



**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina**  
**Investigativa**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**PADRÕES DE ATIVIDADE FÍSICA E PROTEÍNA C**  
**REATIVA NO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO**  
**ADULTO (ELSA-BRASIL)**

**CIRO OLIVEIRA QUEIROZ**

**Salvador - Bahia – Brasil**

**2013**

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**CENTRO DE PESQUISAS GONÇALO MONIZ**

**Curso de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina  
Investigativa**

**PADRÕES DE ATIVIDADE FÍSICA E PROTEÍNA C  
REATIVA NO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO  
ADULTO (ELSA-BRASIL)**

**CIRO OLIVEIRA QUEIROZ**

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria da Conceição Chagas de  
Almeida

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação  
em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa do  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, como requisito  
para o grau de Mestre.

**Salvador - Bahia – Brasil**

**2013**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca do  
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz / FIOCRUZ - Salvador - Bahia.

Q113a Queiroz, Ciro Oliveira  
Padrões de atividade física e proteína c reativa no estudo longitudinal de  
saúde do adulto (ELSA-BRASIL) / Ciro Oliveira Queiroz. - 2013.  
67 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria da Conceição Chagas de Almeida, Laboratório  
de Epidemiologia Molecular e Bioestatística.

Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas  
Gonçalo Moniz, 2013.

1. Atividade física. 2. PCR. 3. Curva ROC. 4. Fatores de risco. 5. Adulto.  
I.Título.

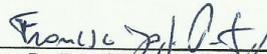
CDU 796.03:614

"PADRÕES DE ATIVIDADE FÍSICA E PROTEÍNA C REATIVA NO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)."

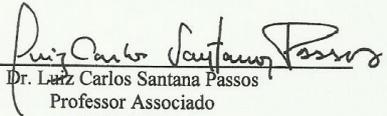
**CIRO OLIVEIRA QUEIROZ**

FOLHA DE APROVAÇÃO

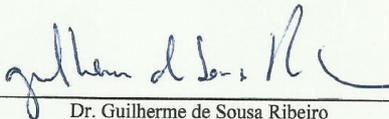
COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Francisco José Gondim Pitanga  
Professor Adjunto  
Faculdade de Educação/UFBA



Dr. Luiz Carlos Santana Passos  
Professor Associado  
FAMED/UFBA



Dr. Guilherme de Sousa Ribeiro  
Pesquisadora Adjunto  
ISC/UFBA

*“Gosto de ser gente porque, mesmo sabendo que as condições materiais, econômicas, sociais e políticas, culturais e ideológicas em que nos achamos geram quase sempre barreiras de difícil superação para o cumprimento de nossa tarefa histórica de mudar o mundo, sei também que os obstáculos não se eternizam.”*

*Paulo Freire*

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais **Cleide Queiroz e Arnaldo Queiroz**, por ter me dado educação, amor e incentivo por toda essa vida;

Ao meu irmão **Diogo**, pela parceria, amizade e também por ser um grande incentivador dos meus estudos;

A **Monique**, pelo apoio, amor, carinho e compreensão nesse percurso da minha vida;

A minha **família** por ter apoiado minhas decisões, em especial a tia **Aninha** pela sua torcida e convívio aqui em Salvador;

A **Maria da Conceição Chagas de Almeida**, pela oportunidade concedida de continuação de minha formação profissional, pelo apoio, incentivo e orientações durante o transcorrer desse trabalho. Muito obrigado!

A **Jenny Araújo e Estela Aquino** pelo incentivo e ensinamento na condução de um estudo de coorte;

A toda equipe do **Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil)**, que contribuiu com grande responsabilidade e competência na coleta dos dados, em especial a **equipe de entrevista e recrutamento da Bahia**;

A **Hector Munaro e Rogério Almeida** pelo apoio e incentivo a pesquisa desde os tempos da graduação;

Ao professor **Francisco Pitanga** pela atenção e valiosas sugestões ao trabalho;

A todos meus amigos de longa data que sempre me acompanharam, em especial para: **Isaac, Dhiego, Caio, Daniel, Túlio, Thales, Rafael e Danilo**;

Um conjunto de dados só é construído a partir de dados individuais. Muito obrigado a cada uma das **15.105 pessoas do ELSA Brasil** que despenderam seu tempo para participar de uma pesquisa sobre a saúde da população brasileira;

Ao **Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz**, pelo auxílio financeiro concedido na realização do mestrado;

Ao **Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa (PPgBSMI)** da FIOCRUZ, por proporcionar a formação profissional com qualidade e competência;

Aos **colegas e amigos** do PPgBSMI, que proporcionaram momentos agradáveis durante o período do curso.

A **todos** que de qualquer forma participaram ou estão participando de minha vida.

QUEIROZ, Ciro Oliveira. Padrões de atividade física e proteína C reativa no estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-Brasil). 71 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centr de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2013.

## RESUMO

Introdução: A proteína C reativa (PCR) é um biomarcador conhecido da inflamação sistêmica e está associado à predição de doenças cardiovasculares. A atividade física regular tem muitos benefícios, uma vez que reduz o risco do desenvolvimento de diversas doenças crônicas, incluindo as doenças cardiovasculares. Alguns estudos tem mostrado que a atividade física pode estar inversamente associada aos níveis de PCR, entretanto, ainda não se tem um consenso sobre a quantidade de atividade física necessária para manter os níveis de PCR normais. Objetivo: identificar o poder discriminatório e a quantidade de atividade física necessária para discriminar níveis de PCR em adultos. Métodos: estudo transversal com amostra de 14.250 adultos de 35 a 74 anos de idade, participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. Foram construídas curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para identificar o poder preditivo e os pontos de corte da quantidade de atividade física em dois domínios (tempo livre e deslocamento) e níveis de PCR. Para testar as diferenças entre as áreas sob a curva ROC utilizou-se o teste *qui-quadrado* considerando-se 5% de nível de significância estatística. Verificou-se a sensibilidade e especificidade para identificar os melhores pontos de corte de atividade física necessários para manter níveis normais de PCR (<3mg/L). Resultados: a maior parte dos participantes tem nível superior completo (53,1%), são da cor branca (52,4%) e tem sobrepeso (40,7%). Com relação a PCR, um quarto da amostra se encontra com níveis elevados (25,2%) e quando comparado por sexo, as mulheres apresentam uma maior proporção. Quando se avaliou a quantidade de atividade física realizada por semana, 57,5% dos participantes do estudo não praticavam no mínimo 10 minutos de atividade física no tempo livre. Encontrou-se significância estatística das áreas sob a curva ROC na soma dos dois domínios investigados e no domínio do tempo livre isoladamente. A atividade física acumulada nos dois domínios durante 200 minutos/semana apresentou o melhor

equilíbrio para discriminar os níveis normais de PCR em adultos de ambos os sexos. Conclusão: a prática de atividade física combinada nos domínios do tempo livre e deslocamento podem contribuir para manter os níveis de PCR normais. Esses achados podem contribuir também para a construção de políticas públicas em relação à promoção da atividade física e da saúde.

**Palavras-chave:** Atividade física, PCR, Curva ROC, Fatores de risco, Adulto.

QUEIROZ, Ciro Oliveira. Patterns of physical activity and C-reactive protein in brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). 71 f. il. Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Salvador, 2013.

## **ABSTRACT**

**Background:** C-reactive protein (CRP) is a known biomarker of systemic inflammation and is associated with the prediction of cardiovascular disease. Regular physical activity has many benefits, as it reduces the risk of developing several chronic diseases, including cardiovascular disease. Some studies have shown that physical activity may be inversely associated with levels of CRP, however, there isn't still consensus on the amount of physical activity required to maintain levels of CRP normal. **Purpose:** Identify the discriminatory power and amount of physical activity required to discriminate levels of CRP in adults. **Methods:** Cross-sectional study with a sample of 14.250 adults age 35 to 74 years, participating in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves was constructed to identify the predictive power and the cutoff of physical activity in two domains (leisure time and displacement) and levels of CRP. To test the differences between the areas under the ROC curve was used the chi-square test considering a 5% significance level. Sensitivity and specificity were observed to identify the best cut-off of physical activity to keep normal levels CRP (<3mg/L). **Results:** The most participants have completed college (53.1%) are white (52.4%) and is overweight (40.7%). With respect to CRP, a quarter of participants meets high levels (25.2%) and compared by sex, women have a higher proportion. When assessing the amount of physical activity per week, 57.5% of study participants did not practice at least 10 minutes of physical activity during leisure time. It was found a statistical significance of the areas under the ROC curve of the sum of the two domains investigated and in the leisure time alone. Physical activity accumulated in the two domains during 200 minutes/week showed the best balance for discriminating normal levels of CRP in adults of both sexes. **Conclusion:** The physical activity combined in the domains of leisure time and displacement may contribute to keep the levels of CRP normal.

These findings may also contribute to the development of public policies regarding promotion of physical activity and health.

**Key Words:** Physical activity, PCR, Curve ROC, Risk factors, Adult.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** Respostas nas concentrações plasmáticas de algumas proteínas da fase aguda com relação ao estímulo inflamatório moderado .....16

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|               |  |
|---------------|--|
| AHA           | American Heart Association   |
| CDC           | Centers for Disease Control and Prevention   |
| DCNT          | Doenças Crônicas Não Transmissíveis  |
| ELSA          | Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto   |
| FCM           | Frequência Cardíaca Máxima   |
| FIOCRUZ       | Fundação Oswaldo Cruz  |
| IL-6          | Interleucina 6   |
| IMC           | Índice de Massa Corporal   |
| MET           | Equivalente Metabólico   |
| OR            | Odds Ratio   |
| PCR           | Proteína C Reativa   |
| PCR-us        | Proteína C Reativa ultrassensível  |
| ROC           | Receiver Operating Characteristic  |
| TNF- $\alpha$ | Fator de Necrose Tumoral alfa  |
| UFBA          | Universidade Federal da Bahia  |
| UFES          | Universidade Federal do Espírito Santo   |
| UFMG          | Universidade Federal de Minas Gerais   |
| UFRGS         | Universidade Federal do Rio Grande do Sul  |
| USP           | Universidade de São Paulo  |
| VIGITEL       | Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico |

## SUMÁRIO

|          |  |    |
|----------|--|----|
| <b>1</b> | <b>APRESENTAÇÃO</b> .....                            | 13 |
| <b>2</b> | <b>INTRODUÇÃO</b> .....                              | 14 |
| 2.1      | EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES .....     | 14 |
| 2.2      | FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES ..... | 15 |
| 2.3      | PROTEÍNA C REATIVA .....                             | 16 |
| 2.4      | ATIVIDADE FÍSICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES .....    | 20 |
| 2.5      | ATIVIDADE FÍSICA E PROTEÍNA C REATIVA .....          | 24 |
| <b>3</b> | <b>ELSA BRASIL</b> .....                             | 28 |
| 3.1      | PRESSUPOSTOS DA PESQUISA .....                       | 28 |
| 3.2      | POPULAÇÃO E AMOSTRA .....                            | 28 |
| 3.3      | EQUIPE DE PESQUISA E TREINAMENTO .....               | 29 |
| 3.4      | ESTUDO PILOTO .....                                  | 30 |
| 3.5      | PRODUÇÃO DOS DADOS .....                             | 30 |
| 3.6      | CONTROLE DE QUALIDADE .....                          | 32 |
| 3.7      | PROCEDIMENTOS ÉTICOS .....                           | 32 |
| 3.8      | PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS .....              | 33 |
| 3.9      | VARIÁVEIS SELECIONADAS .....                         | 33 |
| <b>4</b> | <b>JUSTIFICATIVA</b> .....                           | 35 |
| <b>5</b> | <b>OBJETIVOS</b> .....                               | 36 |
| 5.1      | GERAL .....  | 36 |
| 5.2      | ESPECÍFICO .....                                     | 36 |
| <b>6</b> | <b>RESULTADOS</b> .....                              | 37 |
| 6.1      | ARTIGO 1 .....                                       | 37 |
| <b>7</b> | <b>DISCUSSÃO</b> .....                               | 57 |
| <b>8</b> | <b>CONCLUSÃO</b> .....                               | 60 |
| <b>9</b> | <b>REFERÊNCIAS</b> .....                             | 61 |

## 1 APRESENTAÇÃO

A investigação aqui apresentada pretende verificar a quantidade necessária de atividade física para manter os níveis normais de proteína C reativa (PCR) em adultos. Diversos estudos têm verificado uma associação inversa entre nível de atividade física e PCR, outros verificaram que pode ocorrer uma redução significativa nos níveis de PCR quando se realiza exercício físico, porém, são escassos estudos que tentam identificar a quantidade de atividade física necessária para manter a PCR em níveis recomendados.

O presente trabalho é parte de um estudo de coorte realizado com adultos de 35 a 74 anos de ambos os sexos nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do país, chamado Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil. O ELSA tem como objetivo principal a investigação da incidência de doenças cardiovasculares e o diabetes e também a associação dessas com fatores ocupacionais, comportamentais, ambientais e sociais.

A primeira parte da dissertação enfoca a literatura sobre a epidemiologia das doenças cardiovasculares e seus fatores de risco. Seguem-se descrições sobre a utilidade da PCR como um marcador inflamatório de risco cardiovascular. Também são feitas considerações sobre a relação entre a atividade física com as doenças cardiovasculares e a PCR e os possíveis efeitos benéficos que a atividade física pode trazer. Posteriormente, descrevem-se os pressupostos e os procedimentos metodológicos do ELSA-Brasil. Os resultados do estudo serão apresentados na forma de artigo.

O Artigo 1 – *“Atividade física como discriminador de níveis de proteína C reativa no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA Brasil)”* – é um estudo de corte transversal, no qual se pretendeu identificar a quantidade de atividade física necessária como discriminador de níveis normais da proteína C reativa em adultos de ambos os sexos.

Ao final da dissertação, são descritas uma discussão e as conclusões dos resultados encontrados destacando os possíveis desdobramentos para as políticas públicas de prevenção para doenças cardiovasculares.

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento. No Brasil, onde ainda persiste o quadro de mortalidade por doenças infecciosas e parasitárias, soma-se as doenças crônicas, que apresentam alto custo e difícil prevenção (CASTRO et al., 2004).

