

Fatores de Risco no Desenvolvimento da Aterosclerose na Infância e Adolescência

Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence

Maria Gisele dos Santos, Marina Pegoraro, Fabiano Sandrini, Emílio César Macuco

Universidade Federal do Paraná - UFPR, Instituto de Investigação Científica do Paraná - IICP, Curitiba, Cascavel, PR - Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma importante causa de morte nos países desenvolvidos e também naqueles em desenvolvimento. Em geral, as manifestações clínicas das DCV, como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico e doença vascular periférica, são causadas por um processo aterosclerótico e têm início a partir da meia-idade. No entanto, estudos atuais indicam que o processo aterosclerótico começa a se desenvolver na infância. A fisiopatogenia da aterosclerose tem sido estudada pelo seu aspecto inflamatório, e, dentre os marcadores inflamatórios, a proteína-C-reativa (PCR) vem sendo bastante estudada nos indivíduos portadores de alguma DCV, inclusive naqueles aparentemente saudáveis. Níveis elevados de PCR têm sido relacionados a fatores de risco para a aterosclerose: história familiar de doença arterial coronariana (DAC), dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, tabagismo e sedentarismo. Grande parte desses fatores de risco pode ser influenciada por modificações no estilo de vida, tais como a mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física. Na literatura estão documentados os efeitos da atividade física sobre os níveis de PCR na fase adulta, porém há pouco conhecimento dos estilos de vida ativo ou sedentário em crianças e adolescentes. Este trabalho tem o objetivo de revisar o impacto da atividade física em crianças e adolescentes sobre os níveis de PCR e os fatores de risco para o desenvolvimento de DCV.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) constituem uma importante causa de morte nos países desenvolvidos e também naqueles em desenvolvimento¹. Em geral, as manifestações clínicas das DCV têm início a partir da meia-idade. No entanto, estudo recente indica que o processo aterosclerótico começa a se desenvolver na infância. Estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, aparecem na camada íntima da aorta aos 3 anos de idade e nas coronárias durante a adolescência².

A aterosclerose passou então, gradualmente, de um

modelo de doença crônica-degenerativa e, exclusivamente de pacientes de idade avançada, para um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância³.

A fisiopatogenia da aterosclerose tem sido estudada pelo seu aspecto inflamatório. Marcadores inflamatórios, como a proteína-C-reativa (PCR), vêm sendo estudados nos indivíduos portadores de alguma DCV, inclusive em indivíduos aparentemente saudáveis⁴.

Até então, a PCR tem sido um marcador inflamatório bastante utilizado para detecção de DCV, pela facilidade de determinação da concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológica. Os níveis elevados da PCR no sangue têm sido encontrados nos tecidos inflamados, nos vasos ateroscleróticos e no miocárdio infartado⁵.

Sua utilização vem sendo importante pela possibilidade de identificar novos caminhos para a prevenção e o tratamento das DCV e dos fatores de risco para a aterosclerose^{4,6}: história familiar de doença arterial coronariana (DAC), dislipidemia, hipertensão arterial, diabetes melito, obesidade, tabagismo e sedentarismo⁴.

Grande parte desses fatores de risco pode ser influenciada por modificações no estilo de vida, de forma a reduzir os eventos cardiovasculares e aumentar a sobrevivência dos indivíduos. A mudança de hábitos alimentares e a prática de atividade física são modificações do estilo de vida que podem melhorar de forma significativa os fatores de risco das DCV e reduzir a PCR⁶.

As estratégias para redução da PCR foram inicialmente baseadas em terapias medicamentosas^{4,7}. Apesar de esses estudos comprovarem o efeito positivo dessas terapias na redução da PCR em adultos, pouco se sabe do efeito da atividade física sobre a PCR na infância e adolescência.

A demonstração de que as doenças cardiovasculares podem ter sua origem na infância e adolescência leva à necessidade de que esses fatores de risco sejam amplamente investigados nesse período, com o objetivo de planejar intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo, no futuro, a morbidade e mortalidade.

Doenças cardiovasculares

A fisiopatologia das DCV, principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, se inicia em idade precoce. As DCV fazem parte do grupo das doenças crônicas não-transmissíveis, as quais compõem a síndrome plurimetabólica (obesidade, hipertensão, diabetes melito e dislipidemia), causada por fatores de risco resultantes de mudanças de hábitos de vida⁸.

Palavras-chave

Aterosclerose coronariana, atividade motora, criança, adolescente.

Correspondência: Marina Pegoraro •

Rua General Osório, 1934 - Parque São Paulo - 85806-470, Cascavel, PR - Brasil
E-mail: marinapegoraro82@yahoo.com.br
Artigo recebido em 14/06/07; revisado recebido em 25/08/07; aceito em 04/09/07.

Artigo de Revisão

A probabilidade de alguma das DCV ocorrer aumenta na presença de múltiplos fatores de risco estabelecidos para aterosclerose. Eles podem ser modificáveis e não-modificáveis. Os não-modificáveis são a idade, o sexo e a história familiar. Os fatores modificáveis são a dislipidemia, a hipertensão arterial, os hábitos alimentares, o fumo, o diabetes melito, a obesidade e o sedentarismo⁹.

Fatores de risco não-modificáveis para doenças cardiovasculares

Os riscos para as DCV crescem com a idade, e a cada dez anos há uma possibilidade de aumentar em 2,5 vezes a mortalidade por essas doenças. A magnitude dos fatores de risco e a ocorrência de manifestações clínicas aparecem mais tardiamente em mulheres do que em homens¹⁰.

