

# Estilo de vida e síndrome metabólica: exercício e tabagismo como moduladores da inflamação

*Lifestyle and metabolic syndrome: exercise and smoking as modulators of inflammation*

Ana Carolina Pinheiro Volp<sup>1</sup>, Ciro José Brito<sup>2,3</sup>, Aendria Fernanda Castro Martins Roas<sup>4</sup>, Cláudio Córdova<sup>3</sup>, Aparecido Pimentel Ferreira<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Curso de Educação Física da Universidade Federal de Viçosa, Viçosa - MG, Brasil; <sup>2</sup>Curso de Educação Física da Universidade Federal de Sergipe, Aracajú-SE, Brasil; <sup>3</sup>Laboratório de Estudos em Educação Física e Saúde da Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF, Brasil; <sup>4</sup>Departamento de Educação Física do Minas Tênis Clube, Belo Horizonte-MG, Brasil; <sup>5</sup>Grupo de Estudo em Fisiologia do Exercício e Saúde da Universidade Paulista, Brasília-DF, Brasil; <sup>6</sup>Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa da Faculdade Promove de Brasília, Brasília-DF, Brasil.

## Resumo

A inflamação subclínica é o elo entre a síndrome metabólica e as doenças crônicas, processo este agravado pela obesidade. Vários fatores de risco modificáveis têm sido associados com a inflamação, embora o efeito que cada um exerça, bem como o efeito acumulado destes fatores ainda não foi suficientemente explorado. Dentre os fatores modificáveis estão a atividade física e o tabagismo. Este trabalho revisa as recentes associações entre os biomarcadores inflamatórios e os fatores de risco modificáveis. Ainda, integra o conhecimento referente ao efeito modulador dos hábitos de vida nas concentrações dos biomarcadores inflamatórios e com isso prediz risco para as doenças crônicas e síndrome metabólica.

**Descritores:** Inflamação; Síndrome X Metabólica; Tabagismo; Atividade física; Citocinas

## Abstract

The low-grade inflammation is the link between metabolic syndrome and the chronic diseases, a process exacerbated by obesity. Several modifiable risk factors have been associated with inflammation, although the effect that each one carries, and the effect accumulated these factors has not been sufficiently explored. Among the modifiable risk factors are physical activity and smoking. This paper reviews the recent associations between inflammatory biomarkers and risk factors. Still, integrating the knowledge on the effect of the modulator lifestyle in the concentrations of inflammatory biomarkers and thereby predict risk for chronic diseases and acute metabolic.

**Descriptors:** Inflammation; Metabolic syndrome X; Smoking; Physical activity; Cytokines

## Introdução

Nos últimos anos, muita ênfase tem sido dada em relação à prevenção das doenças ateroscleróticas, por meio da modificação dos fatores de risco<sup>1</sup>. Atenção especial tem sido dada para populações em alto risco, como pessoas com síndrome metabólica (SM). O National Cholesterol Education Program's/ATPIII (NCEP/ATPIII) sugeriu uma série de mudanças terapêuticas no estilo de vida, com o intuito de reduzir a prevalência da SM, no qual revelou a importância da dieta e da atividade física (AF)<sup>2</sup>. A WHO<sup>3</sup> (2003) descreve que os três maiores componentes envolvidos na prevenção da aterosclerose são modificáveis e incluem o tabagismo, sedentarismo e dietas inadequadas.

Os efeitos benéficos da AF na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV) já foram descritos em vários estudos, geralmente por meio da redução da massa corporal e níveis de pressão arterial<sup>4-6</sup>. Resultados do ATTICA Study<sup>7</sup> confirmaram estudos prévios que a AF estava associada a baixas concentrações de vários biomarcadores inflamatórios em indivíduos saudáveis<sup>1</sup>.