O termo DCNT é utilizado para designar grupos de doenças caracterizadas por ausência de microrganismos no modelo epidemiológico, pela não-transmissibilidade, pela longa trajetória clínica e irreversibilidade, apesar de algumas destas características não se adaptarem diretamente a todos os grupos de doenças a que se referem (LESSA, 1998).

As DCNT despontam, principalmente a partir da segunda metade do século passado, em diversos países, incluindo o Brasil, com uma elevação na mortalidade e incapacidade dos acometidos (WHO, 2003). Atualmente, observa-se que aproximadamente um terço dos óbitos por doenças do aparelho circulatório ocorre em indivíduos da faixa etária de 35 a 64 anos, destacando-se entre elas as doenças cerebrovasculares, as doenças isquêmicas do coração e doenças hipertensivas (ISHITANI et al., 2006). Em 2007, cerca de 72% das mortes no Brasil foram atribuídas as doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas, diabetes, câncer e outras, inclusive doenças renais (SCHMIDT et al., 2011).

Os dados padronizados da Organização Mundial de Saúde mostram que a mortalidade em adultos (30-70 anos) atribuível às doenças cardiovasculares no Brasil em 2008 foi de 248 por 100.000 habitantes (hab) e na América do Sul só foi menor que as taxas encontradas na Guiana e no Suriname, com 683/100.000 hab e 332/100.000 hab, respectivamente. Pode-se observar algumas taxas equivalentes nos países sul-americanos: 200/100.000 hab na Venezuela, 215/100.000 hab no Paraguai e 208/100.000 hab na Bolívia. A taxa encontrada no Brasil também foi maior que a encontrada em países europeus, como por exemplo, o Reino Unido (91/100.000 hab), Portugal (87/100.000 hab) e Alemanha

(102/100.000 hab). Do mesmo modo, foi superior àqueles encontrados nos Estados Unidos (137/100.000 hab) e México (237/100.000 hab) (WHO, 2013).

## 2.2 FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O estudo de Framingham foi uma das primeiras coortes que demonstrou a importância de alguns fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Iniciado em 1947 nos Estados Unidos, teve o objetivo de investigar a incidência das doenças cardíacas, e com o tempo, passou a investigar os fatores que podem influenciar o aparecimento das doenças do coração dentre eles diabetes, pressão arterial elevada, colesterol elevado, sedentarismo e obesidade. Foram centenas de publicações realizadas com os dados dessa coorte que proporcionaram um maior entendimento das características ambientais e individuais da população estudada relacionadas com a probabilidade de ocorrer doença cardíaca (WILSON et al., 1998; KANNEL, 2004).

Um estudo de caso-controle chamado INTERHEART realizado em 52 países com 262 centros de investigação que avaliou a importância dos fatores de risco para a doença arterial coronariana em indivíduos que tiveram infarto agudo do miocárdio nas primeiras 24 horas, encontrou nove fatores de risco que podem explicar mais de 90% do risco atribuível para o infarto agudo do miocárdio (IAM), destacando-se, o tabagismo e a dislipidemia como aqueles que tiveram um maior poder de risco para o IAM (YUSUF et al., 2004).

No Brasil, um inquérito telefônico, chamado VIGITEL, que investiga fatores de risco e proteção para doenças crônicas desde 2006 nas capitais dos 26 estados brasileiros e do Distrito Federal (MOURA et al., 2008) tem demonstrado associações positivas entre doenças cardiovasculares e fatores de risco como inatividade física (FLORINDO et al., 2009), obesidade (GIGANTE et al., 2009), tabagismo (SILVA, et al., 2009), diabetes e hipertensão (FERREIRA et al., 2009; SCHMIDT et al., 2009).

Um grupo de fatores de risco para a doença cardiovascular que tem sido considerado de grande relevância são os metabólicos, também denominados de cardiometabólicos composto por HDL-colesterol baixo, hipertrigliceridemia,

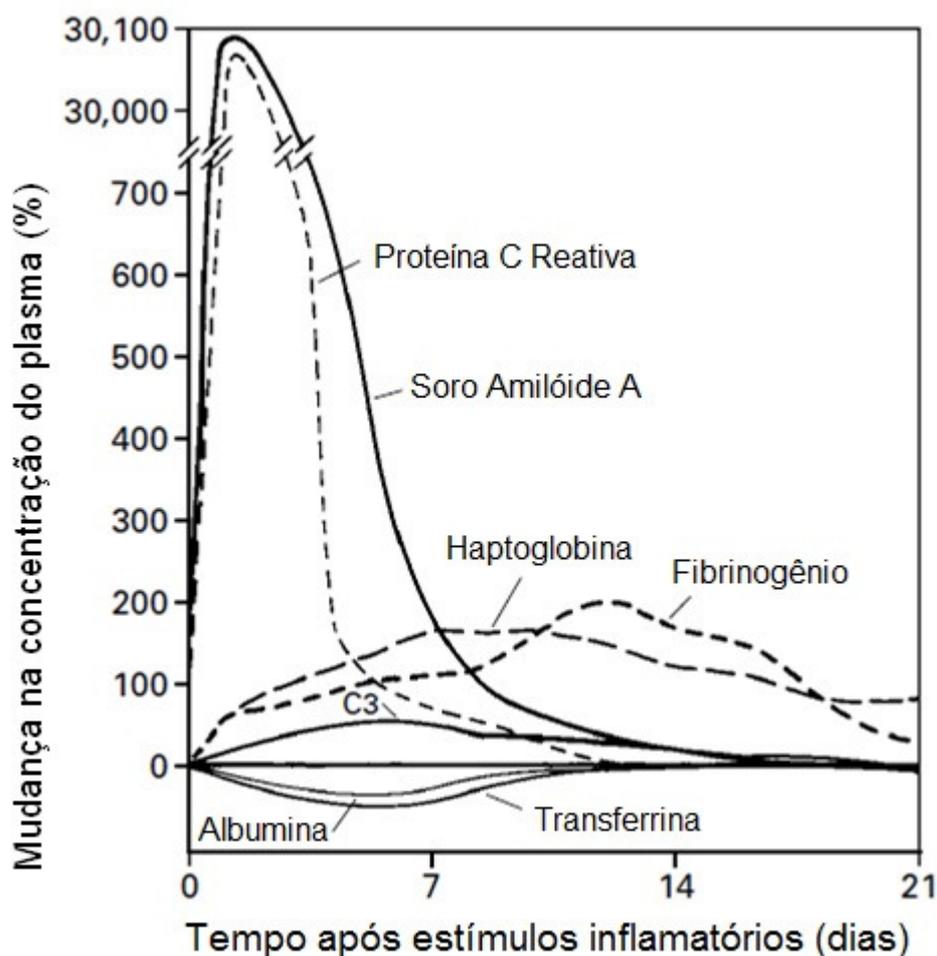
hiperglicemia (diabetes) e hipertensão arterial (LESSA, 2011). Esses fatores aliados à presença de obesidade central fazem parte de um grupo que, se presentes pelo menos três deles em um único indivíduo, caracterizam a chamada síndrome metabólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO et al., 2005). A associação da síndrome metabólica com a doença cardiovascular pode aumentar a mortalidade geral em até 1,5 vezes (LAKKA et al., 2002) e a cardiovascular em até 2,5 vezes (GIRMAN et al., 2004).

Nos últimos anos, a junção da tecnologia de ponta e estudos epidemiológicos tem mostrado a possibilidade de investigar novos fatores de risco para doenças cardiovasculares, dentre eles encontra-se a Proteína C Reativa.

### 2.3 PROTEÍNA C REATIVA

A proteína C reativa (PCR) foi descoberta em 1930 por Tillett e Francis em um estudo que utilizou sangue de indivíduos coletado durante a fase aguda de pneumonia pneumocócica. Este nome lhe foi dado pela ação de reagir com o polissacarídeo C da cápsula de *Streptococcus pneumoniae* (TILLET; FRANCIS JUNIOR, 1930). A PCR é uma proteína de fase aguda, produzida no fígado sob estímulo primário da interleucina-6 e é um marcador extremamente sensível de inflamação e danos no tecido (KOENIG et al., 2007; WINDGASSEN et al., 2011).

Em condições agudas, as concentrações de PCR aumentam durante as primeiras 6 a 8 horas após inflamação ou lesão tecidual, podendo atingir até milhares de vezes acima do nível normal em aproximadamente 48 horas (Figura 1). A PCR é um marcador clínico de grande valia devido a sua estabilidade analítica, além de mostrar resultados reprodutíveis, alta sensibilidade e boa precisão (PEPYS ; HIRSCHFIELD, 2003; KOENIG et al., 2007).



**Figura 1.** Respostas nas concentrações plasmáticas de algumas proteínas da fase aguda com relação ao estímulo inflamatório moderado (GABAY; KUSHNER, 1999).

Embora os testes laboratoriais da PCR reportem níveis acima de 3 mg/L, a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) reporta em seus testes níveis muito baixos como 0,1 mg/L. Esse teste reflete a inflamação crônica de baixo nível (WINDGASSEN et al., 2011) sendo usado para a estratificação de risco de doenças cardiovasculares (DHINGRA et al., 2007). O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e a American Heart Association (AHA) recomendam que as concentrações de PCR-us < 1 mg/l, entre 1-3 mg/l e > 3 mg/l devem ser usados para definir baixo, médio e alto risco cardiovascular, respectivamente (PEARSON et al., 2003).

Estudos vêm demonstrando que a PCR-us tem uma participação ativa no processo aterogênico. A aterosclerose é causada pelo acúmulo de colesterol na parede arterial e pelo processo inflamatório. Essa inflamação está presente desde

o início da formação da placa aterosclerótica até a ruptura da mesma levando a oclusão da artéria. Segundo alguns autores a PCR-us já se apresenta elevada nos anos que precedem o infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral (ISHIKAWA et al., 2003; SZMITKO et al., 2003; INOUE et al., 2005; DEVARAJ et al., 2009; MADJID; WILLERSON, 2011).

Nas últimas décadas, diversos estudos epidemiológicos encontraram associação entre a PCR-us e o aumento do risco cardiovascular (CALABRÒ et al., 2009). É descrito na literatura que os níveis da PCR estão correlacionados com alguns desfechos e fatores de risco cardiovascular, tais como: mortalidade geral, infarto agudo do miocárdio, hipertensão, diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral, síndrome metabólica, índice de massa corporal, tabagismo, consumo elevado de álcool, terapia de reposição hormonal, colesterol (KOENIG; KHUSEYINOVA, 2007; DHINGRA et al., 2007; KARAKAS; KOENIG, 2009; WU et al., 2010; EMENY et al., 2012; KAPTOGE et al., 2012).

O estudo MONICA realizado em *Augsburg* na Alemanha que avaliou homens de meia idade (45-64 anos) aparentemente saudáveis durante 8 anos, encontrou um aumento de 19% no risco de eventos coronários para cada elevação do desvio padrão da PCR-us, mesmo ajustando para diversos fatores de risco cardiovasculares (KOENIG et al., 1999). Em um estudo prospectivo com mulheres na pós-menopausa que buscou avaliar diretamente o valor relativo de 12 medidas de risco como um preditor independente de eventos cardiovasculares futuros, a PCR-us foi o mais forte preditor de risco de doenças cardiovasculares encontrado quando comparado aos outros fatores de risco. A PCR-us permaneceu como fator de risco mais significativo mesmo em um subgrupo de mulheres com colesterol LDL abaixo de 130 mg/L, considerado de baixo risco (RIDKER et al., 2000). Ridker et al (2013) confirmaram posteriormente que a PCR-us pode ser um bom preditor para eventos cardiovasculares tão quanto o colesterol e ambos são importantes para a qualidade do atendimento clínico.

No Cardiovascular Health Study foram acompanhados durante 10 anos homens e mulheres acima de 65 anos, 13,8% dos participantes desenvolveram doença coronariana. Considerando os indivíduos com a PCR-us elevada, a incidência cumulativa na doença coronariana nos 10 anos foi de 33% em homens e 17% em mulheres. O risco relativo de doença coronariana ajustado por sexo,

etnia e idade para PCR-us acima de 3 mg/L foi de 1,82 (IC95% 1,46 - 2,28), permanecendo mesmo quando ajustado para outros fatores de risco cardiovascular 1,45 (IC95% 1,14 - 1,86) (CUSHMAN et al., 2005).

Em um estudo prospectivo de cerca de 10 anos de acompanhamento constituído por mulheres de 45 anos ou mais, buscou-se desenvolver e validar um algoritmo de risco cardiovascular com base em novos e tradicionais fatores de risco. Os autores criaram um *score* simplificado de risco que incluiu idade, pressão arterial sistólica, hemoglobina A1c, tabagismo, colesterol HDL e total, PCR-us e história familiar de infarto agudo do miocárdio antes de 60 anos. A partir desse *score* cerca de 40% a 50% das mulheres que eram classificadas anteriormente como tendo risco intermediário, foram reclassificadas em categoria de risco alto ou baixo (RIDKER et al., 2007). Estudo similar com homens que utilizou também a PCR-us e a história familiar de infarto agudo do miocárdio produziu um *score* do risco cardiovascular global significativamente superior aos modelos tradicionais que utilizam idade, pressão arterial, tabagismo, colesterol total e HDL colesterol (RIDKER et al., 2008). Percebe-se que a PCR-us além de ser um bom marcador de risco cardiovascular, pode melhorar o valor preditivo para a classificação de risco (RIDKER et al., 1998; SATTAR et al., 2003; BLAKE et al., 2003; RIDKER; COOK ., 2004).

Estudos epidemiológicos também vêm demonstrando que a variabilidade da PCR-us entre os sexos é controversa, alguns estudos relatam que há diferença significativa e outros não, no entanto, a razão biológica continua especulativa (YAMADA et al., 2001; IMHOF et al., 2003; RIFAI; RIDKER, 2003; ARAÚJO et al., 2004). Com relação à idade também se encontra controvérsias, alguns estudos mostram que quanto maior a idade maior os níveis de PCR, outros não encontram essa associação (MACY et al., 1997; HUTCHINSON et al., 2000; FORD et al., 2003). Entretanto, Hutchinson et al (2000) observaram que quando a associação aumentou com a idade, outros fatores como a obesidade ou tabagismo estavam presentes como potenciais confundidores. Outros estudos demonstram que a obesidade e o tabagismo estão associados com níveis elevados de PCR e devem ser tratados como confundidores ou modificadores de efeito (HEILBRONN et al., 2001; RAWSON et al., 2003; O'LOUGHLIN et al., 2008; AZAR; RICHARD, 2011; MAO et al., 2012).