Com relação à herança genética, a anamnese detalhada da história patológica familiar revela a suscetibilidade genética para o desenvolvimento de DAC¹¹. No estudo realizado por Romaldini e cols.¹², foi observado que, das 109 crianças e adolescentes com história familiar de DCV prematura, 41,1% apresentaram um ou mais fatores de risco para a aterosclerose.

Fatores de risco modificáveis para doenças cardiovasculares

A hipertensão arterial é um fator de risco modificável considerado bastante importante para a DCV, em ambos os sexos, independentemente do grupo étnico e da faixa etária. Porém, as crianças com níveis de pressão arterial mais elevados tendem a evoluir ao longo da vida mantendo uma pressão arterial mais elevada que as demais e apresentando maior probabilidade de se tornar um adulto hipertenso¹³.

Segundo Rabelo¹⁰, a dislipidemia, alteração dos níveis de lipídeos ou de lipoproteínas circulantes, é causada pelas alterações na produção, no catabolismo ou no *clearance*, em consequência de fatores genéticos e/ou ambientais, dieta inadequada e/ou sedentarismo. De acordo com o Programa Nacional de Educação sobre o Colesterol¹⁴, a hipercolesterolemia, em particular o aumento do LDL, é o principal preditor das DCV, porque as partículas de LDL contêm 70% de colesterol no sangue, sendo o principal alvo de intervenção médica.

Níveis séricos aumentados de HDL diminuem o risco relativo para a DCV. O mecanismo para esse efeito protetor ocorre pela habilidade de o HDL fazer o transporte reverso do colesterol, ou seja, de removê-lo das células e transportá-lo para o fígado para posterior excreção. O HDL também previne a oxidação e agregação das partículas de LDL na parede arterial, diminuindo o potencial aterogênico dessa lipoproteína¹⁵.

O diabetes melito constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo, principalmente nos países em desenvolvimento^{15,16}. Seus fatores de risco são a hiperglicemia, as alterações lipoprotéicas e a hipertrigliceridemia, que causam modificações na biologia vascular e aceleram os eventos moleculares e celulares que levam à aterosclerose¹⁰.

A obesidade é também um importante preditor das DCV, e já foram observadas lesões arteriais nas paredes vasculares

de crianças obesas¹⁷. A prevalência da obesidade na infância e na adolescência traz conseqüências em curto e longo prazos, por estar associada a um perfil lipídico anormal, com aumento da concentração de colesterol total, triglicérides e LDL, e diminuição de HDL¹⁴. O cigarro, além de ser fator de risco para o baixo peso ao nascer, para o descolamento prematuro da placenta e para doenças pulmonares, é um fator de risco importante nas DCV, por diminuir as concentrações sanguíneas de HDL¹⁰.

O estudo de McGill e cols.¹⁸ sugere que a exposição passiva ao tabaco está relacionada a baixos níveis plasmáticos de HDL, o que está associado a uma disfunção endotelial significativa. Em relação aos efeitos diretos, há evidências de que leve obstrução nas vias aéreas e retardo de crescimento da função pulmonar em adolescentes estão relacionados ao tabagismo¹⁹.

Outro fator de risco que tem sido apontado como um dos responsáveis pela maior prevalência das DCV é a mudança nos hábitos alimentares. Essa mudança provoca a redução do consumo de vegetais e frutas e um aumento no percentual de gordura saturada e animal, acarretando uma menor ingestão de micronutrientes alimentares antioxidantes que são importantes para controlar ou reduzir a ação deletéria dos radicais livres no organismo, pois retardam ou impedem a sua oxidação²⁰.

Por fim, o sedentarismo tem sido apontado como outro fator de risco para as DCV, presente já na infância e adolescência. Observou-se que as crianças diminuíram o nível de atividade física por várias razões, como a menor tendência de caminhar e/ou andar de bicicleta e o aumento do uso de carros para transporte. Houve também uma diminuição de atividades recreacionais e esportivas realizadas no tempo livre das crianças, com aumento de atividades sedentárias, como assistir à televisão, jogar videogames e fazer uso do computador²¹.

Sabe-se que a prática de atividade física exerce um efeito positivo para os riscos cardiovasculares em adultos, e, em crianças ela vinha sendo relacionada como uma estratégia para o desenvolvimento físico²². Porém, alguns dados mostram que o menor nível de atividade física e o sedentarismo estão associados com maior prevalência de obesidade infantil, apontando o sedentarismo como um fator de risco presente em idades precoces²³.

A demonstração de que as DCV podem ter sua origem na infância e adolescência leva à necessidade de que esses fatores de risco sejam amplamente investigados nesse período, com o objetivo de planejar intervenções cada vez mais precoces e, possivelmente, mais efetivas sobre esses fatores, reduzindo, no futuro, a morbidade e mortalidade.

Prevalência dos fatores de risco para aterosclerose na infância e adolescência

Os dados brasileiros acerca dos fatores de risco para a aterosclerose na infância e adolescência apontam que a prevalência da hipertensão arterial sistêmica primária, nessas faixas etárias, variou de 0,8% a 8,2%^{24,25}. Demonstrou-se uma freqüente associação de hipertensão arterial com sobrepeso ou obesidade.

Nos últimos trinta anos, observaram-se um rápido declínio da prevalência de desnutrição em crianças e adolescentes e uma elevação, num ritmo mais acelerado, da prevalência de sobrepeso/obesidade. A análise dos dados de crianças e adolescentes de 2 a 17 anos, da Pesquisa sobre Padrão de Vida²⁶ (PPV), coletados no Brasil em 1997 pelo IBGE, demonstrou que a prevalência de obesidade foi de 10,1%, sendo maior no Sudeste (11,9%) do que no Nordeste (8,2%).

