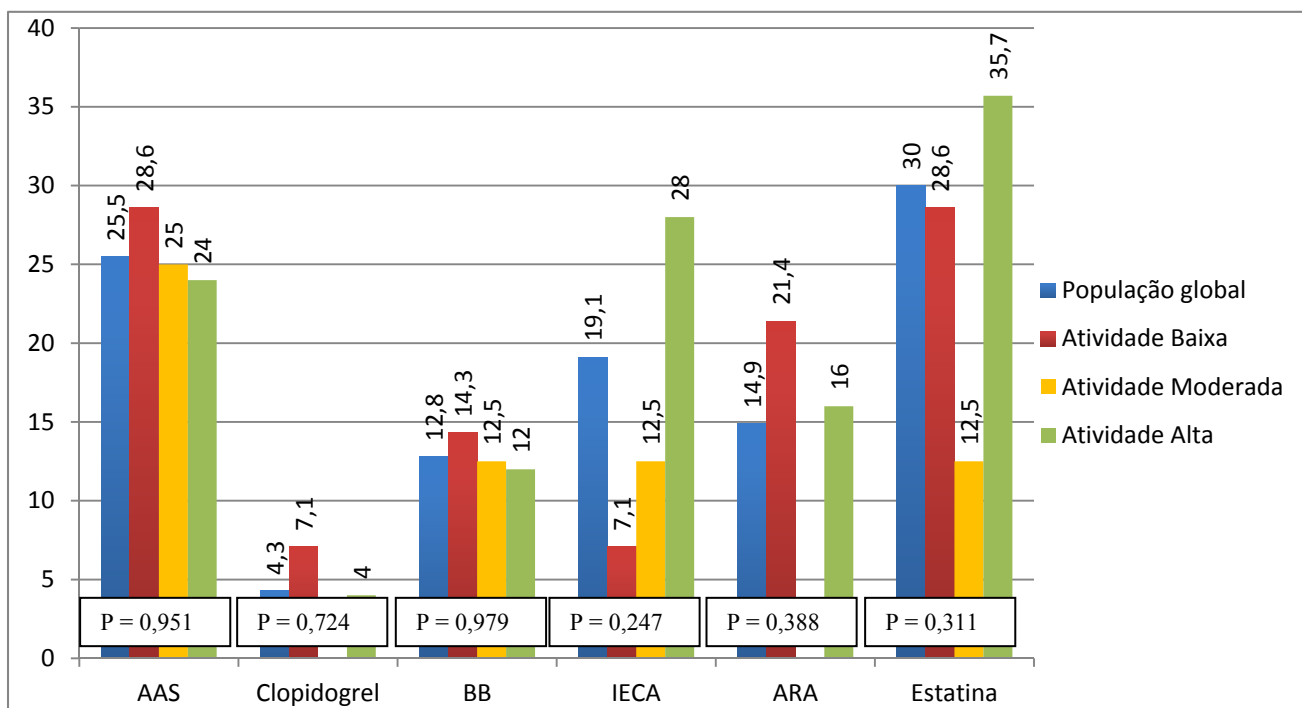


Gráfico 1 - Medicação prévia ao EAM

Tabela II – Angiografia coronária

	População Global	Atividade física baixa	Atividade física moderada	Atividade física alta	Valor de p	
Nº total de doentes	50	14	8	28		
PARÂMETROS DO LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA						
Nº de vasos com lesão	0	2 (4,4%)	0	0	2 (8%)	0,061
	1	22 (48,9%)	5 (38,5%)	2 (28,6%)	15 (60%)	
	2	13 (28,9%)	6 (46,2%)	2 (28,6%)	5 (20%)	
	3	8 (17,8%)	2 (15,4%)	3 (42,9%)	3 (12%)	
Nº de <i>stents</i>	1,26±1,2	1,57±1,4	1,88±1,6	0,93±0,9	0,158	