Por outro lado, os fatores socioeconômicos se mostraram inversamente associados aos níveis de PCR tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (JOUSILAHTI et al., 2003; HEMINGWAY et al., 2003; RANJIT et al., 2007; CORREIA et al., 2010). Em uma amostra do *US Framingham Offspring Study cohort* encontrou-se associação negativa entre escolaridade e PCR mesmo quando ajustado para outros fatores de risco. Para cada ano a mais de escolaridade a PCR diminui em 0,034 mg/L (IC95% 0,051-0,016) (p=0,0002) (LOUCKS et al., 2006). Na Finlândia em um estudo com homens e idade entre 45 e 74 anos foi verificado que a PCR diminuiu significativamente com o aumento do nível socioeconômico mesmo ajustando para outros fatores de confundimento (JOUSILAHTI et al., 2003).

#### 2.4 ATIVIDADE FÍSICA E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Diversos estudos vêm demonstrando que a atividade física contribui significativamente na redução da mortalidade geral e também por doenças cardiovasculares (ANDERSEN et al., 2000; LEE et al., 2001; LEE et al., 2003; SCHNOHR et al., 2003; HU et al., 2005; AADAHL et al., 2007; MORA et al., 2007; HAMER; STAMATAKIS, 2009; WARREN et al., 2010; CHOMISTEK et al., 2011; CHOMISTEK et al., 2012a; WEN et al., 2011). A atividade física é definida como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resulte em gasto energético acima dos níveis de repouso. Ela é composta pelos domínios de atividades no tempo livre, deslocamentos, atividades domésticas e de trabalho (CASPERSEN et al., 1985).

Pesquisas nos anos de 1950 indicavam que baixos níveis de atividade física poderiam propiciar aos indivíduos um maior risco de doenças cardiovasculares (MORRIS et al., 1953). Em um estudo de coorte com homens da *London Transport*, acompanhados durante dois anos, foi encontrado que os motoristas de ônibus tiveram maior incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares em comparação aos cobradores. Enquanto os motoristas passavam todo o turno de trabalho sentado, os cobradores dos ônibus com dois andares caminhavam a maior parte do tempo cobrando as passagens, especulou-

se que esse comportamento poderia justificar o achado (MORRIS et al., 1953; PAFFENBARGER et al., 2001). Outro estudo também com os trabalhadores da *London Transport* controlando os fatores de risco (obesidade, consumo alimentar e hiperlipidemia) encontrou que os motoristas tinham níveis mais elevados de obesidade e hipertensão arterial em comparação aos cobradores, também, a morte súbita por doença da artéria coronária foi maior entre os motoristas (MORRIS et al., 1966).

Após essas evidências, Morris e seu grupo acompanharam durante 10 anos cerca de 18 mil homens de 40 a 64 anos utilizando como instrumento um recordatório semanal de atividade física. Eles classificaram os participantes da coorte como aqueles que praticavam atividade física leve, moderada e vigorosa de acordo com o gasto calórico. Como resultado, observaram que a incidência de doenças cardiovasculares foi menor no grupo com atividade física vigorosa (3,1%) em comparação aos outros participantes do estudo (6,9%) e que a mortalidade também foi menor entre esses quando comparados com aqueles que não realizam atividades físicas (MORRIS et al., 1973; MORRIS et al., 1980).

Recentemente, em uma revisão sistemática e meta-análise incluindo estudos de coorte que avaliaram o impacto da atividade física como prevenção primária para a mortalidade cardiovascular e por todas as causas, com acompanhamento de 4 a 20 anos, foi encontrado benefícios significativos nos participantes que eram ativos fisicamente. Em relação à mortalidade cardiovascular houve redução do risco de 35% (IC95% 30-40), assim como na mortalidade por todas as causas com redução em 33% (IC95% 28-37). Os autores concluíram que a atividade física está associada a um decréscimo acentuado da mortalidade por doenças cardiovasculares e por todas as causas em ambos os sexos, mesmo ajustado por outros fatores de risco relevantes (NOCON et al., 2008).

Outro estudo realizado nos Estados Unidos com adultos de 51 a 61 anos encontrou que a atividade física moderada a vigorosa foi associada com uma menor mortalidade geral com, *Odds Ratio* (OR)= 0,62 (IC95% 0,44-0,86) quando comparados com indivíduos sedentários. Os participantes com alto risco de doenças cardiovasculares também tiveram um benefício em ser ativo fisicamente (atividades físicas regulares de moderada a vigorosa OR= 0,55; IC95%= 0,31-

0,97; e atividade física leve ou ocasional OR= 0,55; IC95% 0,41-0,74) em comparação com os participantes de alto risco cardiovascular que eram sedentários (RICHARDSON et al., 2004).

Alguns estudos verificaram que os riscos de doenças cardiovasculares diminuem linearmente com a quantidade e intensidade mais altas de atividade física (MORA et al., 2007; CHOMISTEK et al., 2012b). Em uma análise de dados agrupados de um acompanhamento de seis estudos prospectivos no National Cancer Institute Cohort Consortium com 654.827 indivíduos de ambos os sexos e idade de 21 a 90 anos, foi encontrado que 75 minutos de caminhada rápida por semana aumentou 1,8 anos na expectativa de vida (IC95% 1,6-2,0) e que mais de 450 minutos de caminhada rápida por semana foi associado com um aumento de 4,5 anos (IC95% 4,3-4,7) em relação a quem não realizou nenhum tipo de atividade física no lazer (MOORE et al., 2012).

No Framingham Heart Study foi realizada uma análise com indivíduos adultos com o objetivo de avaliar como os diferentes níveis de atividade física afeta a expectativa de vida. Entre os principais resultados foi encontrado que níveis de atividade física moderada e vigorosa aumentou cerca de 1 e 3 anos na expectativa de vida total, respectivamente, em indivíduos de ambos os sexos, quando comparados com aqueles que praticavam baixos níveis de atividade física. (FRANCO et al., 2005).

Outro estudo prospectivo, com duração de 22 anos com homens de idade entre 40 a 75 anos, encontrou que aqueles que praticavam atividades físicas vigorosas tiveram 22% menor de risco de apresentar doença cardiovascular em comparação àqueles que não eram ativos fisicamente, e para aqueles que praticavam atividades físicas moderadas o risco foi 20% menor (CHOMISTEK et al., 2012a).

Em uma meta-análise, com o objetivo de investigar o efeito da atividade física em diferentes categorias de intensidade sobre a mortalidade por todas as causas, encontrou-se associação significativamente menor de mortalidade entre indivíduos fisicamente ativos em comparação com os sedentários. Foi encontrado também que homens que praticam atividades físicas vigorosas tiveram 22% a menos de risco de mortalidade por todas as causas em comparação com os moderadamente ativos. Quanto às mulheres aquelas que praticavam atividades

físicas vigorosas tiveram 31% a menos de risco de mortalidade em comparação com mulheres moderadamente ativas (LÖLLGEN et al., 2009).

Pesquisas com o objetivo de revisar o papel da atividade física na prevenção de doenças cardiovasculares com foco na intensidade e quantidade de atividade necessária para trazer benefícios para saúde indicam uma dose resposta linear inversa entre a quantidade de atividade física e mortalidade por todas as causas, doenças cardiovasculares e incidência de doença arterial coronariana. Demonstraram também que a quantidade mínima de atividade física para trazer benefícios para saúde não está clara, mas especula-se que 30 a 60 minutos de atividade física moderada na maioria dos dias está associada a reduções significativas na incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares (HAENNEL; LEMIRE, 2002).

Em um recente estudo de coorte prospectivo em Taiwan que acompanhou 416.175 participantes em um período de cerca de 8 anos, os autores relataram que os indivíduos que praticavam atividade física leve durante 92 minutos por semana (IC95%= 71-112) tiveram risco de mortalidade por todas as causas reduzido em 14% e aumento na expectativa de vida por mais de 3 anos quando comparados aos indivíduos inativos fisicamente. Também identificaram que para cada 15 minutos adicional por dia de atividade física a mortalidade reduziu mais cerca de 4%. Esse benefício maximizado foi aplicado tanto para homens quanto para mulheres de todas as idades incluindo aqueles com risco de doenças cardiovasculares (WEN et al., 2011).

As recomendações atuais do American College of Sports Medicine e o American Heart Association indicam que para promover e manter a saúde, todos adultos devem realizar no mínimo 30 minutos de atividade física moderada em 5 dias por semana ou realizar atividade física vigorosa no mínimo 3 vezes por semana durante 20 minutos (HASKELL et al., 2007). A maioria dos estudos da atividade física relacionada à saúde segue a classificação de atividades leves – menos que 3 METs (Equivalente Metabólico) (por exemplo: caminhar normalmente, realizar tarefas domésticas, ou banhar-se), atividades moderadas – 3 a 6 METs (por exemplo: caminhar em passos rápidos, pedalar, jogar vôlei recreativo ou lavar o carro) e atividades vigorosas – acima de 6 METs (por exemplo: correr, pedalar ou nadar em ritmo forte, jogar futebol ou basquete,

capinar ou cavar buracos). A unidade MET corresponde ao gasto energético em repouso (um consumo de oxigênio de aproximadamente 3,5 ml/kg/min). Seis METs, portanto, corresponde ao gasto numa atividade seis vezes maior que o gasto de repouso (NAHAS, 2003).

Estudos de meta-análise que tiveram o objetivo quantificar a relação dose resposta entre atividade física e risco de doença coronariana, demonstraram que os indivíduos que realizam em média 150 minutos de atividade física moderada no tempo livre por semana têm 14% a menos de risco de doenças cardiovasculares em comparação com os indivíduos inativos fisicamente. Quando analisado os indivíduos que realizavam em média 300 minutos de atividade física moderada no tempo livre por semana verificou-se 20% a menos de risco cardiovascular. Com relação à atividade física vigorosa no tempo livre, os homens tiveram 24% e as mulheres 27% a menos de risco de doenças cardiovasculares em comparação a quem realiza atividade física leve no tempo livre (SATTELMAIR et al., 2011; LI; SIEGRIST, 2012).

## 2.5 ATIVIDADE FÍSICA E PROTEÍNA C REATIVA

A maior parte da literatura avaliada neste trabalho descreve uma relação inversa entre a atividade física e níveis plasmáticos de PCR-us, mesmo após ajuste para fatores confundidores. (GEFFKEN et al., 2001; FORD, 2002; PISCHON et al., 2003; ELOSUA et al., 2005; PLAISANCE; GRANDJEAN, 2006; BORODULIN et al., 2006; PITANGA; LESSA, 2009; AUTENRIETH et al., 2009; HARMSE; KRUGER, 2010; ANAND et al., 2011; HAMER et al., 2012). Entretanto, alguns autores não conseguiram demonstrar essa associação (RAWSON et al., 2003; VERDAET et al., 2004; KLENK et al., 2012).

Os mecanismos responsáveis pela associação entre prática regular de atividade física e níveis plasmáticos de PCR-us reduzidos ainda são desconhecidos, em parte, porque a atividade física está relacionada a fatores confundidores que são independentemente associados com as concentrações plasmáticas de PCR-us, a exemplo do índice de massa corporal (IMC), idade, relação cintura quadril e perfil lipídico. Uma via potencial para redução de

concentração da PCR-us em indivíduos ativos fisicamente pode ocorrer através das interleucinas, tendo como participação principal a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (THOMAS; WILLIAMS, 2008).

A atividade física vem sendo estudada sob diferentes perspectivas e avaliada objetivamente através do uso de acelerômetros e/ou do uso de instrumentos de pesquisa que questionam sobre alguns domínios separadamente e atividade física total. Em estudo realizado no Brasil com adultos foi encontrada uma associação inversa entre nível de atividade física no tempo livre e PCR-us, mesmo ajustando para fatores confundidores como sexo, idade, glicemia, obesidade e tabagismo (PITANGA; LESSA, 2009). Borodulin et al. (2006) também encontraram essa associação na Finlândia e seus resultados demonstraram que ocorre também uma associação entre nível de atividade física no deslocamento e PCR-us entre mulheres. Geffken et al. (2001) verificaram que aqueles indivíduos que estavam no quartil mais alto de atividade física no tempo livre em comparação aos que se encontravam no quartil mais baixo tiveram 19% menos concentrações de PCR-us. Em relação à intensidade, Ford (2002) identificou que a atividade física vigorosa no tempo livre também resulta em menores níveis de PCR-us comparada a atividade física leve e moderada.

No *Whitehall II cohort study* que acompanhou indivíduos durante 10 anos, foi verificado a associação entre atividade física no tempo livre e PCR-us em indivíduos de ambos os sexos e aqueles que eram ativos fisicamente na linha de base (acumulavam 2,5 horas de atividade física durante a semana) tiveram menores níveis de PCR-us ao longo do seguimento. Os autores concluíram que a atividade física regular pode ter uma grande importância no estado pró-inflamatório observado com o passar dos anos (HAMER et al., 2012). Entretanto, estudos na Bélgica e Alemanha com adultos e idosos não encontraram associação entre atividade física e PCR-us (VERDAET et al., 2004; KLENK et al., 2012).

Na Alemanha, Iran e China foi verificado que a atividade física total também está inversamente associada com os níveis de PCR-us, mesmo ajustando para potenciais fatores de confundimento, entre eles a adiposidade corporal (YU et al., 2009; AUTENRIETH et al., 2009; ESTEGHAMATI et al., 2012). Entretanto, em um outro estudo que investigou a associação da atividade física

medida objetivamente (acelerômetro) e PCR-us em mulheres de meia idade, também encontrou-se uma associação inversa, mas quando ajustou-se para o percentual de gordura corporal a associação desapareceu, o IMC e a circunferência de cintura também enfraqueceram a relação entre atividade física e PCR-us (LECHEMINANT et al., 2011). No *National Health and Nutrition Examination Survey* (2003-2004) com adultos e crianças utilizando a atividade física medida objetivamente, foi verificado que a atividade física está inversamente associado com a PCR-us em adultos, entretanto, em crianças não foi encontrada associação (LOPRINZI et al., 2011).