Dados do IBGE²⁷ em 2003 apontam um aumento da prevalência de sobrepeso em adolescentes de 8,5% (10,4% no Sudeste e 6,6% no Nordeste) e a prevalência de obesidade em adolescentes de 3,0% (1,7% no Nordeste e 4,2% no Sudeste). A prevalência de excesso de peso foi maior nas famílias de maior renda, exceto em Porto Alegre, onde meninas de escolas públicas tinham IMC maior que as de escolas privadas.

Quanto às dislipidemias, Moura e cols.²⁸ encontraram a prevalência de hipercolesterolemia de 35% dos 1.600 escolares com idades de 7 a 14 anos estudados em Campinas, SP, identificando níveis médios de colesterol total, triacilgliceróis, LDL e HDL, respectivamente, de 160, 79, 96 e 49 mg/dl.

Em amostra populacional do município de Florianópolis foram identificados, em 1.053 escolares de 7 a 18 anos, valores médios de colesterol total, triacilgliceróis, LDL e HDL, respectivamente, de 162, 93, 92 e 53 mg/dl. Nesse estudo, 10% dos indivíduos apresentaram hipercolesterolemia, 22% hipertrigliceridemia, 6% LDL elevado e 5% HDL baixo²⁹.

Outro fator de risco que tem se apresentado já na fase da infância e adolescência é o hábito de fumar. No Brasil, até a década de 1980, esse hábito entre estudantes dos níveis fundamental e médio estava presente em 1% a 34% dos jovens entrevistados. Investigações realizadas em dez capitais brasileiras, envolvendo 24.000 alunos dos Ensinos Fundamental e Médio, nos anos de 1987, 1989, 1993 e 1997, revelaram um aumento progressivo na experimentação de cigarros pelos jovens em todas as capitais. Outra conclusão importante da pesquisa de 1997 diz respeito à tendência de equilíbrio no consumo entre estudantes de ambos os gêneros, diferentemente do que ocorria no ano de 1987, quando o predomínio era do gênero masculino³⁰.

Com relação ao sedentarismo, há poucos estudos sobre sua prevalência em crianças e adolescentes no Brasil, variando de 42% a 93,5%, o que depende do critério utilizado³¹.

Aterosclerose

A patogênese mais encontrada nas DCV é a aterosclerose. É uma doença oriunda da disfunção endotelial e de inflamação. O endotélio vascular regula a homeostase vascular e provoca alterações funcionais adaptativas causadas pela liberação de várias substâncias com atividades pró e anticoagulantes, capazes de promover a adesão de moléculas, e com ações vasoativas. A homeostase vascular é o resultado da regulação dinâmica dessas funções. O óxido nítrico (NO) é a principal substância antiaterogênica, ou seja, com ação protetora ao endotélio³².

A perda da ação protetora do endotélio pode ocorrer na presença de fatores inflamatórios e de risco cardiovascular,

com aumento da propensão à vasoconstrição, trombose, inflamação e proliferação celular na parede do vaso. Assim, a perda da atividade biológica do NO, denominada disfunção endotelial, pode ser o evento desencadeante da doença aterosclerótica em humanos, e a sua avaliação, um marcador precoce de risco de aterosclerose³³.

Nos últimos anos, tem sido, portanto, evidenciado o papel da inflamação na fisiopatogenia da aterosclerose e ocorrência de eventos aterotrombóticos como determinantes nas DCV⁴. Observou-se ainda que esse processo pode aparecer no início da vida. As estrias gordurosas na aorta se desenvolvem na infância, e as placas fibrosas podem ser observadas antes dos 20 anos de idade¹⁰.

Com isso, a aterosclerose passou, gradualmente, de um modelo de doença crônico-degenerativa não-transmissível e exclusivamente de pacientes de idade avançada para um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância³.

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose são a hiperlipoproteinemia, o aumento da agregação plaquetária, a diminuição das células endoteliais vasculares e o aumento da proliferação de células lisas. Os leucócitos, monócitos e macrófagos estão presentes na lesão aterosclerótica, sugerindo reação inflamatória no seu desenvolvimento³⁴.

Outro mecanismo inflamatório é a relação entre os altos níveis da PCR e o aumento da taxa de adiposidade, triglicérides e baixa relação do HDL/colesterol total³⁵.

Na presença de LDL oxidada, de agente infeccioso na parede vascular ou lesão tecidual (necrose ou isquemia), os leucócitos são ativados. Uma vez ativados, iniciam a produção de diferentes citocinas, interleucinas, fator de necrose tumoral alfa, interferon gama. Especialmente, a interleucina-6 (IL-6) estimula os hepatócitos a produzirem RNAm para produção de proteínas de fase aguda, tais como o fibrinogênio, a PCR e a proteína amilóide sérico A³⁵.

Tem sido demonstrado que a aterosclerose não é simplesmente uma doença de depósito de lipídeos e que a inflamação tem papel fundamental na iniciação, progressão e desestabilização do ateroma³⁶. Um marcador da atividade inflamatória é o aumento na circulação das proteínas de fase aguda produzidas pelo fígado, como a PCR e o fibrinogênio. A PCR é uma das proteínas de fase aguda mais sensíveis, cuja concentração aumenta significativamente durante uma inflamação aguda^{37,38}.