**Tabela III - Parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos**

	População Global	Atividade física baixa	Atividade física moderada	Atividade física alta	Valor de p
Nº total de doentes	50	14	8	28	
<b>PARÂMETROS LABORATORIAIS</b>					
Glicemia <sub>admissão</sub> (mg/dL)	140,0±55,9	125,1±43,8	140,1±88,3	147,4±50,6	0,096
1ª glicemia em jejum(mg/dL)	118,7±33,9	115,0±42,9	112,5±34,1	122,3±29,5	0,284
TnI <sub>admissão</sub> (µg/l)	19,0±55,9	16,3±24,6	1,8±2,2	25,3±72,5	0,707
TnI <sub>max</sub> (µg/l)	56,6±71,2	30,0±29,7	42,4±62,0	73,9±83,8	0,228
Razão TnI <sub>max</sub> /TnI <sub>inicial</sub>	342,0±1156,8	31,9±88,0	646,4±1692,0	403,3±1260,5	0,437
Diferencial TnI <sub>max</sub> -TnI <sub>inicial</sub>	38,2±58,5	14,3±18,6	40,9±67,1	48,6±66,4	0,198
PCR <sub>admissão</sub> (mg/dL)	1,1±1,6	1,5±2,5	0,9±0,80	0,9±1,2	0,652
PCR <sub>max</sub> (mg/dL)	4,3±4,5	3,4±5,6	2,6±2,0	5,3±4,8	0,117
Razão PCR <sub>max</sub> /PCR <sub>inicial</sub>	13,2±27,6	4,6±4,4	6,0±6,8	20,1±36,1	0,071
Diferencial das PCR <sub>max</sub> -PCR <sub>inicial</sub>	3,2±3,8	1,9±2,6	1,7±2,3	4,4±4,4	0,044*
CT(mg/dL)	210,1±58,4	190,2±46,5	218,9±77,3	217,8±58,4	0,314
LDL(mg/dL)	142,7±43,2	127,7±39,2	153,1±59,1	147,3±40,3	0,317
HDL(mg/dL)	41,2±11,8	38,5±9,4	41,1±12,5	42,5 ± 12,8	0,475
TG(mg/dL)	209,4±200,7	199,0±107,7	162,7±47,3	226,3±254,3	0,677
Hb <sub>inicial</sub> (g/dL)	14,8±1,2	14,6±1,3	15,1±0,73	14,7±1,3	0,372
Cr(mg/dL)	0,9±0,16	0,8±0,11	0,9±0,18	0,9±0,18	0,791
<b>PARÂMETROS HEMODINÂMICOS</b>					
FC(bpm)	76,2±17,9	76,0±12,1	72,5±13,5	77,4±21,4	0,750
TA <sub>sistólica</sub> (mm.Hg)	139,6±23,3	143,6±28,1	137,6±20,3	138,2±22,1	0,848
TA <sub>diastólica</sub> (mm.Hg)	82,3±15,6	80,9±14,7	83,4±14,1	82,8±16,9	0,946

**Tabela IV - Tipo de atividades**

	População Global	Atividade física baixa	Atividade física moderada	Atividade física alta	Valor de p
Nº total de doentes	50	14	8	28	
<b>ATIVIDADE FÍSICA PRÉVIA AO EAM (MET-MIN/SEMANA±DP)</b>					
Caminhada	440,9±1298,5	35,4±91,9	173,3±490,0	720,11±1675,2	0,015*
Atividade moderada	3910,8±4543,6	660,0±1126,9	4875,0±5823,9	5260,7±4518,4	p<0,001*
Atividade vigorosa	2680,8±4954,8	188,6±328,5	90,0±254,6	4667±5931,6	p<0,001*
<i>Score</i>	7032,5±7133,0	883,9±1150,1	5138,3±5620,5	10648,0±7020,5	p<0,001*
Tempo sentado (min±DP)	280,8±192,5	452,1±185,5	285,0±216,9	193,9±124,2	p<0,001*

## COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BASAIS ENTRE AS DIFERENTES CATEGORIAS DE ATIVIDADE FÍSICA

Não se observaram diferenças significativas entre as categorias, do que refere à idade e género dos elementos, tipo de EAM, fatores de risco e antecedentes cardiovasculares ou à duração do internamento (Tabela I), parâmetros hemodinâmicos (Tabela III) ou medicação prévia (Gráfico 1).