Estudos de intervenção também vêm sendo desenvolvidos nos últimos anos como o intuito de investigar os efeitos do exercício físico sobre a PCR-us. O exercício físico é um tipo de atividade física planejada, estruturada e repetitiva, que tem por objetivo a melhoria ou a manutenção da aptidão física (CASPERSEN et al., 1985). Um estudo randomizado nos Estados Unidos com adultos de ambos os sexos divididos em quatro grupos e duração de um ano, investigou as mudanças na PCR-us com intervenção de dieta e exercício físico. Os grupos foram dieta (redução da gordura total e saturada), grupo de exercícios aeróbicos (3 vezes por semana durante 45 a 60 minutos e intensidade de 60% a 85% da frequência cardíaca máxima (FCM)), grupo dieta e exercício físico e o grupo controle. Ocorreu mudanças estatisticamente significativas com relação a PCR-us no grupo de mulheres que realizaram dieta e no grupo dieta e exercício físico para ambos os sexos, no grupo de mulheres que realizaram só exercício físico e homens de todos os grupos exceto os do grupo exercício e dieta, não ocorreu mudanças significativas (CAMHI et al., 2010).

No Canadá, mulheres obesas na pós-menopausa foram submetidas a um programa de treinamento durante 6 meses, 3 vezes por semana com 60 minutos por sessão. O programa foi composto por 30 minutos de treinamento de força e 30 minutos de exercícios aeróbicos. A amostra foi dividida em dois grupos, um utilizou fitoestrógenos e o outro grupo utilizou placebo. Após a intervenção os níveis plasmáticos da PCR-us diminuíram significativamente em ambos os grupos, demonstrando assim que a PCR-us pode diminuir com o exercício físico e sem a utilização de suplementação (RIESCO et al., 2012). No entanto, um estudo com mulheres na pós-menopausa nos Estados Unidos encontrou que após uma

intervenção de 6 meses com exercícios aeróbicos em bicicleta estacionária de 3 a 4 vezes por semana não ocorreu mudanças significativas nos níveis da PCR-us (STEWART et al., 2010).

Em um estudo de intervenção nos Estados Unidos que teve duração de 9 meses com participantes divididos em quatro grupos verificou-se o efeito do exercício físico sobre a PCR-us. Os grupos foram divididos em exercícios aeróbicos, treinamento de força, exercícios aeróbicos mais treinamento de força e controle. Observou-se que nenhum dos grupos de intervenção apresentou diferenças estatisticamente significantes nos níveis de PCR-us quando comparados com o grupo controle (SWIFT et al., 2012). Recentemente, um estudo no Iran com 19 mulheres, demonstrou que 6 meses de exercícios aeróbicos, sendo realizados 3 vezes por semana com duração de 60 minutos cada sessão e intensidade de 55% a 65% da frequência cardíaca de reserva diminuiu significativamente os níveis de PCR-us em adultos quando comparados ao controle (BIJEH et al., 2012). Em Londres, um programa de 8 semanas de exercícios aeróbicos, com atividades realizadas 4 vezes por semana durante 30 minutos, em 20 indivíduos adultos sedentários também foi capaz de reduzir significativamente os níveis de PCR-us a partir da quarta semana quando comparado ao controle (HEWITT et al., 2008).

Os estudos de intervenção com a atividade física e PCR-us são controversos e ainda não há um consenso sobre a quantidade ideal (volume e intensidade) de atividade física para manter nos níveis plasmáticos de PCR-us em níveis normais.

Trabalhos recentes veem investigando a quantidade ideal de atividade física como discriminador de diabetes, algumas comorbidades cardiovasculares e incapacidade funcional (PITANGA et al., 2010a; PITANGA et al., 2010b; PITANGA et al., 2011; ALMEIDA et al., 2012; VIRTUOSO JÚNIOR et al., 2012; TRIBESS et al., 2012; PITANGA et al., 2012), entretanto, estudos com essa metodologia necessitam ser desenvolvidos com a PCR-us que é o melhor marcador inflamatório validado para predição de risco para doenças cardiovasculares.

### 3 ELSA BRASIL

#### 3.1 PRESSUPOSTOS DA PESQUISA

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA Brasil) é um estudo multicêntrico de coorte que envolve seis instituições públicas de ensino superior e de pesquisa (UFBA, USP, UFES, UFMG, UFRGS e FIOCRUZ) localizadas nas regiões Sul, Sudeste e Nordeste do país. O ELSA tem como objetivo a investigação da incidência de doenças cardiovasculares e o diabetes e também a associação dessas com fatores ocupacionais, comportamentais, ambientais e sociais.

Atualmente, o ELSA é considerado como o maior estudo epidemiológico de coorte da América Latina e também a maior pesquisa multicêntrica realizada por um país que não se encontra dentre os desenvolvidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE et al., 2009). O ELSA teve início a partir de uma chamada pública em 2005, pelo Ministério da Saúde e pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, contudo, sua linha de base teve início no ano de 2008 com exames e entrevistas, sendo finalizada em 2010. Anualmente, após a linha de base, é realizado o monitoramento do estado de saúde dos participantes e a cada três anos serão repetidos os exames e entrevistas realizadas.

#### 3.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população do estudo é composta por servidores voluntários das instituições participantes do estudo, ativos e aposentados, com idade entre 35 e 74 anos, de ambos os sexos. Aqueles que apesar de manifestarem interesse em participar do estudo, haviam tomado alguma iniciativa visando a mudança de emprego, estavam grávidas ou em período de até 4 meses pós-parto, eram aposentados residentes fora da área metropolitana ou apresentavam dificuldade cognitiva ou de comunicação não foram incluídos no estudo.

O tamanho da amostra foi calculado considerando os desfechos de diabetes e de infarto do miocárdio. Uma vez que a incidência de diabetes no

Brasil ainda é desconhecida, para o cálculo amostral deste estudo estimou-se de modo conservador uma incidência cumulativa em 3 anos de 1,4%. Foi considerado um nível de significância de 5%, poder estatístico de 80%, uma exposição presente em 20% e risco relativo igual a 2,0. Utilizando esses procedimentos estimou-se uma amostra de aproximadamente 6.400 indivíduos. Este tamanho amostral também foi considerado apropriado para a incidência de infarto do miocárdio. Considerando as possíveis perdas e desistências a amostra total foi de 15.000 indivíduos (AQUINO et al., 2012). A divisão da amostra entre as instituições obedeceu à proporcionalidade em relação ao número de servidores efetivos ativos e aposentados. Com isso, buscou-se alcançar 2000 participantes em Salvador, 3000 em Belo Horizonte, 1000 em Vitória, 2000 no Rio de Janeiro, 5000 em São Paulo e 2000 em Porto Alegre.

A divulgação da pesquisa foi realizada através de reuniões institucionais, de cartazes e *folders* distribuídos nas unidades. Também foi incluídas matérias nos sites das instituições e foi criado um *website* para o ELSA Brasil ([www.elsa.org.br](http://www.elsa.org.br)) contendo informações para o público geral, participantes do estudo e para os pesquisadores.

Os servidores que manifestaram interesse em participar do estudo preencheram uma ficha de contato para o posterior recrutamento. Estas eram entregues para algum integrante da equipe ELSA, depositadas em urnas disponíveis nas instituições, envio por *email* ou o preenchido *online* no *website* oficial.

### 3.3 EQUIPE DE PESQUISA E TREINAMENTO

A equipe de pesquisa foi constituída por coordenadores, supervisores, entrevistadores e aferidores. Os entrevistadores eram profissionais com nível superior completo e estudantes de graduação das áreas de ciências da saúde e humanas e os aferidores eram estudantes de graduação da área de ciências da saúde. Foi realizado um treinamento com duração de 40 horas com o objetivo de apresentar o estudo em todos os seus aspectos e padronizar a aplicação dos instrumentos de entrevista e aferição. Todos os supervisores, entrevistadores e

aferidores após o treinamento passaram por um processo de certificação antes da coleta dos dados e recertificação na aplicação dos instrumentos de pesquisa e exames durante a coleta de dados. Também foram produzidos manuais técnicos para a orientação dos procedimentos utilizados.

### 3.4 ESTUDO PILOTO

Foram realizados estudos piloto nos centros de investigação, com o intuito de testar as rotinas e instrumentos e identificar pontos críticos do processo, permitindo assim, o ajuste e aperfeiçoamento das rotinas e fluxogramas antes do início da coleta de dados propriamente dita.

### 3.5 PRODUÇÃO DOS DADOS

A coleta de dados foi dividida em duas fases, na primeira fase o instrumento foi aplicado preferencialmente no local de trabalho do voluntário, com duração aproximada de uma hora, em um local destinado a essa finalidade e com privacidade. Nesta etapa também foi assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Na segunda fase foram realizadas entrevistas complementares, medidas e exames com duração de aproximadamente seis horas nos centros de investigação. Abaixo são listados temas dos módulos específicos utilizados nas duas fases em ordem de aplicação e também os exames utilizados.

- Fase I
  - Entrevista
    - História médica pregressa (54 questões)
    - História familiar de doenças (18 questões)
    - Posição socioeconômica (22 questões)
    - Endereços (38 questões)
    - Vizinhança (28 questões)
    - Vida familiar (17 questões)
    - Hábitos de vida relacionados à saúde (14 questões)

- História ocupacional (19 questões)
- Eventos (acontecimentos ou situações desagradáveis que podem ter ocorrido (17 questões)
- Escalas de percepção de lugar na sociedade (3 questões)
- Fase II
  - Entrevista
    - Cefaleia (11 questões)
    - Claudicação intermitente (7 questões)
    - Função cognitiva (4 testes)
    - Capital social (61 questões)
    - Peso corporal (7 questões)
    - Atividade Física (10 questões)
    - Transtornos mentais comuns - Clinical Interview Schedule-Revised (CIS-R) (127 questões)
    - Uso de medicamentos (19 questões)
    - História ocupacional 2 (35 questões)
    - Vida familiar 2 (11 questões)
    - Questões reprodutivas (31 questões)
    - Dieta (134 questões)
    - Compulsão alimentar (3 questões)
    - Cirurgia bariátrica (2 questões)
    - Consumo de álcool (11 questões)
    - Experiência de discriminação (15 questões)
  - Exames e Medidas
    - Antropometria
    - Pressão arterial
    - Índice tornozelo-braquial
    - Hipotensão ortostática
    - Velocidade da onda de pulso carotida-femural
    - Variabilidade da frequência cardíaca
    - Eletrocardiograma
    - Ecocardiograma

- Retinografia
- Ultrassonografia do fígado
- Coleta de sangue
- Coleta de urina

### 3.6 CONTROLE DE QUALIDADE

O controle de qualidade foi fundamental para garantir que as entrevistas, medidas e exames fossem executados de acordo com o protocolo assumido pelo estudo. Os questionários foram revisados pelos supervisores e as entrevistas foram gravadas com autorização do participante. Periodicamente, a cada dois a quatro meses era selecionado pelo menos duas entrevistas para que a mesma fosse avaliada por meio da audição da gravação sem o conhecimento do entrevistador. Do mesmo modo foram obtidos medidas e exames duplicados em subamostras e avaliada a concordância inter e intra-aferidor. Os exames laboratoriais foram analisados em um único centro de leitura localizado no hospital universitário da Universidade de São Paulo.

### 3.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O ELSA foi submetido e aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e em todos os Comitês de Ética das seis instituições envolvidos. Todos os Centros de Investigações estão instalados em locais destinados exclusivamente para esta finalidade o que pode garantir a qualidade técnica e segurança da equipe e dos participantes. Os procedimentos da pesquisa apresentaram riscos mínimos e foram realizados de acordo com protocolos testados e seguros. A confidencialidade dos dados foi garantida, uma vez que os participantes foram identificados através de um código numérico com acesso restrito. As informações foram arquivadas e só são utilizadas para fins de pesquisa. Todos participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, sendo que uma delas foi entregue ao participante e outra via foi arquivada em um local seguro nos centros de investigação.

### 3.8 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

A entrada dos dados foi realizada através de um sistema baseado na *Web* sobre a plataforma Java com *software* de livre acesso arquivados em um servidor localizado no centro de dados do ELSA com sede em Porto Alegre na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Antes da entrada dos dados os digitadores foram certificados para este fim. A digitação foi realizada por um par de digitadores com um deles fazendo a leitura dos questionários e o outro inserindo as informações. Periodicamente esta tarefa era permutada entre as duplas para evitar a ocorrência de erros sistemáticos. Em seguida ocorreu a limpeza do banco com correção das variáveis que extrapolavam as medidas tomadas como limite e inclusão de valores faltantes. Também procedeu-se o cruzamento de variáveis afins para a verificação da coerência dos dados. Em seguida os dados foram convertidos para os *software* estatísticos e distribuídos para cada centro de investigação com senha e protocolos de uso específico.

Na apresentação dos resultados do estudo, sob a forma de artigo, utilizou-se procedimentos metodológicos específicos que serão descritos detalhadamente.

### 3.9 VARIÁVEIS SELECIONADAS

Serão descritas a seguir as variáveis selecionadas para este estudo e suas categorias.

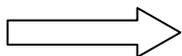
#### Variáveis sociodemográficas:

**Nível de escolaridade** – superior completo, médio completo, fundamental completo e fundamental incompleto;

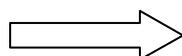
**Cor/raça** - preta, parda, branca, amarela e indígena;

**Idade** - 35 a 44 anos, 45 a 54 anos, 55 a 64 anos e 65 a 74 anos;

**Sexo** - masculino e feminino;

Variáveis comportamentais:**Atividade física no tempo livre (lazer):****Caminhada****Moderada**

Descritas em minutos/semana

**Vigorosa****Total****Atividade física no deslocamento:****Caminhada****Bicicleta**

Descritas em minutos/semana

**Total**Variáveis antropométricas:

**Índice de Massa Corporal (IMC)** -  $< 18,5 \text{ kg/m}^2$  (abaixo do normal),  $18,6 - 24,9 \text{ kg/m}^2$  (normal),  $25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$  (sobrepeso),  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (Obesidade).