Reação de fase aguda da inflamação

Os seres vivos sobrevivem por meio da manutenção de equilíbrio dinâmico e complexo que frequentemente é ameaçado por forças internas e externas. A manutenção desse equilíbrio é assegurada por alguns mecanismos fisiológicos, de tal forma que qualquer fator que perturbe a integridade do organismo (como trauma ou infecção tecidual) deflagra uma série de alterações metabólicas e sistêmicas que visam ao restabelecimento da homeostase. Essas alterações constituem o processo de inflamação e o grupo de reações humorais e celulares que se iniciam logo após o dano e são coletivamente chamados de reação de fase aguda³⁹.

É a reação de fase aguda que permite a sobrevivência durante o período pós-imediate à lesão tecidual, pelo desencadeamento da síntese e secreção de vários mediadores celulares no local do dano que mobilizam a resposta metabólica de todo o organismo. Todas essas alterações têm por objetivo conter ou destruir agentes infecciosos, evitar a continuação do dano tecidual e ativar os mecanismos de reparo que são necessários para o organismo voltar a funcionar normalmente. Dessa forma, a reação de fase aguda é uma resposta homeostática, dinâmica e protetora de que o hospedeiro lança mão contra as diversas agressões a que é submetido⁴⁰.

Na maioria das vezes, os mediadores inflamatórios agem localmente para restringir as conseqüências e a extensão do dano tecidual. Em condições em que essa capacidade homeostática local é superada, ou pela magnitude do estímulo agressor ou pela insuficiência dos mecanismos reguladores, a resposta inflamatória extravasa os limites do seu microambiente e pode se manifestar de modo sistêmico⁴¹.

Mecanismos moleculares da reação de fase aguda

Independentemente da natureza do estímulo desencadeante, as células ativadas do sistema fagocítico mononuclear (monócitos circulantes e macrófagos teciduais) iniciam a cascata de eventos da resposta da fase aguda, secretando, em uma etapa inicial, citocinas da família da interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF). Essas moléculas têm ação tanto em nível local como sistêmico⁴².

Localmente, agem principalmente sobre fibroblastos e células endoteliais, causando a liberação de um segundo conjunto de citocinas que incluem, além dos próprios IL-1 e TNF, também IL-6 e IL-8 e as proteínas inflamatória e quimiotática de macrófago. Esta última proteína, juntamente com a IL-1 e IL-8, atrai para o foco inflamatório monócitos e neutrófilos, os quais, por sua vez, secretam um terceiro conjunto de citocinas, incluindo o TNF e outros fatores quimiotáticos, que retroalimentam o processo inflamatório⁴³.

O endotélio vascular desempenha papel central na comunicação entre o sítio inflamatório e os leucócitos circulantes, tanto pela expressão de moléculas de adesão que facilitam a migração tecidual de monócitos e neutrófilos, como pela modificação do tônus vascular mediado por metabólitos do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxane e leucotrienos), pelo óxido nítrico e pelas cininas, causando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e hipertensão arterial⁴⁴⁻⁴⁶.

Em nível sistêmico, o fígado é o alvo principal dos mediadores inflamatórios, suprindo os metabólitos essenciais para a resposta de estresse e os componentes necessários para a defesa de primeira linha no sítio de inflamação⁴⁷.

Por meio de seus receptores específicos, o hepatócito responde a quatro tipos de mediadores da resposta inflamatória. São eles: as citocinas do tipo IL-1 (IL-1 e TNF) que estimulam a produção hepática da PCR, do componente C3 do complemento e da proteína amilóide sérica A (SAA), constituindo as proteínas de fase aguda do tipo 1; citocinas do tipo IL-6 (IL-6, IL-11) que estimulam a maioria das proteínas de fase aguda do tipo 1; glicocorticóides que agem sinergicamente com as citocinas dos tipos IL-1 e IL-6,

estimulando a produção de algumas proteínas de fase aguda. Entretanto, a ação mais importante dos glicocorticóides na resposta da fase aguda é a de inibir a produção de citocinas pelos macrófagos e células endoteliais, impedindo que sua ativação continuada tenha conseqüências lesivas aos tecidos; e por fim, fatores de crescimento que, com os glicocorticóides, modulam a resposta hepática às citocinas^{47,48}.

Essas proteínas de fase aguda desempenham importante papel na defesa do hospedeiro, como neutralização direta dos agentes inflamatórios, redução da extensão do dano tecidual local, participação no reparo e regeneração do tecido. Além disso, a ativação das proteínas do complemento resulta na migração de neutrófilos, macrófagos e proteínas plasmáticas que participam na destruição de agentes infecciosos, na depuração de restos celulares de microorganismos e do próprio hospedeiro^{47,49}.

A PCR é considerada a principal proteína de fase aguda. Entre as diversas funções atribuídas à PCR, talvez a mais importante seja a sua capacidade de ligar-se a componentes da membrana celular, formando complexos que ativam a via clássica do complemento, com liberação de opsoninas e eventual fagocitose e remoção dessas estruturas da circulação⁴².

Observa-se ainda que a ligação da PCR às membranas celulares se dá apenas após a ruptura destas. Essa propriedade sugere importante papel da PCR na defesa inespecífica do hospedeiro, por causa da remoção de restos celulares derivados de células necróticas ou danificadas no processo inflamatório, permitindo, assim, a reparação tecidual. Outras funções atribuídas à PCR seriam a inibição do crescimento de células tumorais, modulação da função de polimorfonucleados (PMN) e monócitos, agregação e secreção plaquetária^{42,50}.