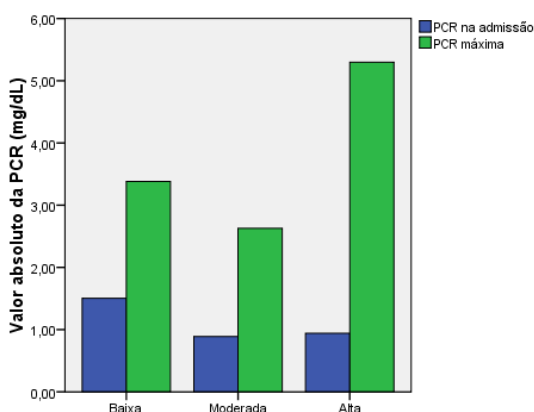


Gráfico 2 - Valores das PCR na admissão e pico por categorias

Relativamente aos parâmetros laboratoriais (Tabela III), apesar de não haver diferenças significativas nos valores de PCR na admissão, verificou-se uma diferença significativa no diferencial entre a PCR máxima e a da admissão entre as categorias de atividade física ( $p=0,044$ ), com uma variação da PCR significativamente maior

nos doentes da categoria alta. Adicionalmente, registou-se uma tendência para que os doentes da categoria de atividade física alta tivessem uma maior razão entre PCR máxima e a da admissão ( $p=0,071$ ).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas restantes variáveis laboratoriais, nomeadamente na TnI na admissão ou máxima.

Na angiografia coronária não se determinaram diferenças significativas entre as categorias (Tabela II).

**RELAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS BASAIS COM O SCORE TOTAL DE ATIVIDADE FÍSICA**

No sentido de estudar o impacto da atividade física prévia na resposta inflamatória e na extensão da necrose miocárdica, foi estudada a correlação do *score* de atividade física com as variáveis indicativas da extensão da doença coronária e da necrose miocárdica (número de vasos com lesão, número de *stents* e TnI máxima) e com as variáveis relacionadas com a resposta inflamatória (PCR na admissão e máxima, diferencial e razão das PCR) - Tabela V.

**Tabela V - Correlação com *score* de atividade física**

	Score de atividade física	
	Valor de P	r
TnI <sub>máxima</sub> ( $\mu$ g/l)	0,950	0,009
PCR <sub>admissão</sub> (mg/dL)	0,310	-0,150
PCR <sub>máxima</sub> (mg/dL)	0,642	0,069
Razão da PCR	0,048*	0,287
Diferencial da PCR(mg/dL)	0,476	0,105
Nº de vasos com lesão	0,004*	-0,421
Nº de <i>stents</i>	0,007*	-0,375
Atividade vigorosa	<0,001*	0,765
Duração da dor	0,103	-0,233

Apurou que a razão da PCR se correlacionou positivamente com o *score* de atividade física ( $r=0,287$ ,  $p=0,048$ ), isto é, os indivíduos que tinham atividade física mais intensa tendem a ter um maior aumento relativo da PCR. Esta relação já era aparente quando comparada a variável categórica de atividade física (Gráfico 3), embora sem uma diferença estatisticamente significativa.

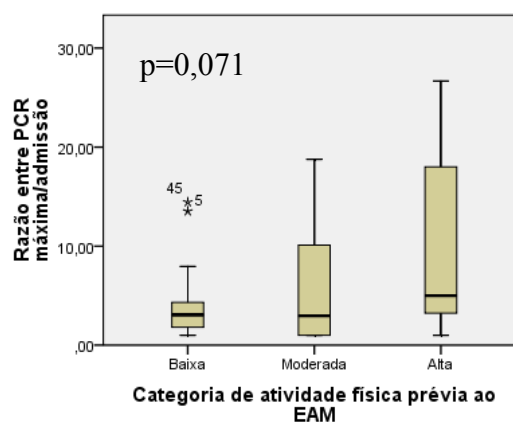


Gráfico 3 - Razão das PCR por categorias

Também se verificou uma correlação inversa quer entre o *score* de atividade física e números de vasos com lesão ( $r=-0,421$ ;  $p=0,004$ ), quer com o número de *stents* implantados ( $r=-0,375$ ;  $p=0,007$ ), isto é, os indivíduos menos ativos tendiam a apresentar doença coronária mais extensa e a necessitar de maior número de *stents*.

Constatou-se que também havia uma correlação entre o *score* e o grau de atividade vigorosa, isto é, o aumento do *score* ocorre essencialmente à custa da atividade física vigorosa.