O tabagismo promove aumento do estado oxidativo e inflamatório<sup>8-10</sup>. Desta forma, se a inflamação subclínica é o elo entre a síndrome metabólica e as doenças crônicas e esse processo seria agravado pela obesidade<sup>8-9,11</sup>, o tabagismo pode aumentar a chance de risco de desenvolver tais doenças. Assim, desde que a inflamação exerce um

papel na patogênese das DCV<sup>10</sup> e a SM pode ser vista como uma condição inflamatória, sistêmica e de baixo grau<sup>12</sup>, instituir medidas antiinflamatórias podem ser benéficas na prevenção da SM. A WHO<sup>3</sup> (2003) e a AHA<sup>13</sup> (2004) recomendam uma modificação no estilo de vida como medida fundamental para o tratamento da obesidade, SM e suas complicações. De fato, vários fatores de risco modificáveis têm sido associados com a inflamação, embora o efeito que cada um exerce sobre a inflamação, bem como o efeito acumulado de vários fatores de risco ainda não tem sido suficientemente explorado<sup>14</sup>. Em vista disso, este trabalho tem como objetivo revisar as recentes pesquisas das associações entre os biomarcadores inflamatórios e os fatores de risco modificáveis, como a atividade física e o tabagismo.

## Revisão da literatura

O referencial teórico do presente trabalho foi escrito por meio de revisão bibliográfica sistemática com as palavras "exercise", "smoking and exercise", "exercise and metabolic syndrome", "smoking and metabolic syndrome", "epidemiology, exercise and metabolic syndrome", nas seguintes bases de dados em saúde: MEDLINE (base de dados de literatura internacional, produzida pela US National Library of Medicine – NLM), LILACS (Literatura Latino-Americana y del Caribe en Ciencias de la Salud), SciELO (Scientific Electronic Library

Online), Periódicos da Capes, além de sites da Internet e livros da área.

### Atividade física (AF)

Estudos longitudinais e clínicos realizados são consistentes em relação ao fator protetor da AF sobre o risco para a obesidade, diabetes do tipo 2 e DCV<sup>13,15</sup>. Em estudos transversais, a prática regular de AF esteve associada à menor circunferência da cintura, triacilgliceróis e maiores concentrações de HDL-colesterol em indivíduos com peso normal<sup>16</sup> e se associou a um risco 21% menor para a SM em obesos<sup>15</sup>, quando comparados aos sedentários.

Lee *et al.*<sup>16</sup> (2005) demonstraram que pessoas que praticavam AF mais de 5 vezes na semana, possuíam uma razão de chance-odds ratio (OR) para apresentar uma maior circunferência da cintura, concentrações altas de triglicerídeos e baixas concentrações de HDL-colesterol de 4,1, 1,3 e 1.5, respectivamente, quando comparados àqueles que não praticavam AF. Ainda, o risco relativo (RR) de desenvolver SM era de 1,7, após ajustar para idade, gênero, IMC, e outros fatores de risco considerados no estudo.

Em outro estudo foi demonstrado associações entre a AF e os componentes da SM: a AF se associou a menor circunferência da cintura em pessoas sem SM e altas concentrações de HDL-colesterol em ambos os grupos com e sem SM, não apresentando diferenças entre gêneros<sup>17</sup>. Outro estudo longitudinal demonstrou que, idosos três anos após se tornarem ativos, apresentaram menor risco para a SM quando comparados aos que permaneciam sedentários<sup>18</sup>.

Desta forma, baseando-se na associação inversa entre a AF com a obesidade, DM2, SM e DCV, se propôs a hipótese de que o efeito da AF poderia estar relacionado com a modulação dos biomarcadores inflamatórios associados à obesidade e suas complicações. Por exemplo, indivíduos ativos sem SM apresentam concentrações 36% menores de proteína C reativa (PCR), 15% menores de leucócitos, 19% de proteína amiloide sérica-A (SAA), 15% menores de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), e interleucina-6 (IL-6) e 15% menores de fibrinogênio, quando comparados a indivíduos sedentários. Mesmos resultados foram encontrados no grupo de indivíduos com SM<sup>17</sup>.

Os mecanismos pelos quais a AF pode estar associada com menores concentrações de biomarcadores inflamatórios ainda não estão totalmente elucidados. Altas concentrações de PCR se associam com obesidade<sup>19-20</sup> e resistência à insulina (RI)<sup>20</sup>. Na mesma linha de raciocínio, a AF se associa com baixos graus de obesidade central<sup>21</sup> e RI<sup>11,22</sup>.