A rapidez e a magnitude do aumento da concentração da PCR dependem do tipo de estímulo inflamatório. Isso provavelmente está relacionado com a quantidade da proteína que é necessária para participar efetivamente na reação de fase aguda. Após um estímulo de fase aguda, geralmente se verifica que as concentrações da PCR aumentam rapidamente após o dano tecidual, atingindo um pico num período de 24 a 72 horas, para então diminuir rapidamente após a resolução do processo inflamatório. A intensidade da resposta da PCR correlaciona-se mais estreitamente com a extensão do dano tecidual⁵¹.

Observa-se, assim, que a magnitude e a rapidez da resposta da PCR poderiam retratar de forma mais precisa e precoce a extensão do dano tissular. Os níveis basais baixos, o rápido aumento e a meia-vida curta da PCR são argumentos que favorecem o uso da PCR na avaliação da atividade da doença⁵².

Embora a resposta de fase aguda não seja específica, pode ser usada na prática clínica como parte do diagnóstico, tanto na avaliação da intensidade da atividade inflamatória como na discriminação de doenças inflamatórias das não-inflamatórias. Porém, marcadores inflamatórios, principalmente a PCR, vêm sendo intensamente estudados nos indivíduos portadores de alguma DCV e até mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis, com a ajuda do avanço tecnológico obtido na determinação da concentração sérica desses parâmetros⁵³.

A PCR destaca-se por apresentar meia-vida plasmática curta (aproximadamente 19 horas) e pelo fato de sua concentração plasmática estar exclusivamente relacionada à síntese nesse

período. Ainda, o interesse no estudo dessa proteína tem crescido nos últimos anos, uma vez que pequenos aumentos em sua produção estão associados a um aumento no risco de DCV em pacientes com *angina pectoris* e também em indivíduos saudáveis⁵².

PCR e as doenças cardiovasculares

Estudos imuno-histoquímicos têm demonstrado a presença da PCR nos tecidos inflamados, nos vasos ateroscleróticos e no miocárdio infartado. Tem sido demonstrado ainda que a PCR aumenta a expressão do fator tecidual (efeito procoagulante) de moléculas de adesão, liga-se às lipoproteínas plasmáticas e ativa o sistema complemento *in vitro* e *in vivo*, presente na maioria das células esponjosas das placas ateroscleróticas⁵³.

Stefanadis e cols.⁵⁴ demonstraram direta correlação entre o aumento da temperatura da placa e os níveis mais altos de PCR e proteína sérica amilóide em pacientes com síndromes coronarianas agudas. Ainda, pacientes com infarto agudo do miocárdio apresentam níveis mais elevados de PCR que se correlacionam com maior extensão da área de necrose miocárdica.

Na ausência de necrose miocárdica, níveis mais elevados de PCR correlacionam-se com maior extensão da doença aterosclerótica, mesmo após correção para outros fatores de risco. Indivíduos aparentemente saudáveis com níveis mais altos, mesmo em níveis considerados normais altos, apresentam maiores riscos de desenvolvimento de doença arterial periférica⁴.

Em estudos realizados com crianças e adolescentes, observam-se o acúmulo de gordura na região abdominal e a hiperinsulinemia associados com um perfil trombogênico e inflamatório. Concentrações aumentadas de fibrinogênio e do inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1) têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de trombose nestes. Níveis elevados de certos marcadores inflamatórios como a IL-6, o TNF e a PCR também estão associados à obesidade abdominal⁵⁵.

Sudi e cols.⁵⁶ avaliaram vinte meninos e quarenta meninas obesos e verificaram que, após um programa para perda de peso (três semanas com dieta hipocalórica e atividade física), houve uma redução significativa da adiposidade, do acúmulo de gordura na região abdominal e dos parâmetros fibrinolíticos. Os autores concluíram que o excesso de peso, a gordura corporal e a obesidade abdominal são fatores preditores para alterações do sistema fibrinolítico em indivíduos mais jovens.

Pela facilidade de determinação da concentração sérica e melhor correlação clínico-epidemiológica até então, a PCR é um marcador inflamatório de especial interesse, dada a possibilidade de elucidar novos caminhos para a prevenção e o tratamento de doenças de alta prevalência e morbidade e mortalidade⁵².

Efeitos da atividade física nas doenças cardiovasculares e PCR

Do ponto de vista da prevenção da doença aterosclerótica, os trabalhos sobre atividade física em jovens investigaram o

nível de atividade física por eles realizada, o resultado de intervenções na escola e na comunidade sobre educação em saúde, as estratégias que elevam o nível de atividade física e o resultado da atividade física na prevenção ou no controle dos fatores de risco cardiovascular⁵⁷.

Embora alguns estudos demonstrem que adolescentes que praticam mais atividade física tendem a permanecer mais ativos quando adultos jovens, outros autores demonstraram que a atividade física durante a infância não confere proteção cardiovascular se não estiver associada à permanência de um estilo de vida ativo durante a fase adulta⁵⁸.

A Associação Americana do Coração (*American Heart Association* – AHA) estabelece então que, a partir dos 2 anos de idade, o incentivo à adoção de um estilo de vida ativo deve ser iniciado e mantido por toda a adolescência até a vida adulta. E, como orientação geral, as crianças saudáveis devem ser encorajadas a praticar atividade física, de forma prazerosa, no lazer ou sob a forma de exercícios físicos programados ou em atividades esportivas, no mínimo trinta minutos por dia, três a quatro vezes por semana, para adquirir aptidão física^{57,59}. Como o sedentarismo é um importante fator de risco para a aterosclerose, o exercício físico regular é de grande relevância na prevenção e no controle das DCV, influenciando quase todos os seus fatores de risco, como a obesidade, as dislipidemias, o diabetes melito e a hipertensão arterial¹⁹.