## DISCUSSÃO

Existe evidência que a atividade física é claramente eficaz na prevenção quer primária, quer secundária, da doença cardiometabólica e aterosclerótica, e na diminuição da morbimortalidade CV. (Hambrecht et al., 2004)

Os efeitos fisiológicos da atividade física regular são extensamente conhecidos: baixa as pressões arteriais, diminui a obesidade e a insulino-resistência, baixa o LDL e os TG e eleva o HDL, quando combinado com outras modificações do estilo de vida, tal como a dieta e perda de peso. Além disso, corrige ou evita a disfunção endotelial, tem um efeito anti-oxidante (prevenindo a degradação precoce do NO endógeno ao reduzir o stress oxidativo) e anti-inflamatório, reduzindo os níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ .(Hambrecht et al., 2000; Thompson et al., 2003; Rush et al., 2005; Szostak e Laurant, 2011) Pelo contrário, a inatividade física e o estilo de vida sedentário são potenciais fatores de risco para a ocorrência de disfunções metabólicas e endócrinas, como a obesidade, DM tipo 2 e síndrome metabólica, que resultam em complicações ateroscleróticas e CV.(Booth et al., 2008)

Num trabalho de revisão, Shiroma e Lee (2010), concluem que os indivíduos mais ativos, em comparação com os sedentários apresentam uma redução de DCV na ordem dos 30-40%, avançando que esta relação inversa se mantinha em todas as idades, géneros e grupos étnicos/raciais. Este estudo também avaliou a relação dose-resposta, concluindo que o aumento da atividade se associava com reduções adicionais do risco.(Shiroma e Lee, 2010)

No que respeita a prevenção secundária, estudos com doentes coronários demonstraram que o exercício regular conduzido ao longo de 6 anos, regrediu ou estabilizou a estenose coronária (avaliada por angiografia coronária) e reduziu os eventos cardíacos.(Niebauer et al., 1997)

Na última década, vários estudos clínicos e experimentais convergiram na demonstração do papel fundamental da inflamação na história natural do EAM. Sabe-se que a reação inflamatória é importante para o processo de cicatrização após o enfarte, mas por outro lado, se inadequada ou excessiva pode agravar a extensão da lesão miocárdica. Após um EAM, a própria necrose miocárdica induz uma cascata inflamatória que desempenha um papel importante na eliminação das células e matriz necrótica e na formação da cicatriz na zona de enfarte. Contudo, quando há disfunção destas vias inflamatórias ou uma resposta inflamatória exagerada a reparação celular pode ser inadequada, podendo haver mesmo um agravamento da extensão da lesão miocárdica.(Frangogiannis et al., 2002; Sun, 2009; Jiang e Liao, 2010)

Vários estudos demonstraram que os marcadores sistêmicos de inflamação, como a PCR, aumentam na fase aguda do EAM, podendo ser úteis na avaliação do prognóstico destes doentes.(Nian et al., 2004)

Os principais resultados deste trabalho sugerem que a atividade física prévia, além de poder ter um papel protetor relativamente à extensão da doença coronária, pode influenciar a resposta inflamatória na fase aguda do EAM.

## **POPULAÇÃO DO ESTUDO**

Comparativamente com os resultados de estudos multicêntricos internacionais de SCA, a nossa população teve uma idade média menor, um maior predomínio de doentes do sexo masculino, antecedentes CV menos marcados e maior prevalência de STEMI. Esta diferença pode ser explicada pelo critério de exclusão, que omitiu os doentes com idades superiores a 69 anos, visto que o IPAQ apenas está validado para idades compreendidas entre os 18 e os 69 anos. De resto, no que se refere à prevalência dos fatores de risco, os resultados foram semelhantes aos de outros estudos publicados.(Fox et al., 2003; Mandelzweig et al., 2006)

No presente trabalho não se verificaram diferenças significativas nos níveis de atividade física prévia em função das características demográficas dos doentes, do tipo de SCA ou dos fatores de risco e antecedentes CV.

No que refere ao tipo de atividades desenvolvidas, como era expectável, verificou-se uma clara correlação entre a categoria de atividade física e os MET-min/semana despendidos em caminhadas, atividades moderadas e *score* total.



## **RELAÇÃO ENTRE A ATIVIDADE FÍSICA PRÉVIA E A EXTENSÃO DA LESÃO CORONÁRIA**

No nosso estudo verificou-se uma correlação inversa entre a categoria de atividade física e o número de vasos com lesão, isto é, os doentes mais sedentários tendem a ter uma doença coronária mais extensa. Esta correlação foi reforçada quando constada a correlação inversa entre o *score* de atividade física prévia, não só com o número de vasos com lesão, mas também com o número de *stents* necessários para repermeabilizar as coronárias durante a PCI.