De fato, os efeitos benéficos da AF estão bem reconhecidos. Vários estudos demonstram que o risco para morbimortalidade por doenças cardíacas e coronarianas é inversamente relacionado ao nível de AF<sup>1,2,4-7,23</sup>. O papel protetor da AF no sistema cardiovascular é devido em parte, atribuído aos efeitos favoráveis do exercício nos vários fatores de risco coronarianos tradicionais, como níveis de pressão arterial e IMC<sup>2,23</sup>. No ATTICA Study foi demonstrado que um status pré-hipertensivo está associado com o processo inflamatório entre adultos saudáveis<sup>24</sup>.

Uma consistente associação inversa entre AF com vá-

rios marcadores inflamatórios e de coagulação relacionados à DCV é vista em pessoas com presença e com ausência de SM<sup>17</sup>. Ainda, mesmo em quantidades moderadas de AF podem ter um profundo e favorável efeito nesses marcadores de inflamação e coagulação. Estes achados têm significado clínico e de saúde pública, desde que a intensidade moderada e a quantidade de AF sejam bem toleradas pela maioria, em especial em pessoas de meia idade e indivíduos mais idosos e que tenham relativamente um baixo risco<sup>4</sup>. Ford *et al.*<sup>25</sup> (2002) e King *et al.*<sup>26</sup> (2003) obtiveram os mesmos resultados ao estudar adultos saudáveis. Em particular, os mesmos observaram que o tempo devotado para a AF era inversamente associado às concentrações de PCR, fibrinogênio e leucócitos, após ajuste para as variáveis de confusão.

Em outro estudo com pessoas idosas, foi demonstrado que indivíduos no menor quartil de AF, quando comparados aos no maior quartil, possuíam concentrações de PCR (19%), leucócitos (6%), fibrinogênio (4%) e fator VIII (3%) menores, respectivamente, após ajuste para gênero, presença de DCV, idade, etnia, tabagismo, IMC, diabetes e hipertensão<sup>27</sup>.

A WHO<sup>3</sup> (2003) recomenda a prática de 30 minutos diários de AF de intensidade moderada a vigorosa para reduzir o risco para diabetes do tipo 2 e mortalidade por DCV, enquanto 45 a 60 minutos diários são recomendados para prevenção do ganho de peso após perda de peso realizada por dieta e prevenção da obesidade e de suas complicações associadas, respectivamente.

A AF parece não contribuir significativamente com a perda de peso inicial, mas exerce um importante efeito na prevenção de um novo ganho de peso e na melhora dos fatores clínicos associados ao diabetes do tipo 2 (DM2) e DCVs, sendo o volume total de AF mais relevante que a intensidade moderada ou intensa<sup>13</sup>.

Uma maneira de expressar o custo energético do exercício (volume de AF) em unidades simples pode ser feita por meio de um índice metabólico equivalente (MET), atribuindo um múltiplo da taxa metabólica a cada atividade física realizada durante o dia e a semana<sup>28</sup>. Convencionalmente, admite-se que o custo energético em repouso de qualquer avaliado torna-se igual a 1 MET. Logo, neste caso, o dispêndio energético das AFs deverá ser expresso em múltiplos do equivalente metabólico em repouso.

Ao se pedalar em velocidade de passeio (20-25km/hora), estima-se um dispêndio energético de 10 METs a cada minuto, ou seja, um dispêndio energético 10 vezes mais elevado que em situação de repouso. É universalmente aceita as estimativas da ordem de 1 kcal (4,184 kJ) por kg de peso corporal por hora, ou 3,5 ml de O<sub>2</sub> utilizado por kg de peso corporal por minuto, para cada MET. Portanto, ao ajustar as unidades de medida, considera-se que 1 MET é igual a 0,0175kcal/kg/min<sup>28-31</sup>. Por fim, os METs classificam a AF em leve (<3 METs/min), moderada (3-6 METs/min) e intensa (>6 METs/min)<sup>31</sup>:

$$1000\text{ml O}_2 = 5 \text{ kcal}$$

$$200\text{ml O}_2 = 1 \text{ kcal}$$

$$1 \text{ MET} = 3,5 \text{ ml de O}_2 / \text{Kg} / \text{min (Vo}_2 \text{ de repouso)}$$

$$3,5 \text{ ml de O}_2 / \text{Kg} / \text{min} : 200\text{ml O}_2 = 0,0175 / \text{kg} / \text{min}$$

ou

$$\text{Fórmula: } 0,0175 \times \text{peso (kg)} \times \text{METs} = \text{kcal/min}$$