Os benefícios associados ao estilo de vida ativo em crianças incluem o controle do peso corporal, a menor pressão arterial e a predisposição para manutenção da atividade física na idade adulta, fatores que estão relacionados com o aumento da expectativa de vida e menor risco de desenvolvimento das DCV. Entre os efeitos da atividade física, ainda é observado que os indivíduos que a praticam têm níveis menores de triacilgliceróis e maiores de HDL que aqueles sedentários. O nível elevado de HDL atua sobre a oxidação do LDL, levando a uma diminuição na formação de novas placas ateroscleróticas, bem como ajudando a estabilizar as já existentes⁵⁹.

Williams e cols.⁵⁹ mostraram que ocorre um aumento do nível do colesterol ao longo do tempo, apontando que crianças com altos níveis de LDL são mais suscetíveis a manter esses níveis elevados na fase adulta.

Na revisão de Prado e Dantas⁶⁰, observou-se que a maior parte dos estudos tem demonstrado modificações benéficas nos níveis do HDL e LDL após um programa de exercícios aeróbios, com diferentes intensidades, durações e frequências, realizados por indivíduos de variadas faixas etárias e níveis de aptidão cardiorrespiratória.

Corroborando esses achados, Matsudo e cols.⁶¹, em sua revisão, apontaram que a prática regular de atividade física aumenta o HDL, diminui triacilgliceróis e LDL e ainda aumenta a sensibilidade à insulina. Ainda têm se demonstrado efeitos favoráveis de treinamento aeróbico sobre a atividade da lipase lipoprotéica que explicaria o melhor retorno da lipoproteína rica em triglicérides.

Francischi e cols.⁶² avaliaram as duas principais estratégias de tratamento não-farmacológico de sobrepeso e obesidade, o uso de restrições energéticas e de exercícios físicos, e concluíram que dietas hipocalóricas são efetivas para a perda de peso e de gordura, porém podem causar

Artigo de Revisão

perda de massa magra e conseqüentemente redução nas taxas metabólicas. O treinamento físico isolado, sem controle alimentar, causa modesta perda de peso. Porém, em associação com dietas, facilita a adesão ao controle alimentar e garante maior sucesso na manutenção da massa magra e redução na massa adiposa.

Os mesmos autores ainda apontaram que o treinamento aeróbio regular intensifica a perda de gordura, mas não impede a perda de massa magra, enquanto o treinamento resistido parece minimizar essa perda. A combinação do trabalho aeróbio ao treinamento de força parece, então, garantir uma concomitante perda de gordura e manutenção de massa magra.

Ainda com relação ao sobrepeso e à obesidade, Watts e cols.⁶³ observaram que crianças obesas de 8 anos apresentam uma diminuição do fluxo sanguíneo mediado pela dilatação da artéria braquial, caracterizando alteração do endotélio do vaso. Verificaram nesse mesmo grupo que a promoção do exercício físico aumentou o fluxo sanguíneo arterial, sustentando a importância de um programa de exercício físico como forma de tratamento para crianças obesas como prevenção primária para aterosclerose.

Os efeitos do exercício físico sobre a hipertensão arterial sistêmica ocorrem por causa das adaptações cardiovasculares e respiratórias que o corpo humano sofre durante um período de exercício, a fim de atender às demandas aumentadas dos músculos ativos, e, à medida que essas adaptações são repetidas, ocorrem modificações nesses músculos, permitindo que o organismo melhore o seu desempenho. Entram em ação processos fisiológicos e metabólicos que otimizam a distribuição de oxigênio pelos tecidos em atividade. A queda pressórica pós-treinamento físico está relacionada a fatores hemodinâmicos, humorais e neurais⁶⁴.

Com relação aos efeitos da atividade física na prevenção e no tratamento do diabetes melito, uma revisão de 1966 a 2000 mostrou que estudos prospectivos indicam que maiores níveis de atividade física estão claramente associados com a menor incidência do diabetes melito tipo 2. Porém, ainda não é possível esclarecer o efeito da dose-resposta do exercício físico para seu tratamento ou sua prevenção⁶⁵.

As estratégias para redução da PCR foram inicialmente baseadas em terapias medicamentosas^{4,7}. Porém, esses estudos comprovam o efeito positivo dessas terapias medicamentosas na redução da PCR em adultos, mas há pouco se sabe do efeito da atividade física sobre a PCR em crianças e adolescentes.

Somente em 1999, Smith e cols.⁶⁶ demonstraram, em estudo com 43 adultos, que o exercício físico de longa duração é capaz de reduzir significativamente as citocinas inflamatórias e os níveis de PCR.

Mais recentemente, foi relatado o impacto positivo do nível de aptidão física nos níveis de PCR ultra-sensível em mulheres de 55 anos. Observou-se uma concentração plasmática menor (0,43, 0,25, 0,23 mg/dl) à medida que o nível de aptidão física

melhorava (7,2, 9,1 e 10 METs), sugerindo participação de um efeito antiinflamatório para justificar os benefícios do exercício para prevenção de DCV. No entanto, vale ressaltar que boa parte ou a quase totalidade desses efeitos positivos se revertem caso a pessoa suspenda a prática de atividade física⁶⁷.

Ainda em 1995, Pate e cols.⁶⁸ já demonstraram que o destreinamento provoca diminuição do HDL, aumento da massa de gordura, do IMC, leptina, LDL e dos triglicérides. Assim, a chance de sucesso no manejo terapêutico ou preventivo das DCV depende em muito da habilidade em desenvolver abordagens que garantam o envolvimento das pessoas ou dos pacientes em padrões de estilo ativo por todo o ciclo da vida.