Variáveis biológicas:

**PCR** -  $< 3 \text{ mg/L}$  (normal) e  $\geq 3 \text{ mg/L}$  (acima do normal);

#### **4 JUSTIFICATIVA**

A PCR-us é um marcador de processos inflamatórios de distintas enfermidades em fase aguda. Ela é considerada um bom preditor de risco para doenças cardiovasculares. Estudos vêm demonstrando que a atividade física está associada inversamente com a PCR-us, mesmo ajustando para fatores de confundimento. No entanto, a quantidade de atividade física suficiente para manter a PCR-us em níveis normais na população ainda é desconhecida permanecendo como uma lacuna na literatura. É necessário, portanto, estabelecer os pontos de corte do tempo gasto em atividade semanalmente, para que seus benefícios sejam maximizados entre adultos no Brasil.

O conhecimento aprofundado sobre a relação existente entre a atividade física e níveis normais de PCR-us é importante para embasar as políticas públicas de saúde principalmente quanto ao incentivo à sua prática, tornando-a um dos meios de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis.

## 5 OBJETIVOS

### 5.1 GERAL

- Investigar a relação entre a atividade física e os níveis plasmáticos de proteína C reativa em adultos participantes de uma coorte brasileira.

### 5.2 ESPECÍFICOS

- Identificar o poder discriminatório para níveis normais de proteína C reativa em adultos de ambos os sexos.
- Identificar a quantidade de atividade física necessária para manter níveis normais de proteína C reativa em adultos de ambos os sexos.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 ARTIGO 1

#### ATIVIDADE FÍSICA COMO DISCRIMINADOR DE NÍVEIS DE PROTEÍNA C REATIVA NO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

##### RESUMO

**Objetivo:** identificar o poder discriminatório e a quantidade de atividade física necessária para discriminar níveis da proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), em adultos de ambos os sexos. **Métodos:** estudo transversal com amostra de 14.250 adultos de 35 a 74 anos de idade, participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto. Foram construídas curvas Receiver Operating Characteristic (ROC) para comparar a quantidade de atividade física em dois domínios (tempo livre e deslocamento) e níveis de PCR-us. Verificou-se a sensibilidade e especificidade para identificar os melhores pontos de corte de atividade física necessários para manter níveis normais de PCR-us (<3mg/L). **Resultados:** a maior parte dos participantes tem nível superior completo (53,1%), são da cor branca (52,4%), tem sobrepeso (40,7%) e com relação a PCR, um quarto da amostra se encontra com níveis elevados (25,2%). Quando se avaliou a quantidade de atividade física realizada por semana, 57,5% dos participantes do estudo não praticavam no mínimo 10 minutos de atividade física no tempo livre. Encontrou-se significância estatística das áreas sob a curva ROC na soma dos dois domínios investigados e no domínio do tempo livre isoladamente. A atividade física acumulada nos dois domínios, durante 200 minutos/semana, apresentou o melhor equilíbrio para discriminar os níveis normais de PCR-us em adultos de ambos os sexos. **Conclusão:** a prática de atividade física combinada nos domínios do tempo livre e deslocamento podem contribuir para manter os níveis de PCR-us normais.

**Palavras-chave:** atividade física, proteína C reativa, curvas ROC, adulto.

## PHYSICAL ACTIVITY AS DISCRIMINATOR OF C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN BRAZILIAN LONGITUDINAL STUDY OF ADULT HEALTH (ELSA-BRASIL)

### ABSTRACT

**Purpose:** Identify the discriminatory power and amount of physical activity required to discriminate levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in adults of both sexes. **Methods:** Cross-sectional study with a sample of 14.250 adults age 35 to 74 years, participating in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves was constructed to compare the amount of physical activity in two domains (leisure time and displacement) and levels of hs-CRP. Sensitivity and specificity were observed to identify the best cut-off of physical activity to keep normal levels hs-CRP (<3mg/L). **Results:** The most participants have completed college (53.1%) are white (52.4%) are overweight (40.7%) and with respect to CRP, a quarter of participants meets high levels (25.2%). When assessing the amount of physical activity per week, 57.5% of study participants did not practice at least 10 minutes of physical activity during leisure time. It was found a statistical significance of the areas under the ROC curve of the sum of the two domains investigated and in the leisure time alone. Physical activity accumulated in the two domains during 200 minutes/week showed the best balance for discriminating normal levels of hs-CRP in adults of both sexes. **Conclusion:** The physical activity combined in the domains of leisure time and displacement may contribute to keep the levels of hs-CRP normal.

**Key Words:** Physical Activity, C-Reactive Protein, Curves ROC, Adult.

## INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morte e invalidez no Brasil e no mundo (8). Estudos epidemiológicos realizados nos últimos 50 anos relacionaram fatores de risco para cada doença cardiovascular em particular, por exemplo, para a doença coronariana foi identificado a dislipidemia, hipertensão, tabagismo e diabetes (29). Novos marcadores de risco como a proteína C reativa ultrasensível (PCR-us) tem mostrado evidências como potencial preditor de risco cardiovascular (7,15,16). Foi verificado que a PCR-us pode ser um preditor para eventos cardiovasculares tão bom quanto o colesterol e ambos são importantes para a qualidade do atendimento clínico (24,25,26).

Diversos estudos têm mostrado associações entre a atividade física regular e outros fatores, destacando-se entre eles a PCR-us. O estudo MONICA em *Augsburg* na Alemanha com homens e mulheres e idade variando de 35 a 74 anos, investigou a associação entre diferentes domínios da atividade física (lazer, trabalho, doméstica e transporte) e marcadores de inflamação (fibrinogênio, PCR-us e IL-6). Encontrou-se uma associação inversa com a atividade física total e PCR-us, mesmo ajustando para fatores confundidores (2,13). Do mesmo modo, outros trabalhos apontam para uma redução significativa da PCR-us quando se realizam exercícios físicos (10,22).

Define-se a atividade física como qualquer movimento corporal produzido pela musculatura esquelética que resulte em gasto energético acima dos níveis de repouso, composta pelos domínios das atividades no tempo livre, deslocamentos, atividades domésticas e de trabalho (6). Atualmente, recomenda-se a prática de no mínimo 150 minutos por semana de atividade física moderada ou vigorosas para resultar em benefícios a saúde (14). Embora essa recomendação indique uma quantidade razoável de atividade física a ser realizada durante a semana, verifica-se que cerca de 31% da população mundial é fisicamente inativa (11) e que 5,3 milhões de mortes prematuras ocorridas no mundo em 2008 foi devido a inatividade física (17).

Estudos com o objetivo de identificar a quantidade de atividade física necessária para proporcionar benefícios à saúde são de fundamental importância. Estes devem orientar as políticas públicas de saúde quanto ao incentivo à prática

de atividade física como um dos meios de prevenção para agravos à saúde, além de indicar caminhos para que os benefícios sejam atingidos de forma eficaz. A quantidade necessária de atividade física para manter a PCR-us em níveis normais ainda não está clara. Além disso, são escassos os estudos que forneçam esse tipo de informação para a população de países de baixa e média renda, entre eles o Brasil que as doenças crônicas não transmissíveis representam a maior carga de morbimortalidade (8).

Desde 2008, está sendo conduzido no Brasil o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), uma coorte multicêntrica e interdisciplinar com adultos de 35 a 74 anos que pretende avaliar a complexa rede de fatores de risco associados à doença cardiovascular e diabetes, entre eles incluídos a atividade física e a PCR-us. O ELSA-Brasil acompanhará o percurso da vida dos participantes realizando novas avaliações a cada três anos, além de monitorar por telefone a saúde destes anualmente (1).

Este trabalho utilizará a linha de base do ELSA-Brasil com o objetivo de identificar a quantidade de atividade física necessária como discriminador de níveis normais de PCR-us em homens e mulheres participantes da coorte.

## **METODOS**

### **População do estudo**

O “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA-Brasil) recrutou 15105 participantes de ambos os sexos com idade entre 35 - 74 anos em seis centros do Brasil (Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte, Vitória e Salvador) e tem como objetivo principal determinar a incidência das doenças cardiovasculares e o diabetes e também a associação dessas com fatores ocupacionais, comportamentais, ambientais e sociais, cujo conceito e delineamento foram previamente publicados (1). Desse total foram avaliados 14250 (94,3% da amostra) participantes da linha de base (2008-2010) que responderam ao questionário de atividade física completo e tiveram valores de PCR-us determinados. Foram excluídos da análise dos dados participantes que

apresentaram valores de PCR-us acima de 10 mg/L, por esses serem indicativos de infecção aguda (23).

O ELSA-Brasil foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e também em todos os Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros de investigações envolvidos. Todos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e foi garantido o sigilo e a confidencialidade dos dados.

### **Coleta de dados**

Os dados foram coletados por uma equipe de entrevistadores e aferidores treinados para executar o protocolo do estudo, sendo supervisionados por profissionais qualificados. Realizaram-se entrevistas face-a-face, medidas antropométricas, coleta de sangue e urina para exames.

No questionário sociodemográfico, foram coletadas informações referentes à data de nascimento, sexo, escolaridade e cor da pele. Essas informações foram auto referidas.

Para este estudo selecionou-se as seguintes variáveis sociodemográficas: nível de escolaridade, divididos em superior completo, médio completo, fundamental completo e fundamental incompleto, cor/raça autodeclarada, classificada de acordo com os critérios adotados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), além da idade e da situação funcional categorizada como ativos e aposentados.

Foi aplicado o *International Physical Activity Questionary* (IPAQ) versão longa que é composto por quatro domínios. Para este estudo selecionou-se os domínios da atividade física no tempo livre (AFTL) e atividade física de deslocamento (AFDL). O instrumento foi validado no Brasil e é constituído de questões relativas à frequência, duração e intensidade (AFTL: caminhada, moderada e vigorosa; AFDL: caminhada, bicicleta) de atividades físicas (18). O padrão de atividade física, em seus diferentes domínios, foi relatado em minutos/semana, consistindo na multiplicação da frequência semanal pela duração de cada uma das atividades realizadas. Considerou-se como atividade física àquela realizada durante pelo menos 10 minutos/semana. O Índice de

Massa Corporal (IMC) foi determinado pela razão entre o peso e a estatura<sup>2</sup>. Peso e altura foram aferidos com balança (Toledo) e estadiômetro (Seca) nos seis centros com protocolo padronizado.

### **Procedimentos laboratoriais**

As dosagens da PCR-us foram realizadas mediante coleta de amostra de sangue, após um período de 12 horas em jejum noturno. A coleta foi realizada nos próprios centros de investigação e as amostras sanguíneas foram armazenadas em tubos secos. Como forma de garantir a qualidade e padronização dos resultados, todas as amostras foram enviadas para processamento e análise em um laboratório central do ELSA-Brasil. A PCR-us foi dosada pelo método quantitativo de nephelometria, e os resultados foram expressos em miligrama por litro (mg/L). As medidas de PCR-us também foram dicotomizadas segundo recomendações do CDC (Centers for Disease Control and Prevention) e da AHA (American Heart Association) como alto risco cardiovascular ( $\geq 3$ mg/L) e médio/baixo risco cardiovascular ( $< 3$ mg/L) (19).

### **Análise estatística**

Foram calculadas as medidas de tendência central e distribuição de frequências das variáveis de interesse. O poder preditivo e os pontos de corte dos domínios da AFTL, AFDL e soma da AFTL + AFDL para níveis normais de PCR-us foram identificados em curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC), frequentemente utilizadas para determinação de pontos de corte em testes diagnósticos ou de triagem (9).

Inicialmente foi identificada a área total sob a curva ROC entre a quantidade de atividade física realizada em minutos/semana segundo as categorias de caminhada, moderada e vigorosa no domínio do tempo livre (AFTL) e caminhada e bicicleta no domínio de deslocamento (AFDL) e também a soma da AFTL e AFDL considerando níveis normais de PCR-us. Quanto maior a área sobre a curva ROC, maior o poder discriminatório da atividade física para níveis normais de PCR-us. Utilizou-se intervalo de confiança (IC) a 95%, para

determinar se a capacidade discriminatória dos padrões de atividade física, em seus domínios investigados, não foi devido ao acaso, ou seja, seu limite inferior não deve ser menor que a 0,50.

Para testar as diferenças entre as áreas sob a curva ROC das variáveis referentes a sexo, idade, IMC e situação funcional utilizou-se o teste *qui-quadrado* considerando-se 5% de nível de significância estatística. Em seguida, foram calculadas a sensibilidade e especificidade, além dos pontos de corte da quantidade de atividade física necessária para manter níveis normais de PCR-us. Os dados foram analisados utilizando-se o *software* estatístico Stata, versão 12.

## RESULTADOS

Dos 14250 participantes selecionados para este estudo 53,9% são mulheres. A idade média foi de aproximadamente  $52,1 \pm 0,1$  anos para homens e mulheres. Quanto ao nível de escolaridade observou-se uma maior proporção de homens com nível fundamental incompleto e completo. Por outro lado, mais da metade da população estudada tinha nível superior completo (53,1%). Constatou-se também uma maior proporção de mulheres entre os servidores aposentados (23%). Com relação ao índice de massa corporal (IMC), destaca-se uma maior proporção de homens com sobrepeso (45,5%), porém, na época da entrevista quase dois terços da população (62,5%) apresentaram níveis de IMC compatível com sobrepeso ou obesidade. É interessante destacar que 25,2% dos participantes encontravam-se com níveis de PCR-us elevada ( $>3$  mg/L) no período da investigação (Tabela 1).

<inserir tabela 1>

Quando avaliada a quantidade de atividade física praticada por pelo menos 10 minutos semanais, observou-se que 42,5% dos participantes do estudo de ambos os sexos não realizam AFTL. Considerando o tempo gasto de AFTL e AFDL conjuntamente, 12,4% dos entrevistados referiram não realizar no mínimo 10 minutos durante a semana (Figura 1). Verificou-se também que somente a quantidade de atividade física no deslocamento de caminhada apresentou a

mediana diferente de 0 (80 minutos por semana) quando avaliadas as intensidades de modo isolado. Já o tempo mediano gasto com a AFDL total e AFTL total foram 90 minutos e 60 minutos por semana, respectivamente (dados não apresentados).