De uma maneira geral, os indicadores sobre AF mais encontrados na literatura incluem: frequência da AF (horas por semana), duração da AF (em minutos), intensidade da AF, AF atual, AF habitual, METs/min, METs/hora, METs/dia e METs/semana, perguntas subjetivas sobre considerar-se sedentário, muito sedentário, ativo e muito ativo ou simplesmente sobre considerar-se ativo ou não, dentre outras. Estas várias formas de apresentação de resultados sobre AF implicam em dificuldades e vieses na interpretação de resultados que avaliam a AF sobre a inflamação. Outros vieses incluem gênero, idade, medidas antropométricas e de composição corporal, capacidade em relatar com fidelidade a AF atual e, ou habitual, bem como o tempo que realizou AF (se parou), autopercepção sobre como julga sua AF (ativo, sedentário), genética, desempenho e resistência física, etc.

### Tabagismo

A WHO<sup>32</sup> (2002) descreve que o tabagismo está entre os 10 maiores fatores de risco para a saúde e estima que 1 bilhão de homens e 250 milhões de mulheres atualmente são fumantes. O tabaco é uma mistura de mais de 4000 substâncias químicas e bioativas que podem interagir com os sistemas biológicos humanos, expondo o organismo ao estresse oxidativo. Dessa forma, a grande quantidade de radicais livres originados pelo tabaco pode induzir ao estresse oxidativo em especial nos sistemas respiratório e circulatório<sup>33</sup>.

Em estudos de coorte, fumantes apresentavam maiores concentrações de colesterol total, IMC e pressão arterial, além de maior risco para DCV e doença pulmonar crônica obstrutiva<sup>34-35</sup>. Um estudo demonstrou que pessoas que consomem mais de 20 cartelas de cigarros ao ano, possuíam maior risco para apresentar elevadas concentrações de triglicerídeos (1,4) e baixas de HDL-colesterol (1,9), quando comparados aos não fumantes. Ainda, os valores médios de triglicerídeos e circunferência da cintura aumentavam à mesma proporção à exposição ao cigarro<sup>16</sup>. Em vista disso, pesquisas também mostram maior risco para a SM entre os fumantes<sup>15-16,18</sup>. Lee *et al.*<sup>16</sup> (2005) demonstraram que o risco para desenvolver SM era 1,9 vezes maior em indivíduos que consumiam mais de 20 cartelas de cigarro ao ano, quando comparados aos não fumantes.

Tendo em vista a estreita relação entre a SM e mediadores inflamatórios, alguns autores postulam que o tabagismo ativa o estado inflamatório, devido a sua associação com os níveis de PCR, deste modo aumenta o risco para as doenças crônicas, como o DM2 e SM36. DAS37 demonstrou pela primeira vez que fumantes crônicos apresentavam concentrações de PCR significativamente mais altas que não fumantes.

No estudo de Geffken *et al.*<sup>27</sup> (2001) foi observado que idosos fumantes apresentavam altas concentrações de PCR, fibrinogênio e leucócitos, quando comparados aos ex-fumantes e não fumantes. Em outro estudo com idosos foi demonstrado que o tempo de vida exposto ao cigarro, mesmo naqueles que pararam, está fortemente associado às elevadas concentrações de PCR. Os autores sugerem que alguns efeitos do tabagismo podem persistir por muito tempo, mesmo cessar-se o hábito<sup>19</sup>. Em adolescentes, foi

demonstrada a associação positiva entre o grau de tabagismo e inflamação. Nesse estudo, a OR para apresentar PCR alta (p90) era de 1,04 (0,55 a 1,98), 1,76 (1,06 a 2,94), 1,39 (0,70 a 2,76), 2,07 (0,96 a 4,42) e 2,40 (1,18 a 4,88) para não fumantes, fumantes ocasionais, fumantes leves, fumantes moderados e fumantes pesados<sup>38</sup>.