Estes resultados vão de encontro aos de vários estudos que demonstraram que a inatividade física e a redução da energia despendida diariamente estão fortemente associados com um aumento do risco CV e de mortalidade de qualquer causa, quer em indivíduos aparentemente saudáveis, quer em indivíduos com DCV ou metabólica documentada.(Blair et al., 1989; Hamilton et al., 2007).

Num estudo prospetivo randomizado, Hambrecht et al.(1993) avançou mesmo que seria necessário despende pelo menos cerca 1400 kcal/semana em exercício físico para parar a progressão da aterosclerose coronária e 2200 kcal/semana para induzir a regressão da estenose.(Hambrecht et al., 1993; Niebauer et al., 1997)

O efeito anti-aterosclerótico do exercício não se limita ao território das artérias coronárias, de facto já vários estudos descreveram uma correlação inversa entre o nível de atividade física e o IMT e a irregularidade das placas ateroscleróticas da carótida comum. O IMT da carótida comum é um parâmetro usado para quantificar a doença aterosclerótica cerebrovascular e é também um indicador da aterosclerose noutros leitos vasculares, estando estreitamente associado a um risco de EAM e AVC.(Sandrock et al., 2008)

De realçar que, no contexto deste estudo, não foi claro se a baixa atividade física, era causa ou consequência da severidade da doença aterosclerótica, isto é, será que a atividade mais intensa protegeu os doentes da progressão da aterosclerose ou será que a própria severidade da doença, provocou sintomas que de certa forma fizeram com que o indivíduo limitasse a sua atividade física?

## **A ATIVIDADE FÍSICA E A RESPOSTA INFLAMATÓRIA**

Neste estudo verificou-se uma correlação positiva entre a razão das PCR e o *score* total de atividade física, isto é, os doentes com maior atividade física prévia experienciaram um maior aumento relativo do valor da PCR.

Apesar da ausência de correlação significativa entre os valores da PCR na admissão ou do valor máximo determinado durante o internamento com os níveis de atividade física, os indivíduos com baixa atividade física apresentavam uma PCR da admissão tendencialmente mais elevada e, em média, aumentam cinco vezes este valor para atingir o valor máximo. Por sua vez, os indivíduos com maior atividade física prévia apresentam uma PCR inicial mais baixa, aumentando em média cerca de 20 vezes esse valor no decurso do internamento, atingindo valores de PCR máxima tendencialmente superiores.

Estes resultados vão, em parte, ao encontro de estudos que descrevem uma relação inversa entre a atividade física regular e os parâmetros inflamatórios basais (entre os quais a PCR na admissão).

Vários estudos descrevem nos doentes com SCA, sinais sistémicos de reação inflamatória sistémica: perfil de células inflamatórias circulantes ativadas, aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias, tal como as IL-1 e 6, e dos reagentes de fase aguda, em particular a PCR.(Brunetti et al., 2006; Brunetti et al., 2007)

Num estudo de van der Meer et al.(2002) correlacionou-se o valor de PCR com a severidade da aterosclerose em vários locais da árvore arterial, obtendo-se uma relação direta entre os níveis de PCR circulante e a severidade da doença aterosclerótica sistémica. Foi encontrado também um efeito dose-resposta entre os níveis de PCR e o risco de DCV, independentes dos restantes fatores de risco, concluindo-se que a PCR é um fator preditor do risco CV, quer em indivíduos aparentemente saudáveis, quer doentes que se apresentam com

SCA ou sujeitos a PCI eletiva.(van der Meer et al., 2002; Pearson et al., 2003; Backes et al., 2004)

Além disso, a PCR também tem demonstrado um valor prognóstico, tendo vindo a ser determinada nos doentes com SCA como preditor de complicações isquémicas futuras, fatais ou não.(Blake e Ridker, 2003)

Num estudo de Borodulin et al.(2006), envolvendo uma população de 2803 indivíduos saudáveis, comparou-se o nível de atividade física auto-classificada com os valores da PCR basais, concluindo que o valor da PCR se correlacionava inversamente com o exercício físico mesmo após o ajuste para a idade, obesidade, tabagismo, fármacos anti-hipertensivos, AAS, DM ou intolerância à glucose, hipercolesterolemia, terapêutica hormonal de substituição e estado menopáusico, que são conhecidos fatores de variabilidade da PCR.(Borodulin et al., 2006)