<inserir figura 1>

Áreas sob a curva ROC maiores que 0,50 e estatisticamente significantes para discriminar níveis de PCR-us normais foram encontradas no domínio de AFTL independente da intensidade em ambos os sexos. Quando se avaliou a atividade física no deslocamento segundo a forma (caminhada e bicicleta), nenhuma das áreas sob a curva ROC apresentou significância estatística para discriminar níveis normais de PCR-us independente do sexo do entrevistado. Contudo, a análise da soma da atividade física nos dois domínios apresentou área sob a curva ROC estatisticamente significantes para discriminar níveis de PCR-us normais em mulheres e homens. (Tabela 2).

<inserir tabela 2>

Verificou-se que não ocorreram diferenças estatisticamente significantes quando se comparou as áreas sob a curva ROC segundo o sexo, a situação funcional, o índice de massa corporal e a idade dos participantes (Figura 2). As áreas sob a curva ROC, ainda que de baixa magnitude, apresentaram significância estatística considerando a quantidade da soma de atividade física nos dois domínios como discriminador de PCR-us normal. Verificou-se que 200 minutos/semana para ambos os sexos na soma da AFTL e AFDL foi o ponto de corte que apresentou melhor equilíbrio para discriminar níveis normais de PCR-us com sensibilidade de 54% e especificidade de 53% (Figura 3).

<inserir figura 2>

<inserir figura 3>

## DISCUSSÃO

Este estudo demonstra o poder discriminatório da soma da atividade física nos dois domínios estudados (AFTL + AFDL) para níveis normais de PCR-us em adultos. Também foram identificados os valores do ponto de corte da quantidade de atividade física em minutos por semana que apresentaram maior equilíbrio entre a sensibilidade e especificidade para discriminar níveis normais de PCR-us em ambos os sexos. Observou-se que uma grande parcela da população estudada não realiza pelo menos 10 minutos de AFTL moderada e vigorosa.

Chama a atenção que a AFTL teve área sob a curva ROC significativa (>0,50) em todas as intensidades (atividade física de caminhada, moderada e vigorosa), outros estudos com metodologia semelhante, mas tendo como desfecho a *Diabetes Mellitus* e a gordura visceral não reconheceu uma capacidade discriminatória significativa em todas as intensidades no tempo livre (20,21). O domínio da AFDL isoladamente não conseguiu discriminar os níveis normais de PCR-us.

A discussão sobre a quantidade de atividade física necessária para a prevenção das condições de saúde não é recente (3) e também já foi observado em estudos anteriores um resultado dose resposta entre o nível de atividade física e a chance de ocorrer agravos à saúde, principalmente os metabólicos e cardiovasculares. Estudos demonstram que menos de 150 minutos de atividade física por semana não são suficientes para proporcionar benefícios significativos para proteção de alguns tipos de agravos à saúde (4,14).

Os benefícios que a atividade física pode propiciar na redução dos níveis de PCR-us vêm sendo demonstrados na literatura (10,22). Em estudo realizado na Finlândia com amostra de base populacional foi encontrada uma associação inversa entre nível de atividade física no tempo livre e PCR-us para ambos os sexos e nível de atividade física no deslocamento para mulheres, mesmo ajustando para fatores confundidores. Esses resultados indicam que aqueles indivíduos que praticam atividade física tendem a apresentar níveis de PCR-us menores em comparação com aqueles que não praticam atividade física (5).

No *Whitehall II cohort study* foi verificado a associação entre atividade física e PCR-us após um período de 10 anos em indivíduos de ambos os sexos.

Observou-se que os participantes que eram ativos fisicamente na linha de base (acumulavam 150 minutos de atividade física durante a semana) tiveram menores níveis de PCR-us ao longo do seguimento. Os autores sugeriram que com o passar dos anos a atividade física regular pode ter uma grande importância no estado pró-inflamatório (13).

Os mecanismos responsáveis pela associação entre a redução da PCR-us e o aumento da atividade física são desconhecidos, em parte porque a atividade física está relacionada a vários fatores de confusão que estão associados de forma independente com a concentração de PCR-us, incluindo idade, IMC e perfil lipídico. Estima-se que uma via potencial para a redução das concentrações de PCR-us em indivíduos fisicamente ativos pode ser através das interleucinas, especialmente o envolvimento da interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (28).

No presente estudo verificou-se também os pontos de corte em minutos por semana da quantidade de atividade física como discriminador de níveis normais de PCR-us. Quando avaliada segundo a situação funcional, idade, obesidade e sexo não observou-se diferenças estatisticamente significantes das áreas sob a curva ROC para níveis normais de PCR-us, com isso optou-se por identificar um único ponto de corte que pudesse abranger todas as categorias avaliadas. Foi encontrado que somente a soma de atividade física acumulada nos dois domínios estudados (AFTL + AFDL) teve o poder para determinar o ponto de corte: 200 minutos por semana de atividade física para ambos os sexos. Quando os domínios foram analisados isoladamente os resultados das áreas sob a curva ROC não foram significativas ou os valores da sensibilidade e especificidade não foram adequados.

Resultados similares foram encontrados em estudo realizado no Brasil quando o desfecho estudado foi o diabetes. Os autores encontraram que 215 minutos por semana de atividade física acumulada nos quatro domínios para mulheres e 185 minutos por semana de atividade física acumulada nos quatro domínios para homens, foram os melhores pontos de corte para discriminar a ausência de diabetes (21).

O ELSA-Brasil optou metodologicamente por utilizar apenas os domínios de atividade física no tempo livre e deslocamento, entretanto o Questionário

Internacional de Atividade Física (IPAQ) é composto também pelos domínios da atividade física no trabalho e atividade física doméstica. O IPAQ é um instrumento padronizado para medir a atividade física e também validado em diversos países. A opção em não utilizar esses dois domínios foi tomada como base na literatura que descreve uma tendência de superestimação dos resultados desses em estudos realizados na América Latina (12).

Uma possível limitação do estudo refere-se à utilização de uma medida indireta para avaliação da atividade física. Pode-se supor, por exemplo, que pessoas fisicamente mais ativas tendem a subestimar o tempo de atividade realizada enquanto que as menos ativas são mais propensas a superestimar a duração. Também observa-se que em relação à intensidade as atividades vigorosas são referidas com maior precisão quando comparadas às atividades moderadas e leves (27).

Verifica-se que os valores encontrados na sensibilidade e especificidade são considerados baixos com relação a testes diagnósticos ou triagem de doenças. Contudo, ao se considerar a atividade física como discriminador ela não deve ser vista como um teste diagnóstico, mas sim como um comportamento que tem componentes e determinantes sociais, biológicos, psicossociais, culturais e econômicos que tornam a mesma complexa e que sua prática regular pode trazer benefícios para a prevenção de diversas doenças. Valores similares de sensibilidade e especificidade também foram encontrados em pesquisas sobre atividade física com desenhos semelhantes, mas com desfecho a gordura visceral e a diabetes, a sensibilidade variou de 58% a 68% e a especificidade variou de 52% a 68% (20,21).

Pode-se concluir que a prática de atividade física acumulada nos domínios do tempo livre (lazer) e do deslocamento pode contribuir para manter nos níveis de PCR-us normais. Os resultados encontrados sugerem que os indivíduos pratiquem 200 minutos/semana de atividade física para manter a PCR-us em níveis adequados e embasam a recomendação de políticas públicas e programas de saúde voltados à prevenção de doenças não transmissíveis, intervenções comunitárias e principalmente àquelas que estimulam o aumento dos níveis de atividade física na população adulta.

## Agradecimentos

Aos participantes do ELSA-Brasil que concordaram em participar desse estudo.

## Financiamento

A linha de base do ELSA-Brasil foi financiada pelo Ministério da Saúde (Departamento de Ciência e Tecnologia), Ministério da Ciência e Tecnologia (Financiadora de Estudos e Projetos e Conselho Nacional de Pesquisa), processos: 01 06 0010.00 RS, 01 06 0212.00 BA, 01 06 0300.00 ES, 01 06 0278.00 MG, 01 06 0115.00 SP, 01 06 0071.00 RJ.

## REFERÊNCIAS

1. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, et al. Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-324.
2. Autenrieth C, Schneider A, Doring A, et al. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(9):1706-1713.
3. Blair SN, Kohl HW, Gorodon NF, Paffenbarger RS Jr. How much physical activity is good for health?. *Annu Rev Public Health.* 1992;13:99-126.
4. Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough?. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):S913-920.
5. Borodulin K, Laatikainen T, Salomaa V, Jousilahti P. Associations of leisure time physical activity, self-rated physical fitness, and estimated aerobic fitness with serum C-reactive protein among 3803 adults. *Atherosclerosis.* 2006;185(2):381-387.
6. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: Definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-131.

7. Calabrò P, Golia E, Yeh ET. CRP and risk of atherosclerotic events. *Semin Immunopathol.* 2009;31(1):79-94.
8. Ducan BB, Chor D, Aquino EM, et al. [Chronic non-communicable diseases in Brazil: priorities for disease management and research]. *Rev Saude Publica.* 2012;46(Suppl 1):126-134.
9. Erdreich LS, Lee ET. Use of relative operating characteristics analysis in epidemiology: a method for dealing with subjective judgment. *Am J Epidemiol.* 1981;114(5):649-662.
10. Ertek S, Cicero A. Impact of physical activity on inflammation: effects on cardiovascular disease risk and other inflammatory conditions. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):794-804.
11. Hallal PC, Andersen LB, Bull FC, et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet.* 2012; 380(9838):247-257.
12. Hallal PC, Gomez LF, Parra DC, et al. Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. *J Phys Act Health.* 2010;7(suppl 2):S259-264.
13. Hamer M, Sabia S, Batty D, et al. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: Follow-up in men and woman from the Whitehall II Cohort Study. *Circulation.* 2012;126(8):928-933.
14. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1423-1424.
15. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1310-1320.
16. Karakas M, Koenig W. CRP in Cardiovascular Disease. *Herz.* 2009;34(8):607-613.
17. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380(9838):219-229.

18. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Atividade Física e Saúde*. 2001;6(2):5-18.
19. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. 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*. 2003;107(3):499-511.
20. Pitanga CPS, Pitanga FJG, Beck CC, Gabriel RECD, Moreira MHR. [Level of physical activity in the prevention of excess visceral fat in postmenopausal women: how much is needed?]. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2012;56(6):358-363.
21. Pitanga FJG, Lessa I, Barbosa PJB, Barbosa SJO, Costa MC, Lopes AS. [Physical activity in the prevention of diabetes in black ethnicity: how much is required?]. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(6):697-704.
22. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. *Sports Med*. 2006;36(5):443-458.
23. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003;107(3):363-269.
24. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000;342(12):836-843.
25. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1557-1565.
26. Ridker PM, Kastelein JJP, Genest J, Koenig W. C-reactive protein and cholesterol are equally strong predictors of cardiovascular risk and both are important for quality clinical care. *Eur Heart J*. 2013;34(17):1258-1261.
27. Sallis JF, Saelens BE. Assessment of physical activity by self-report: status, limitations, and future directions. *Res Q Exerc Sport*. 2000;71(Suppl 2):S1-14.

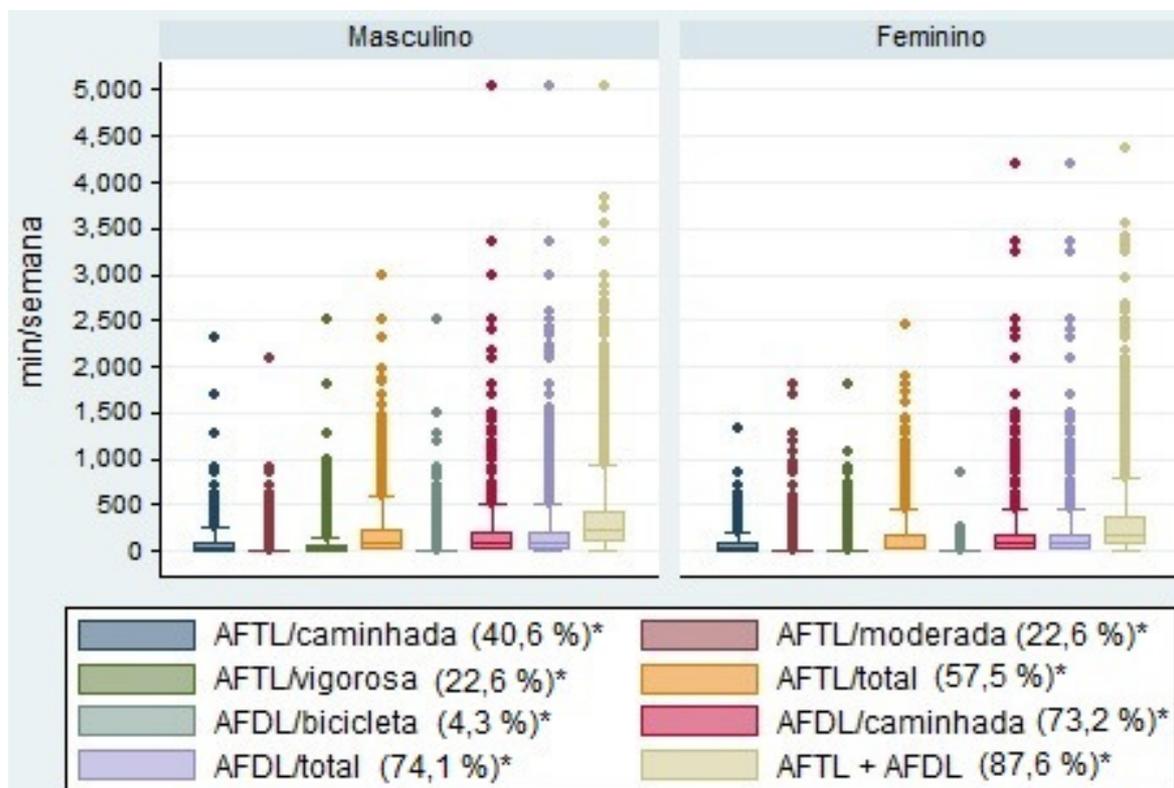
28. Thomas NE, Williams DRR. Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people. *Scand J Med Sci Sports*. 2008;18(5):543-556.
29. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847.