O mecanismo pelo qual o tabaco exerce efeito proinflamatório, agravado após longo tempo de exposição, não é totalmente conhecido, porém sabe-se que está ligado ao desenvolvimento da aterogênese mediado pelo aumento de espécies reativas de oxigênio ou radicais livres (ROS)<sup>8-10</sup>. As células endoteliais se tornam ativadas como o resultado de diferentes fatores como a hipercolesterolemia, hipertensão, tabagismo e diabetes. O resultado da disfunção endotelial é a produção de ROS, expressão de moléculas de adesão celular (CAMs), citocinas e quimocinas, as quais facilitam a aderência e a transmigração endotelial de leucócitos (monócitos e linfócitos T).

Os monócitos que residem na parede das artérias se tornam ativados por citocinas próinflamatórias e se diferenciam em macrófagos. Esses macrófagos ativados e linfócitos aumentam a expressão das CAMs, citocinas, fatores de crescimento e metaloproteinases, o qual resulta em maior recrutamento de mais leucócitos para a parede das artérias, ativa as vias do sistema complemento do sistema imune e também, ativa as proteínas de fase aguda, promove a deposição de um tecido fibroso e estimula a proliferação e migração das células musculares lisas (SMCs). As lipoproteínas de baixa densidade-oxidadas (LDL-ox) podem ser facilmente capturadas pelos macrófagos via o receptor carreador LOX-1, levando a formação das células espumosas<sup>8</sup>.

Ainda, o tabagismo está frequentemente associado à menor ingestão de vitamina A e alimentos ricos em carotenóides, assim como maior metabolização destes antioxidantes, o que resulta em concentrações plasmáticas 20-40% menores de vitamina C e 17-50% menores de  $\alpha$ -caroteno em fumantes, comparados aos não fumantes. As concentrações de selênio e zinco e a atividade da enzima glutatona peroxidase também se apresentam diminuídas, enquanto as concentrações da ceruloplasmina (marcador do estado oxidativo e inflamatório) estão elevadas entre os fumantes crônicos<sup>33</sup>. Assim, baixas concentrações de vitaminas e minerais antioxidantes estão associadas a concentrações altas de biomarcadores inflamatórios, desta forma, o tabagismo contribui com efeito direto e bidirecional entre a diminuição de antioxidantes e aumento de marcadores inflamatórios.

De maneira geral, os indicadores sobre tabagismo mais encontrados na literatura incluem: número e percentual de não fumantes, ex-fumantes e fumantes, número de cigarros/dia e tempo que fuma ou fumou (para fumantes e ex-fumantes). Estas várias formas de apresentação de resultados sobre o tabagismo implicam em dificuldades e vieses na interpretação de resultados que avaliam o tabagismo sobre a inflamação. Outros vieses incluem tipo do cigarro (mais ou menos nicotina), número de cigarros considerados para classificar o grau em que o indivíduo fuma (fumante ocasional, leve, moderado e pesado), número de cigarros em relação à massa corporal, adiposidade, estado fisiológico (estresse), genética, capacidade

em relatar com fidelidade a quantidade e o tempo que fuma ou que fumaram, estudos que avaliam somente se fuma ou não.

### **Conjunto de fatores de risco modificáveis**

Vários fatores de risco têm sido associados com a inflamação e hemostasia, embora o efeito acumulado dos mesmos não fosse muito avaliado. Em vista disso, Hamer e Stamatakis<sup>14</sup> (2008) avaliaram a associação aditiva e independente de fatores de risco modificáveis com marcadores inflamatórios e hemostáticos, avaliados pela PCR e fibrinogênio, respectivamente.

Nesse estudo, foi demonstrado aumento gradual no risco de inflamação (PCR  $\geq 3$ mg/L) com o aumento no número de fatores de risco modificáveis (OR para  $\geq 4$  fatores de risco: 5.09, 3.96-6.55; IC: 95%). Associações similares foram encontradas para hemostasia (fibrinogênio  $\geq p75$  mg/L) (OR para  $\geq 4$  fatores de risco: 4.04, 3.01-5.42; IC: 95%). O tabagismo, obesidade central, sedentarismo, hipertensão e colesterol foram os fatores de risco associados de maneira independente à inflamação. Já para a hemostasia, os fatores de risco independente foram tabagismo, álcool, obesidade central, sedentarismo e hipertensão. A obesidade central e tabagismo foram os preditores mais fortes para inflamação e hemostasia, respectivamente<sup>14</sup>.