No estudo realizado por Okita e cols.⁶⁹, foi observado que o treinamento aeróbio supervisionado por dois meses reduziu significativamente o peso corporal e os níveis de PCR nas mulheres, sem associação do decréscimo da PCR com a perda de peso.

Smith e cols.⁶⁶ demonstraram que o exercício físico de longa duração é capaz de reduzir significativamente as citocinas inflamatórias e os níveis de PCR, sugerindo participação de um efeito antiinflamatório para justificar os benefícios do exercício para prevenção de DCV.

Como é sabido que o processo aterosclerótico antecede as manifestações clínicas das DCV por anos, até mesmo décadas, e que a prática regular de atividade física diminui a incidência de morbidade e mortalidade pelas DCV, parece ser prudente minimizar ou reduzir os fatores de risco para DCV conhecidos para o adulto já na infância e adolescência. Além disso, a atividade física parece ser um fator protetor importante para a prevenção e controle das DCV, por influenciar quase todos os seus fatores de risco⁵⁹.

Recentemente, a literatura mostrou que o sedentarismo é um fator de risco para as DCV e que somente a prática de atividade física pode representar um mecanismo preventivo e terapêutico. Embora os efeitos da atividade física sobre os níveis de PCR como fator de risco para a aterosclerose tenham sido mais investigados na fase adulta, pouco ainda se sabe sobre esses efeitos em crianças e adolescentes, havendo, portanto, necessidade de maior investigação do efeito da atividade física sobre os níveis de PCR na infância.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamentos externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Marina Pegoraro pela Universidade Federal do Paraná.

Referências

1. Laurenti R, Buchalla CM, Carantin CVS. Doença isquêmica do coração: internações, tempo de permanência e gastos. Brasil, 1993 a 1997. *Arq Bras Cardiol.* 2000; 74 (6): 483-7.
2. Ford ES. C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2000. *Circulation.* 2003; 108: 1053-8.
3. Verri J, Fuster V. Mecanismos das síndromes isquêmicas agudas e da progressão da aterosclerose coronária. *Arq Bras Cardiol.* 1997; 68: 461-7.
4. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation.* 1998; 97: 425-8.
5. Folsom AR, Pankow J, Tracy R, Arnett DK, Peacock J, Hong Y, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 112–7.
6. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ.* 2005; 172 (9): 1199-209.
7. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation.* 2001; 103: 1813–8.
8. Coronelli CLS, Moura EC. Hipercolesterolemia em escolares e seus fatores de risco. *Rev Saúde Pública.* 2003; 37 (1): 24-31.
9. Tolfrey K. Intraindividual variability of children's blood, lipid and lipoprotein concentrations: a review. *Prev Cardiol.* 2002; 3: 145-51.
10. Rabelo LM. Fatores de risco para doença aterosclerótica na adolescência. *J Pediatr.* 2001; 2: 153-64.
11. Moura EC, Castro CM, Mellin AS, Figueiredo DB. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2000; 34 (5): 499-505.
12. Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL, Diamant J, Forti N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença coronariana prematura. *J Pediatr.* 2004; 80 (2): 135-40.
13. Salgado CM, Carvalhaes JTA. Hipertensão arterial na infância. *J Pediatr.* 2003; 79 (supl.1): S115-S124.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 (19): 2486-97.
15. Giullum RF. Index of tissue distribution, apolipoproteins B and AI, lipoprotein, and triglycerides concentration in children age 4-11 years: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Epidemiol.* 2000; 54: 367-75.
16. Sartorelli DS, Franco JL. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública.* 2003; 19 (1): 29-36.
17. Watts K. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr.* 2004; 144: 620-2.
18. McGill HC, McMahan CA. The pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group: determinants of in young. *Am J Cardiol.* 1998; 6: 82-3.
19. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Ferris BG Jr, et al. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med.* 1996; 335: 931-7.
20. Rique ABR, Soares EA, Meirelles CM. Nutrição e exercício na prevenção e controle das doenças cardiovasculares. *Rev Bras Med Esporte.* 2002; 8 (6): 244-53.
21. Pinto ALS, Lima FR. Atividade física na infância e adolescência. *Rev Bras Reumatol.* 2001; 41 (4): 242-6.
22. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: to review and in opinion. *Obes Rev.* 2001; 2: 117-30.
23. Byrnes SE, Baur LA, Bermingham M, Brock K, Steinbeck K. Leptin and total cholesterol are predictors of weight gain in pre-pubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999; 23: 146-50.
24. Fuchs SC, PetterJG, Accordi MC, Zen VL, Pizzol Jr AD, Beltrami ML, et al. Establishing the prevalence of hypertension: influence of sampling criteria. *Arq Bras Cardiol.* 2001; 76(6): 445-52.
25. Gus I, Harzhein E, Zaslavsky C, Medina C, Gus M. Prevalência, reconhecimento e controle da hipertensão arterial sistêmica no estado do Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83 (5): 424-8.
26. Sichieri R, Castro JFG, Moura AS. Fatores associados ao padrão de consumo alimentar da população brasileira urbana. *Cad Saúde Pública.* 2003; 19 (supl 1): S47-S53.
27. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Comunicação Social. Pesquisa de orçamentos familiares POF-2002-2003: excesso de peso atinge 38,8 milhões de brasileiros adultos. [on line]. 2004. [acesso em 2007 ago 23]. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_imprensa.php?id_noticias=278.
28. Moura EC, Castro CM, Mellin AS, Figueiredo DB. Perfil lipídico em escolares de Campinas, SP, Brasil. *Rev Saúde Pública.* 2000; 34(5): 499-505.
29. Giuliano IC, Coutinho MSA, Freitas SFT, Pires MMS, Zunino JN, Ribeiro RQC, et al. Lípidos séricos em crianças e adolescentes da rede escolar de Florianópolis - Estudo Floripa Saudável 2040. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 85 (2): 85-91.
30. Galduróz JCF, Noto AR, Carlini E. IV levantamento sobre o uso de drogas entre estudantes de 1º e 2º graus em dez capitais brasileiras - 1997. São Paulo: Departamento de Psicobiologia do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas da Unifesp - CEBRID; 1997. p. 1-130.
31. Silva MAM, Rivera IR, Ferraz MRMT, Pinheiro AJT, Alves SWS, Moura AA, et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (5): 387-92.
32. Ganz P, Vita JA. Testing vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. *Circulation.* 2003; 108: 2049-53.
33. Kimlay S, Libby P, Ganz P. Endothelial function and coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 2001; 12: 383-9.
34. Belay BL, Belamarich P, Racine AD. Pediatric precursors of adult atherosclerosis. *Pediatr Rev.* 2004; 25 (1): 4-6.
35. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition.* 2001; 17 (11-12): 953-66.
36. Ibert M, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial Cohort Study. *JAMA.* 2001; 286: 64-70.
37. Cook GD. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis.* 2000; 149: 139-50.
38. Paoletti R, Gotto AM Jr, Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation.* 2004; 109 (3): 20-6.
39. Serra CRB. Contribuição das proteínas de fase aguda na monitorização das doenças reumáticas. *Rev Bras Reumatol.* 1997; 37 (3): 152-8.
40. Laroia ST, Ganti AK, Laroia AT, Tendulkar KK. Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding. *Int J Cardiol.* 2003; 88 (1): 1-9.
41. Ferreira MB, Palma-Carlos AG. Imunologia da aterosclerose. *Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa.* 1999; 4 (4): 225-32.
42. Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunol Res.* 2001; 24: 163-76.
43. Fiotti N, Giansante C, Ponte E, Delbello C, Calabrese S, Zacchi T, et al. Atherosclerosis and inflammation: patterns of cytokine regulation in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis.* 1999; 145: 51-60.
44. Hansson G. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1876-90.
45. Libby P, Ridker PM, Maser A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135-43.