Tabela 1. Distribuição dos participantes segundo características selecionadas e sexo. ELSA Brasil, 2008-2010.

| Características           | Total    |      | Mulheres |      | Homens   |      |
|---------------------------|----------|------|----------|------|----------|------|
|                           | n        | %    | n        | %    | n        | %    |
| <b>Idade</b>              |          |      |          |      |          |      |
| Média                     | 52,1±0,1 |      | 52,0±0,1 |      | 52,2±0,1 |      |
| 35 – 44 anos              | 3143     | 22,1 | 1657     | 21,6 | 1486     | 22,6 |
| 45 – 54 anos              | 5611     | 39,4 | 3045     | 39,6 | 2566     | 39,1 |
| 55 – 64 anos              | 3992     | 28,0 | 2222     | 28,9 | 1770     | 26,9 |
| 65 – 74 anos              | 1504     | 10,5 | 758      | 9,9  | 746      | 11,4 |
| <b>Grau de Instrução</b>  |          |      |          |      |          |      |
| Fundamental incompleto    | 839      | 5,9  | 306      | 4,0  | 533      | 8,1  |
| Fundamental completo      | 953      | 6,7  | 407      | 5,3  | 546      | 8,3  |
| Médio completo            | 4889     | 34,3 | 2744     | 35,7 | 2145     | 32,7 |
| Superior completo         | 7569     | 53,1 | 4225     | 55,0 | 3344     | 50,9 |
| <b>Cor/Raça</b>           |          |      |          |      |          |      |
| Preta                     | 2237     | 15,9 | 1347     | 17,7 | 890      | 13,8 |
| Parda                     | 3953     | 28,1 | 2021     | 26,5 | 1932     | 29,8 |
| Branca                    | 7383     | 52,4 | 3941     | 51,8 | 3442     | 53,2 |
| Amarela                   | 358      | 2,5  | 234      | 3,0  | 124      | 1,9  |
| Indígena                  | 148      | 1,1  | 61       | 1,0  | 87       | 1,3  |
| <b>Situação Funcional</b> |          |      |          |      |          |      |
| Ativos                    | 11434    | 80,2 | 5912     | 77,0 | 5522     | 84,1 |
| Aposentados               | 2816     | 19,8 | 1770     | 23,0 | 1046     | 15,9 |
| <b>IMC</b>                |          |      |          |      |          |      |
| Abaixo do peso            | 135      | 1,0  | 73       | 0,9  | 62       | 0,9  |
| Normal                    | 5202     | 36,5 | 3015     | 39,3 | 2187     | 33,3 |
| Sobrepeso                 | 5795     | 40,7 | 2811     | 36,6 | 2984     | 45,5 |
| Obesidade                 | 3113     | 21,8 | 1781     | 23,2 | 1332     | 20,3 |
| <b>Proteína C Reativa</b> |          |      |          |      |          |      |
| < 3 mg/L                  | 10660    | 74,8 | 5441     | 70,8 | 5219     | 79,5 |
| ≥ 3 mg/L                  | 3590     | 25,2 | 2241     | 29,2 | 1349     | 20,5 |

\*A soma dos totais difere devido à perda de informações em algumas variáveis, IMC= Índice de Massa Corporal.

Figura 1. Quantidade de atividade física (min/semana) realizada pelos participantes segundo a intensidade e o sexo. ELSA Brasil, 2008-2010.



\* Participantes de ambos os sexos que realizam no mínimo 10 minutos de atividade física por semana; AFTL= Atividade física no tempo livre, AFDL= Atividade física no deslocamento.

Tabela 2. Áreas sob a curva ROC e IC95% entre a quantidade de atividade física como discriminador de níveis normais de PCR-us em adultos. ELSA Brasil, 2008-2010.

| <b>Domínios</b>            | <b>Mulheres</b>   | <b>Homens</b>     | <b>Total</b>      |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>AF no Tempo Livre</b>   |                   |                   |                   |
| Caminhada                  | 0,54 (0,53-0,55)* | 0,53 (0,52-0,55)* | 0,54 (0,53-0,55)* |
| Moderada                   | 0,52 (0,51-0,53)* | 0,54 (0,52-0,55)* | 0,53 (0,52-0,54)* |
| Vigorosa                   | 0,54 (0,53-0,54)* | 0,54 (0,52-0,55)* | 0,54 (0,53-0,55)* |
| Total                      | 0,56 (0,55-0,57)* | 0,56 (0,55-0,58)* | 0,57 (0,56-0,58)* |
| <b>AF no Deslocamento</b>  |                   |                   |                   |
| Caminhada                  | 0,49 (0,48-0,50)  | 0,51 (0,49-0,52)  | 0,50 (0,49-0,51)  |
| Bicicleta                  | 0,50 (0,49-0,50)  | 0,50 (0,49-0,51)  | 0,51 (0,50-0,51)  |
| Total                      | 0,49 (0,48-0,50)  | 0,51 (0,49-0,53)  | 0,50 (0,49-0,51)  |
| <b>Soma da AF</b>          |                   |                   |                   |
| Tempo Livre + Deslocamento | 0,54 (0,52-0,55)* | 0,55 (0,53-0,57)* | 0,55 (0,54-0,56)* |

AF= Atividade Física; \* Área sob a curva ROC apresentando poder discriminatório para níveis normais de PCR-us (IC  $\geq$  0,50).

Figura 2. Comparação das áreas sob a curva ROC entre a soma da quantidade de atividade física nos dois domínios estudados como discriminador de níveis normais de PCR-us estratificados por sexo, situação funcional, índice de massa corporal e idade. ELSA Brasil, 2008-2010.

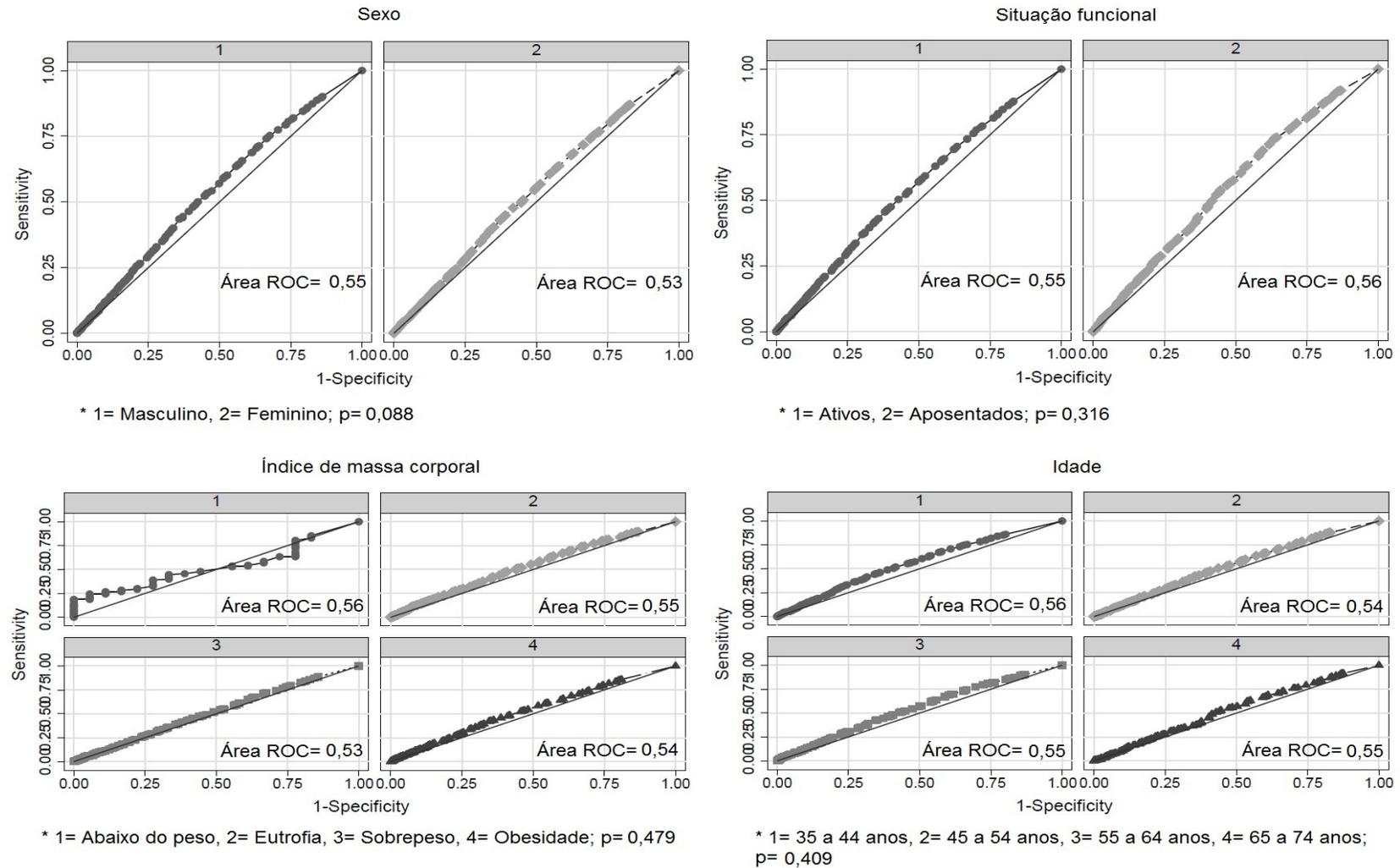
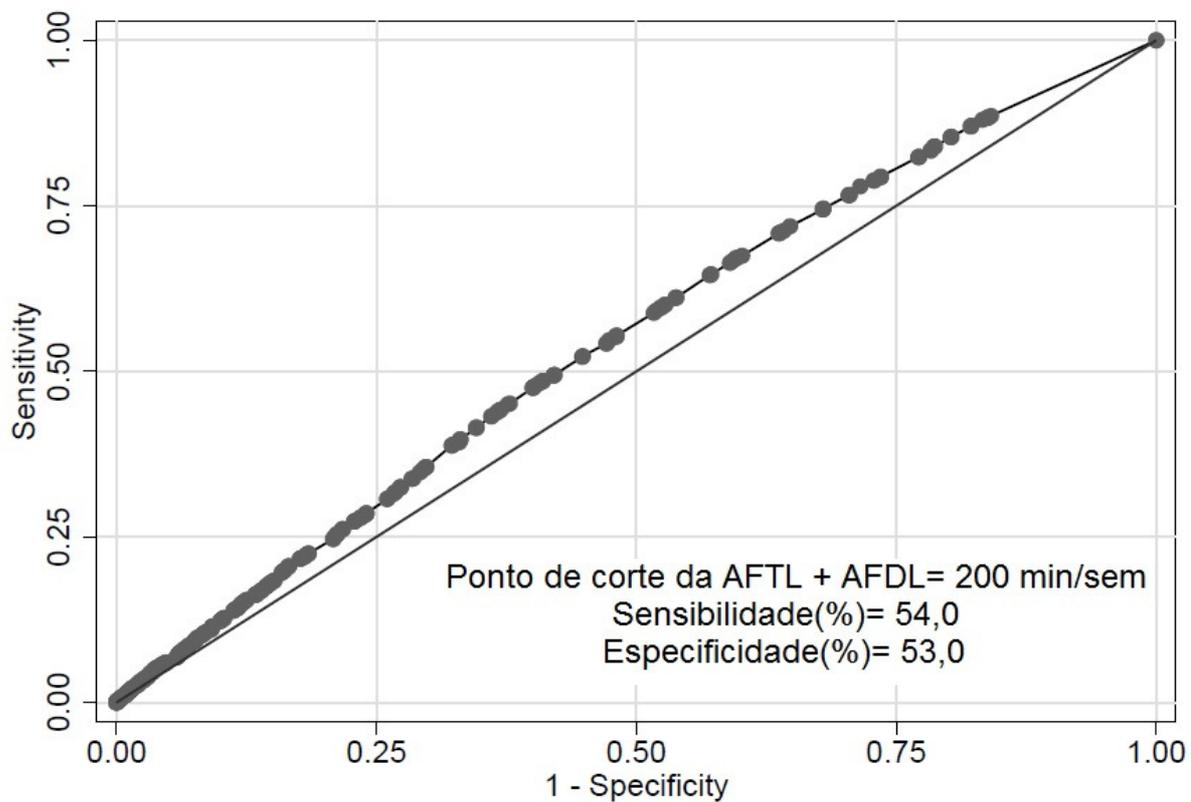


Figura 3. Ponto de corte, sensibilidade e especificidade para soma de atividade física nos dois domínios estudados (AFTL + AFDL) como discriminador de níveis normais de proteína C reativa ultra-sensível. ELSA Brasil, 2008-2010.



\* AFTL= atividade física no tempo livre; AFDL= atividade física no deslocamento.

## 7 DISCUSSÃO

Este trabalho está inserido em um amplo estudo multicêntrico e interdisciplinar que investiga a incidência de doenças cardiovasculares e diabetes e sua relação com fatores comportamentais, sociais, ambientais e ocupacionais, o Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). Os participantes do ELSA Brasil apresentam uma grande diversidade étnica e cultural, pois é oriunda de seis capitais brasileiras representativas de três regiões do país.

O tema em questão tem grande relevância para a saúde pública e para programas de incentivo a prática de atividade física na população. A atividade física têm tido um papel de destaque na prevenção de doenças e agravos a saúde e merece ser estudada, pois a inatividade física tem sido identificada como um dos principais fatores de risco para as doenças não transmissíveis e responsáveis por milhões de mortes evitáveis (LEE et al., 2012).

Algumas estratégias metodológicas permitiram ampliar a discussão sobre o tema, como por exemplo, a utilização da curva ROC. Esta é tipicamente utilizada para avaliar a utilidade clínica em modelos de diagnóstico e prognóstico. A curva ROC avalia o quão bom um teste ou modelo discrimina ou separa indivíduos em duas classes, por exemplo, doentes e não doentes (ZOU et al., 2007). São escassos estudos que tentam identificar a quantidade necessária de atividade física para trazer benefícios à saúde utilizando essa técnica estatística. Outro aspecto que merece menção foi à possibilidade de utilizar a PCR-us, um marcador inflamatório frequentemente utilizado em pesquisas epidemiológicas para identificação de risco cardiovascular.

Um dos limites estabelecidos do estudo, diz respeito à utilização do questionário para medir a atividade física, apesar de ser utilizado em diversos estudos internacionais, podem acontecer erros de classificação considerando esse tipo de instrumento, aplicado na forma de entrevista pode provocar viés de memória (HALLAL et al., 2010).