De fato, um pequeno aumento do tecido adiposo abdominal em relação ao peso corporal total tem sido associado à elevação significativa das concentrações de PCR. Dados do Framingham Heart Study demonstram que o aumento de 0.8 e 1.0 kg de tecido adiposo visceral corresponde a aumento de 1.8 e 0.7mg/L nas concentrações de PCR para mulheres e homens, respectivamente<sup>14,39</sup>.

Muitas citocinas, dentre elas a IL-6 e o TNF- $\alpha$  são produzidas no tecido adiposo e induzem a produção hepática de PCR, efeito este que pode ser agravado pelo excesso de gordura corporal. A IL-6 é considerada a maior citocina pró-inflamatória<sup>40</sup>, pois é mediadora central da resposta de fase aguda e a principal citocina pró-coagulante, pois determina a produção e elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, proteína amilóide sérica A (SAA), e em especial, da proteína C reativa (PCR)<sup>8,20,41</sup>. Em mulheres com IMC  $> 28,3$  kg/m<sup>2</sup>, as concentrações deste marcador foram 4 vezes maiores que a de mulheres com IMC inferior, levando a um razão de risco (RR) de 4 vezes para a hiperinsulinemia<sup>42</sup>.

Assim como a IL-6, o TNF- $\alpha$  é mediador central da resposta aguda, pois também determina a produção e elevação das concentrações plasmáticas estimuladas pelo fígado de fibrinogênio, SAA, inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e em especial, da PCR<sup>8,20,41</sup>. Ainda, o TNF- $\alpha$  induz a expressão de IL-6 no tecido adiposo e promove a expressão endotelial de moléculas de adesão<sup>43-45</sup>. Em pessoas com excesso de peso (IMC  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>), os valores séricos de TNF- $\alpha$  e de receptor-2 de TNF (TNFR-2) foram significativamente mais elevados quando comparados aos normais (IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>)<sup>43</sup>.

A PCR não é considerada somente um biomarcador do processo aterosclerótico, mas também, está envolvida na patogênese da aterosclerose por meio de vários me-

canismos: a) inibe a transcrição da óxido-nítrico-sintase (eONS) nas células endoteliais e desestabiliza o RNAm da eONS, o qual leva ao decréscimo na liberação basal de óxido nítrico (ON); b) promove a expressão de moléculas de adesão (CAMs) pelas células endoteliais, induz a MCP-1 e promove a captação de colesterol pelos macrófagos; c) estimula os monócitos a produzir o fator tissular e citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) por meio da estimulação do fator de transcrição nuclear Kappa- $\alpha$  8,44-45. Em mulheres com IMC  $> 28,3$  kg/m<sup>2</sup>, as concentrações deste marcador foram 12 vezes maiores quando comparadas à IMC inferior, levando a RR de 12 vezes para a hiperinsulinemia<sup>42</sup>.

Tendo em vista que a maior produção de citocinas pró-inflamatórias se dá pelos adipócitos, a relação entre a maior secreção e concentrações altas de citocinas em pessoas com obesidade seria esperada, predispondo ao risco de desenvolver SM. Um estudo demonstrou que obesos (IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) com obesidade central apresentavam OR de 9,4 (4,5 a 19,7) para desenvolver SM em cinco anos. Aqueles que tinham somente obesidade abdominal ou obesidade apresentavam OR de 2,7 (1,2 a 6,4) e 4,8 (2,1 a 11,1), respectivamente<sup>46</sup>. Como constatado, os efeitos podem ser sinérgicos e quanto maior a presença de tecido adiposo, maior a associação entre inflamação, SM e doenças crônicas. Diversas evidências mostram aumento de risco para eventos cardiovasculares associados à obesidade, e os mesmos podem ser parcialmente explicados pela secreção de biomarcadores inflamatórios, a exemplo também das proteínas hepáticas sensíveis à inflamação, dentre elas a PCR<sup>47</sup>.