A curva dose-resposta entre o grau de exercício físico e a PCR, não parece ser linear. Embora haja uma redução consistente da PCR em indivíduos com atividade física moderada a vigorosa regular. Alguns estudos apontam que a resposta não é linear para todos os níveis de atividade, descrevendo mesmo, que o exercício físico extenuante (ex. maratona) se associa a uma resposta de fase aguda transitória, com um aumento da IL-6 e da PCR, possivelmente devido à lesão muscular associada. Estes valores só regressaram aos níveis basais após 2-6 dias.(Kasapis e Thompson, 2005)

Os mecanismos biológicos subjacentes à relação entre o exercício e a diminuição da PCR não estão bem esclarecidos. Sabe-se que a PCR é produzida principalmente a nível hepático, sob a estimulação da IL-6. Também se sabe que esta citocina é produzida largamente pelo tecido adiposo, pelo que a redução da PCR pelo exercício se deve, pelo menos em parte à redução do tecido adiposo.(Kasapis e Thompson, 2005; Pedersen, 2009)

No que refere à razão das PCR, não existe na literatura nenhum estudo que tenha investigado a correlação desta razão durante o internamento por EAM com o nível de atividade física prévia. Este trabalho levanta pela primeira vez a hipótese de os indivíduos mais ativos terem capacidade de responder com uma resposta inflamatória mais intensa no quadro de EAM conseguindo um aumento da PCR para níveis tão elevados quanto 20 vezes os valores basais. Esta reação inflamatória exacerbada pode ser importante para o processo de cicatrização e remodelagem após o enfarte, desempenhando um papel cardio-protetor. No entanto, permaneceria por esclarecer qual o impacto desta possível capacidade aumentada da resposta inflamatória no prognóstico dos doentes, isto é, será que este aumento se traduziu numa melhor recuperação miocárdica ou pelo contrário se associou a um aumento da necrose?

Esta relação entre a atividade física e a resposta inflamatória da fase aguda do EAM deve ser estudada mais aprofundadamente em estudos posteriores, com monitorização do *follow-up* destes doentes e que envolvam uma população mais extensa de forma a poder usar testes estatísticos mais robustos que tenham em conta o ajuste de todos os fatores conhecidos que influenciam a PCR e que são possíveis variáveis de confundimento. São conhecidos fatores associados a um aumento da PCR e possíveis fatores de confundimento neste estudo: obesidade, HTA, tabagismo, dislipidemia, terapêutica hormonal de substituição e infeção aguda. Por outro lado, alguns fármacos como as estatinas, anti-hipertensores e aspirina, reduzem a PCR basal.(Borodulin et al., 2006)

## CONCLUSÃO

Com este trabalho, confirmamos que a atividade física prévia ao EAM desempenha um papel protetor relativamente à extensão da doença coronária e ao grau de necrose miocárdica, uma vez que um maior nível de atividade física se associou a um menor envolvimento aterosclerótico dos vasos coronários e necessidade de um menor número de *stents* durante a PCI. Além disso, este trabalho sugere que os indivíduos mais ativos têm capacidade de reagir com uma resposta inflamatória mais intensa perante um EAM. Esta reação inflamatória exacerbada pode ser importante para o processo de cicatrização e remodelagem ventricular após o enfarte, podendo desempenhar um papel cardio-protetor.

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Nós reconhecemos várias limitações no presente estudo. Desde já a reduzida dimensão da amostra e, inclusivamente, a distribuição assimétrica que houve nas categorias de atividade física, que limita a interpretação dos resultados.

O IPAQ é um instrumento de quantificação da atividade física, que além de ser um instrumento subjetivo por implicar o auto-relato, faz uma avaliação estática da atividade física, assumindo o período de uma semana prévia ao EAM como o padrão de exercício do indivíduo, não tendo em conta o efeito cumulativo do exercício ao longo de toda a vida, nem as suas variações sazonais, o que constitui outra limitação deste estudo.

Outra limitação deste estudo prende-se com o facto de não ter sido efetuado o seguimento clínico dos doentes, não sendo por isso, conhecido o impacto da atividade física no prognóstico destes doentes.