Artigo de Revisão

46. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson R, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004; 109: 2617-25.
47. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000; 321: 199-204.
48. Ikeda U, Ito T, Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2001; 24: 701-4.
49. Prasad A, Zhu J, Halcox JPI, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002; 106: 184-90.
50. Mosca L. C-reactive protein: to screen or not to screen? *N Engl J Med*. 2002; 347: 1615-7.
51. Van Leeuwen MA, Van Rijswijk MH, Sluiter WJ, Van Riel PL, Kuper IH, Van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol*. 1997; 24: 20-7.
52. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-9.
53. Santos BT, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína C-reativa e doença cardiovascular: as bases da evidência científica. *Arq Bras Cardiol*. 2003; 80 (4): 452-6.
54. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos, Michaelides A, et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2000; 21 (5): 390-6.
55. Oliveira, C.L. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Rev Nutr*. 2004; 17 (2): 237-45.
56. Sudi KM, Gallistl S, Weinhandl G, Muntean W, Borkenstein MH. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 antigen, leptin, and fat mass in obese children and adolescents. *Metabolism*. 2000; 49 (7): 890-5.
57. Kavey REW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Circulation*. 2003; 107: 1562-6.
58. Epstein LH, Paluch RA, Kalakanis LE, Goldfield GS, Cerny FJ, Roemmich JN. How much activity do youth get? a quantitative review of heart-rate measured activity. *Pediatrics*. 2001; 108 (3): e44.
59. Williams CL, Chairman MPH, Hayman LL, Daniels SR, Robinson TN, Steinberger J, et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the committee on atherosclerosis, hypertension, and obesity in the young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2002; 106: 143-60.
60. Prado ES, Dantas EHM. Efeitos dos exercícios físicos Aeróbio e de Força nas Lipoproteínas HDL, LDL e Lipoproteína(a). *Arq Bras Cardiol*. 2002; 79 (4): 429-33.
61. Matsudo VKR, Matsudo SMM, Araujo TL, Ribeiro MA. Dislipidemias e a promoção da atividade física: uma revisão na perspectiva de mensagens de inclusão. *R Bras Ci e Mov*. 2005; 13 (2): 161-70.
62. Francischi RP, Pereira LO, Lancha AH. Exercício, comportamento alimentar e obesidade: revisão dos efeitos sobre a composição corporal e parâmetros metabólicos. *Rev Paul Educ Fis*. 2001; 15 (2): 117-40.
63. Watts K. Effects of exercise training on vascular function in obese children. *J Pediatr*. 2004; 144: 620-2.
64. Monteiro MF, Sobral Filho DC. Exercício físico e o controle da pressão arterial. *Rev Bras Med Esporte*. 2004; 10 (6): 513-6.
65. Kelley DE, Goodpaster B. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33 (6): 495-501.
66. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA*. 1999; 281: 1722-7.
67. LaMonte MJ, Durstine JL, Yanowitz FG, Lim T, DuBose KD, Davis P, et al. Cardiorespiratory fitness and C-reactive protein among a tri-ethnic sample of women. *Circulation*. 2002; 106: 403-6.
68. Pate R, Pratt M, Blair S, Haskell W L, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 1995; 273 (5): 402-7.
69. Okita K, Nishijima H, Murakami T, Nagai T, Morita N, Yonezawa K, et al. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 1868-73.