Uma observação importante diz respeito à AF excessiva. Indivíduos que praticam AF em demasia, podem também sofrer de maior estresse oxidativo<sup>48</sup>. Este fator deve ser levado em consideração nas análises e interpretação de resultados de estudos que avaliem AF em relação aos marcadores do estado oxidativo e inflamatório. Estabelecer ao certo qual seria o ponto de equilíbrio do tri-nômio frequência-duração-intensidade para um determinado indivíduo e não somente estabelecer um tempo mínimo recomendado seria objeto de investigações futuras. Isto poderia abrir um leque de novas pesquisas no intuito de verificar qual seria a atividade moderada (ponto de equilíbrio) em relação à modulação de biomarcadores inflamatórios, e com isto prevenir doenças crônicas ao mesmo tempo garantir da promoção da saúde.

### **Conclusões**

Esta revisão integrou o conhecimento referente ao efeito modulador dos hábitos de vida, em especial, tabagismo e AF, nas concentrações dos biomarcadores inflamatórios. Porém, algumas questões ficam por ser elucidadas:

A prática regular de AF, sem dúvida, é benéfica para a saúde, mas parece não exercer o mesmo efeito que a restrição calórica sobre os níveis dos biomarcadores inflamatórios. No entanto, o número de estudos ainda é modesto, sendo necessárias mais pesquisas que elucidem seu real efeito e os mecanismos envolvidos.

Já para o tabagismo, estão constatados seus efeitos maléficis, devendo, portanto, ser enfatizado sempre

seus danos à saúde humana tanto em campanhas de prevenção quanto em consultórios e ambiente familiar. De fato, a modificação do estilo de vida como o abandono do tabagismo poderia trazer benefícios à saúde e menor risco para o desenvolvimento do DM<sup>2</sup>, SM e DCV, derivado do menor estado oxidativo e inflamatório, porém o grau deste efeito pode ser distinto entre pessoas saudáveis ou na presença de doença crônica, bem como em pessoas com peso normal, quanto entre pessoas com excesso de peso. A magnitude disso ainda deve ser estabelecida.

Com base nos dados apresentados, pode-se inferir que, o tabagismo e a AF exercem importante papel no processo inflamatório em indivíduos saudáveis, ou que apresentem componentes da SM. A presença da AF e a ausência do tabagismo podem reduzir, pelo menos em parte, a prevalência da SM, bem como suas complicações, por meio da modificação das concentrações dos marcadores de inflamação, coagulação e estado oxidativo.

## Agradecimento

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES.

## Referências

1. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH *et al.* American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. 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*. 2003; 107:3109-16.
2. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
3. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. *World Health Organ Tech Rep*. 2003; 916:1-146.
4. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
5. Rennie KL, McCarty N, Yazdgerdi SM, Marmot M, Brunner E. Association of the metabolic syndrome with vigorous and moderate physical activity. *Int J Epidemiol*. 2003;32:600-6.
6. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K *et al.* Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116:682-92.
7. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanidis C. The association between leisure time physical activity and inflammatory and coagulation markers related to cardiovascular disease: the ATTICA Study. *Prev Med*. 2005;40:432-7.
8. Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta*. 2006;369:1-16.
9. Pérez AE. Biología de la pared vascular y síndrome metabólico. *Nutr Hosp*. 2005;20(1):5-17.