## REFERÊNCIAS

- Backes JM, Howard PA, and Moriarty PM (2004) Role of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Ann Pharmacother* 38:110-118.
- Blair SN, Kohl HW, 3rd, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, and Gibbons LW (1989) Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 262:2395-2401.
- Blake GJ, and Ridker PM (2003) C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 41:37S-42S.
- Booth FW, Laye MJ, Lees SJ, Rector RS, and Thyfault JP (2008) Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. *Eur J Appl Physiol* 102:381-390.
- Borodulin K, Laatikainen T, Salomaa V, and Jousilahti P (2006) Associations of leisure time physical activity, self-rated physical fitness, and estimated aerobic fitness with serum C-reactive protein among 3,803 adults. *Atherosclerosis* 185:381-387.
- Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, Cuculo A, and Biase MD (2007) Acute phase proteins in patients with acute coronary syndrome: Correlations with diagnosis, clinical features, and angiographic findings. *Eur J Intern Med* 18:109-117.
- Brunetti ND, Troccoli R, Correale M, Pellegrino PL, and Di Biase M (2006) C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 109:248-256.
- Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, and Oja P (2003) International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 35:1381-1395.
- Fox KA, Goodman SG, Anderson FA, Jr., Granger CB, Moscucci M, Flather MD, Spencer F, Budaj A, Dabbous OH, and Gore JM (2003) From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 24:1414-1424.
- Frangogiannis NG, Smith CW, and Entman ML (2002) The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 53:31-47.
- Gulsvik AK, Thelle DS, Samuelsen SO, Myrstad M, Mowe M, and Wyller TB (2011) Ageing, physical activity and mortality--a 42-year follow-up study. *Int J Epidemiol*.
- Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kubler W, and Schuler G (1993) Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 22:468-477.
- Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, et al (2004) Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 109:1371-1378.



Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, and Schuler G (2000) Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 342:454-460.

Hamilton MT, Hamilton DG, and Zderic TW (2007) Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes* 56:2655-2667.

INE IP (2010) Anuário Estatístico de Portugal 2010.

IPAQ International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ). Consulta em Fevereiro de 2012, retirado de <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>

Jiang B, and Liao R (2010) The paradoxical role of inflammation in cardiac repair and regeneration. *J Cardiovasc Transl Res* 3:410-416.

Kasapis C, and Thompson PD (2005) The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 45:1563-1569.

Lavie CJ, Milani RV, Verma A, and O'Keefe JH (2009) C-reactive protein and cardiovascular diseases--is it ready for primetime? *Am J Med Sci* 338:486-492.

Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, et al (2006) The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 27:2285-2293.

Mulvihill NT, and Foley JB (2002) Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 87:201-204.

NHLBI (2009) 2009 NHLBI Morbidity and Mortality Chart Book.

Nian M, Lee P, Khaper N, and Liu P (2004) Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res* 94:1543-1553.

Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G, et al (1997) Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 96:2534-2541.

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, et al (2003) Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499-511.

Pedersen BK (2009) The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol* 587:5559-5568.

Rush JW, Denniss SG, and Graham DA (2005) Vascular nitric oxide and oxidative stress: determinants of endothelial adaptations to cardiovascular disease and to physical activity. *Can J Appl Physiol* 30:442-474.

Sandrock M, Schulze C, Schmitz D, Dickhuth HH, and Schmidt-Trucksäss A (2008) Physical activity throughout life reduces the atherosclerotic wall process in the carotid artery. *Br J Sports Med* 42:839-844.

Shiroma EJ, and Lee IM (2010) Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. *Circulation* 122:743-752.

Sun Y (2009) Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res* 81:482-490.

Szostak J, and Laurant P (2011) The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. *Clin Sci (Lond)* 121:91-106.

Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, et al (2003) Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107:3109-3116.

Thygesen K, Alpert JS, and White HD (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28:2525-2538.

van der Meer IM, de Maat MPM, Bots ML, Breteler MMB, Meijer J, Kiliaan AJ, Hofman A, and Witteman JCM (2002) Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis - The Rotterdam Study. *Arterioscl Throm Vas* 22:838-842.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao Professor Doutor Lino Gonçalves e à Dr.<sup>a</sup> Natália António por todos os seus contributos e orientação na elaboração e enriquecimento desta dissertação, numa área científica na qual lhes reconheço toda a mestria e sabedoria.

Também gostaria de agradecer com carinho especial à colega Carla Silva pela partilha de tarefas e entreaajuda na realização deste trabalho.

Por fim, um agradecimento muito especial a toda a minha família por todo o amor, apoio e carinho demonstrado.