10. Roos R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2): 115-26.
11. Mayer-Davis E, D'Agostino R Jr, Karter A, Haffner SM, Rewers MJ, Saad M *et al.* Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *JAMA*. 1998;279:669-74.
12. Das UN. Metabolic syndrome X: An inflammatory condition? *Curr Hypertens Rep*. 2004;6:66-73.
13. Klein S, Burke LE, Bray G, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X *et al.* Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease. A statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. The AHA Scientific Statement. *Circulation*. 2004; 2952-67.
14. Hamer M, Stamatakis E. The accumulative effects of modifiable risk factors on inflammation and homeostasis. *Brain Behav Immun*. 2008;22:1041-3.
15. Zhu S, St-Onge MP, Heshka S, Heymsfield SB. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2004; 53(11):1503-11.
16. Lee W-Y, Jung C-H, Park J-S, Rhee E-J, Kim S-W. Effects of smoking, alcohol, exercise, education, and family history on the metabolic syndrome as defined by the ATP III. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(1):70-7.
17. Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Kavouras S, Stefanidis C. The associations between physical activity, inflammation, and coagulation markers, in people with metabolic syndrome: the ATTICA study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:51-8.
18. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Adult height, stroke, and coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1998;148(11):1069-76.
19. Tracy RP, Psaty B, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES *et al.* Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(10):2167-76.
20. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.
21. Samaras K, Campbell L. The non-genetic determinants of central obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997;21:839-45.
22. Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance: brief review and some preliminary results. *Acta Med Scand Suppl*. 1986;711:55-65.
23. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1998;81:18B-25B.
24. Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanidis C. The association between pre-hypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004;17:568-73.
25. Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. *Epidemiology*. 2002; 13:561-8.
26. King DE, Carek P, Mainous AG III, Pearson WS. Inflammatory markers and exercise: differences related to exercise type. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:575-81.
27. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *Am J Epidemiol*. 2001;153(3):242-50.

28. Ching PL, Willet WC, Rimm EB, Colditz GA, Gortmaker SL, Stampfer MJ. Activity level and risk of overweight in male health professionals. *Am J Public Health*. 1996;86:25-30.
29. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis J *et al*. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(1):71-80.
30. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Strath SJ, O'Brien WL *et al*. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(S9):498-516.
31. Amorim PR; Gomes TNP. Gasto energético na atividade física. Rio de Janeiro: Shape; 2003.
32. World Health Organization (WHO). The World Health Report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva; 2002.
33. Northrop-Clewes CA, Thurnham DI. Monitoring micronutrients in cigarette smokers. *Clin Chim Acta*. 2007;377(1-2):14-38.
34. Iribarren C, Tekawa IS, Sidney S, Friedman GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med*. 1999; 340: 1773-80.
35. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H *et al*. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1997;337:516-22.
36. Mascitelli L, Pezzetta F. Tobacco smoke, systemic inflammation and the risk of type 2 diabetes. *J Intern Med*. 2006;259:332; author reply 333.
37. Das I. Raised C-reactive protein levels in serum from smokers. *Clin Chim Acta*. 1985; 153:9-13.
38. O'Loughlin J, Lambert M, Karp I, McGrath J, Gray-Donald K, Barnett TA *et al*. Association between cigarette smoking and C-reactive protein in a representative, population-based sample of adolescents. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(3):525-32.
39. Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, Vassan RS, Maurovich-Horvat P, Larson MG *et al*. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectional related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; 116:1234-41.
40. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(3): 327-34.
41. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(2):2-10.
42. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann Epidemiol*. 2003;13:1-9.
43. Winkler G, Kiss S, Ketszhelyi L, Sapi Z, Ory I, Salamon F *et al*. Expression of tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- $\alpha$ , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur J Endocrinol*. 2003;149 (2):129-35.
44. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: Relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2007;99 (suppl): 15B-26B.
45. Darvall KAL, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:223-33.
46. Vanhala PT, Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Takala JK. Predictive value of different types of obesity on onset of metabolic syndrome; 5-years follow-up study. XIV International Symposium on Atherosclerosis. 2006 (P453).
47. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, Jonsson S, Lind P, Janzon L *et al*. Incidence of obesity-associated cardiovascular disease is related to inflammation-sensitive plasma proteins: A population based cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:1498-502.
48. Goel R, Majeed F, Vogel R, Corretti MC, Weir M, Mangano C *et al*. Exercise-induced hypertension, endothelial dysfunction, and coronary artery disease in a marathon runner. *Am J Cardiol*. 2007; 99(5):743-4.

**Endereço para correspondência:**

Aparecido Pimentel Ferreira  
 Quadra 210, lote 2, Condomínio Cris Village, Apto 1704  
 Águas Claras-DF, CEP 71930-750  
 Brasil

E-mail: cidopimentel@yahoo.com.br

Recebido em 20 de abril de 2011

Aceito em 17 de julho de 2011