A quantidade de atividade física necessária para a prevenção das condições de saúde é algo que se vem discutindo na epidemiologia há algumas décadas (BLAIR et al., 1992). Entretanto, a quantidade e intensidade da atividade física necessária para proteção à saúde precisa de uma investigação mais

aprofundada, pois ainda são escassos os estudos que tentam identificar os mais adequados pontos de corte de atividade física que resulte em benefícios a saúde (BLAIR; CONNELLY, 1996; LEE; SKERRETT, 2001; BLAIR et al., 2004; MACDONALD; CURRIE, 2009; POWELL et al., 2011; SATTELMAIR et al., 2011). Com relação a PCR-us, diversos estudos transversais e longitudinais mostram que a atividade física reduz significativamente os níveis de PCR-us, entretanto, a quantidade ideal para que os benefícios sejam alcançados ainda não são conhecidos (PLAISANCE; GRANDJEAN, 2006).

Os resultados do estudo confirmaram alguns aspectos já descritos na literatura, sobre a prática de atividade física, ficou evidenciado que uma grande parte da amostra não realiza pelo menos 10 minutos de atividade física moderada a vigorosa. Recente trabalho tem mostrado que 31,1% da população adulta no mundo são inativos fisicamente (HALLAL et al., 2012). No que se refere a PCR-us, as mulheres apresentaram maior proporção de níveis elevados (alto risco cardiovascular  $\geq 3\text{mg/L}$ ) em comparação aos homens.

Na análise da área sob a curva ROC, observou-se que a atividade física no tempo livre teve capacidade discriminatória significativa ( $>0,50$ ) para manter os níveis de PCR-us normais em todas as intensidades (leve, moderada e vigorosa), somando-se os domínios da atividade física no tempo livre e de deslocamento também foi encontrado significância estatística. Quando se avaliou a diferença da área sob a curva ROC segundo o sexo, a situação funcional, o índice de massa corporal e a idade dos participantes não ocorreram diferenças estatisticamente significantes, com isso procedeu-se a identificação de um único ponto de corte sem estratificar para nenhuma variável. As recomendações atuais sobre atividade física também indicam uma quantidade única e não distinguem essa entre sexo ou idade, porém quanto à intensidade, é preciso considerar a capacidade física entre os indivíduos idosos (HASKELL et al., 2007; NELSON et al., 2007).

Verificou-se que os valores de sensibilidade e especificidade são baixos no que se refere a testes de diagnósticos, entretanto, neste estudo a atividade física foi considerada como um discriminador de um comportamento benéfico para a prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. Os valores de sensibilidade e especificidade se assemelham com alguns resultados de estudos nacionais analisando outros desfechos (diabetes e obesidade) (PITANGA, et al., 2010;

ALMEIDA et al., 2012; PITANGA et al., 2012). Foi encontrado que 200 minutos de atividade física por semana acumuladas no tempo livre e deslocamento pode trazer benefícios para a população.

## 8 CONCLUSÃO

Poucos são os estudos no Brasil que avaliaram a atividade física e níveis de PCR-us conjuntamente. Os resultados dessa dissertação que teve como objetivo identificar a relação entre atividade física e os níveis plasmáticos de PCR-us em adultos participantes de uma coorte brasileira permitiram concluir que a atividade física acumulada nos domínios do tempo livre e deslocamento contribuem para manter os níveis de PCR-us normais.

Verificou-se que um quarto (25,2%) dos participantes tinham níveis de PCR-us elevada (>3 mg/L) no período da investigação e que quando avaliada a atividade física praticada por pelo menos 10 minutos semanais, observou-se que 42,5% dos participantes de ambos os sexos não realizam atividade física no tempo livre, esses resultados referentes a atividade física refletem também com o encontrado na população brasileira e mundial.

Esses resultados também indicaram que 200 minutos de atividade física semanal, são a quantidade que melhor proporciona níveis normais de PCR-us conferindo uma maior proteção à saúde. Outro aspecto a ser destacado é a possibilidade dos especialistas da área transmitir uma mensagem clara à população, destacando-se mais um benefício para a saúde a ser alcançado com a prática de atividade física. Espera-se que os achados aqui encontrados possam contribuir para a construção de políticas públicas para prevenção das doenças crônicas não transmissíveis e também de subsidiar intervenções comunitárias quanto à prática de atividade física.

## 9 REFERÊNCIAS

AADAHL, M.; KJAER, M.; JORGENSEN, T. Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. **Eur. J. Epidemiol.**, v. 22, n. 6, p. 369–378, 2007.

ALMEIDA, L. A. B.; PITANGA, F. J. G.; FREITAS, M. M.; et al. Gasto calórico dos diferentes domínios de atividade física como preditor da ausência de diabetes em adultos. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 18, n. 1, p. 17–21, 2012.

ANAND, S.; CHERTOW, G. M.; JOHANSEN, K. L.; et al. Association of self-reported physical activity with laboratory markers of nutrition and inflammation: the Comprehensive Dialysis Study. **J. Ren. Nutr.**, v. 21, n. 6, p. 429–437, 2011.

ANDERSEN, L. B.; SCHNOHR, P.; SCHROLL, M.; HEIN, H. O. All-cause mortality associated with physical activity during leisure time, work, sports, and cycling to work. **Arch. Intern. Med.**, v. 160, n. 11, p. 1621–1628, 2000.

AQUINO, E. M. L.; BARRETO, S. M.; BENSENOR, I. M.; et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. **Am. J. Epidemiol.**, v. 175, n. 4, p. 315–324, 2012.

ARAÚJO, F.; PEREIRA, A. C.; LATORRE, M. R. D. O. et al. High-sensitivity C-reactive protein concentration in a healthy Brazilian population. **Int. J. Cardiol.**, v. 97, n. 3, p. 433–438, 2004.

AUTENRIETH, C.; SCHNEIDER, A.; DÖRING, A.; et al. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 41, n. 9, p. 1706–1713, 2009.

AZAR, R.; RICHARD, A. Elevated salivary C-reactive protein levels are associated with active and passive smoking in healthy youth: A pilot study. **J. Inflamm.**, v. 8, n. 1, p. 37, 2011.

BIJEH, N.; HOSSEINI, S. A.; HEJAZI, K. The effect of aerobic exercise on serum C - reactive protein and leptin levels in untrained middle-aged women. **Iran J. Publ. Health**, v. 41, n. 9, p. 36–41, 2012.

BLAIR, S. N.; CONNELLY, J. C. How much physical activity should we do? The case for moderate amounts and intensities of physical activity. **Res. Q. Exerc. Sport**, v. 67, n. 2, p. 193–205, 1996.

BLAIR, S. N.; KOHL, H. W.; GORDON, N. F.; PAFFENBARGER, R. S. How much physical activity is good for health? **Ann. Rev. Publ. Health**, v. 13, p. 99–126, 1992.

BLAIR, S. N.; LAMONTE, M. J.; NICHAMAN, M. Z. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough? **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 79, n. 5, p. 913–920, 2004.

BLAKE, G. J.; RIFAI, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. **Circulation**, v. 108, n. 24, p. 2993–2999, 2003.

BORODULIN, K.; LAATIKAINEN, T.; SALOMAA, V.; JOUSILAHTI, P. Associations of leisure time physical activity, self-rated physical fitness, and estimated aerobic fitness with serum C-reactive protein among 3,803 adults. **Atherosclerosis**, v. 185, n. 2, p. 381–387, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO da SAÚDE. DEPARTAMENTO de CIÊNCIA e TECNOLOGIA. SECRETARIA de CIÊNCIAS, TECNOLOGIA e INSUMOS ESTRATÉGICOS. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. **Rev. Saude Publ.**, v. 43, n. 1, p. 1–2, 2009.

CALABRÒ, P.; GOLIA, E.; YEH, E. T. H. CRP and the risk of atherosclerotic events. **Semin. Immunopathol.**, v. 31, n. 1, p. 79–94, 2009.

CAMHI, S. M.; STEFANICK, M. L.; RIDKER, P. M.; YOUNG, D. R. Changes in C-reactive protein from low-fat diet and/or physical activity in men and women with and without metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 59, n. 1, p. 54–61, 2010.

CASPERSEN, C. J.; POWELL, K. E.; CHRISTENSON, G. M. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. **Publ. Health Rep.**, v. 100, n. 2, p. 126–131, 1985.

CASTRO, L. C. V. et al. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. **Rev. Nutr.**, v. 17, n. 3, p. 369–377, 2004.

CHOMISTEK, A. K.; CHASMAN, D. I.; COOK, N. R.; RIMM, E. B.; LEE, I. M. Physical activity, genes for physical fitness, and risk of coronary heart disease. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 45, n. 4, p. 691–697, 2013.

CHOMISTEK, A. K.; CHIUVE, S. E.; JENSEN, M. K.; COOK, N. R.; RIMM, E. B. Vigorous physical activity, mediating biomarkers, and risk of myocardial infarction. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 43, n. 10, p. 1884–1890, 2011.

CHOMISTEK, A. K.; COOK, N. R.; FLINT, A. J.; RIMM, E. B. Vigorous-intensity leisure-time physical activity and risk of major chronic disease in men. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 44, n. 10, p. 1898–1905, 2012.

CORREIA, L. C. L.; PENALVA, R.; CORREIA, H.; et al. Determinants of C-reactive protein in individuals with very low socioeconomic status. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 94, n. 2, p. 216–223, 2010.

CUSHMAN, M.; ARNOLD, A. M.; PSATY, B. M.; et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in older men and women: the cardiovascular health study. **Circulation**, v. 112, n. 1, p. 25–31, 2005.

DEVARAJ, S.; SINGH, U.; JIALAL, I. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. **Clin. Chem.**, v. 55, n. 2, p. 229–238, 2009.

DHINGRA, R.; GONA, P.; NAM, B.; et al. C-reactive protein, inflammatory conditions, and cardiovascular disease risk. **Am. J. Med.**, v. 120, n. 12, p. 1054–1062, 2007.

ELOSUA, R.; BARTALI, B.; ORDOVAS, J. M.; et al. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. **J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.**, v. 60, n. 6, p. 760–767, 2005.

EMENY, R.; LACRUZ, M. E.; BAUMERT, J.; et al. Job strain associated CRP is mediated by leisure time physical activity: Results from the MONICA/KORA study. **Brain. Behav. Immun.**, v. 26, n. 7, p. 1077–1084, 2012.

ESTEGHAMATI, A.; MORTEZA, A.; KHALILZADEH, O.; et al. Physical inactivity is correlated with levels of quantitative C-reactive protein in serum, independent of obesity: results of the national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran. **J. Health Popul. Nutr.**, v. 30, n. 1, p. 66–72, 2012.

FERREIRA, S. R. G.; MOURA, E. C.; MALTA, D. C.; SARNO, F. Frequency of arterial hypertension and associated factors: Brazil, 2006. **Rev. Saude Publ.**, v. 43, Supl 2, p. 98–106, 2009.

FLORINDO, A. A.; HALLAL, P. C.; MOURA, E. C.; MALTA, D. C. Prática de atividades físicas e fatores associados em adultos, Brasil, 2006. **Rev. Saude Publica**, v. 43, Supl 2, p. 65–73, 2009.

FORD, E. S. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. **Epidemiology**, v. 13, n. 5, p. 561–568, 2002.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; MYERS, G. L.; et al. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. **Clin. Chem.**, v. 49, n. 8, p. 1353–1357, 2003.

FRANCO, O. H.; LAET, C.; PEETERS, A.; et al. Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. **Arch. Intern. Med.**, v. 165, n. 20, p. 2355–2360, 2005.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, n. 6, p. 448–454, 1999.

GEFFKEN, D. F.; CUSHMAN, M.; BURKE, G. L.; et al. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. **Am. J. Epidemiol.**, v. 153, n. 3, p. 242–250, 2001.

GIGANTE, D. P.; MOURA, E. C.; SARDINHA, L. M. V. Prevalência de excesso de peso e obesidade e fatores associados, Brasil, 2006. **Rev. Saude Publ.**, v. 43, Supl 2, p. 83–89, 2009.

GIRMAN, C. J.; RHODES, T.; MERCURI, M.; et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). **Am. J. Cardiol.**, v. 93, n. 2, p. 136–141, 2004.

HAENNEL, R. G.; LEMIRE, F. Physical activity to prevent cardiovascular disease. How much is enough? **Can. Fam. Physician**, v. 48, p. 65–71, 2002.

HALLAL, P. C.; ANDERSEN, L. B.; BULL, F. C.; et al. Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. **Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 247–57, 2012.

HALLAL, P. C.; GOMEZ, L. F.; PARRA, D. C.; et al. Lessons learned after 10 years of IPAQ use in Brazil and Colombia. **J. Phys. Act. Health**, v. 7, Supl 2, p. 259–264, 2010.

HAMER, M.; SABIA, S.; BATTY, G. D.; et al. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study. **Circulation**, v. 126, n. 8, p. 928–933, 2012.

HAMER, M.; STAMATAKIS, E. Physical activity and risk of cardiovascular disease events: inflammatory and metabolic mechanisms. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 41, n. 6, p. 1206–1211, 2009.

HARMSE, B.; KRUGER, H. S. Significant differences between serum CRP levels in children in different categories of physical activity: the PLAY study. **Cardiovasc. J. Afr.**, v. 21, n. 6, p. 316–322, 2010.

HASKELL, W. L.; LEE, I. M.; PATE, R. R.; et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 39, n. 8, p. 1423–1434, 2007.

HEILBRONN, L. K.; NOAKES, M.; CLIFTON, P. M. Energy Restriction and Weight Loss on Very-Low-Fat Diets Reduce C-Reactive Protein Concentrations in Obese, Healthy Women. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, n. 6, p. 968–970, 2001.

HEMINGWAY, H.; SHIPLEY, M.; MULLEN, M. J.; et al. Social and psychosocial influences on inflammatory markers and vascular function in civil servants (the Whitehall II study). **Am. J. Cardiol.**, v. 92, n. 8, p. 984–987, 2003.

HEWITT, J. A.; WHYTE, G. P.; MORETON, M.; SOMEREN, K. A VAN; LEVINE, T. S. The effects of a graduated aerobic exercise programme on cardiovascular disease risk factors in the NHS workplace: a randomised controlled trial. **J. Occup. Med. Toxicol.**, v. 3, n. 7, p. 1-10, 2008.

HU, G.; JOUSILAHTI, P.; BARENGO, N. C.; et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, n. 4, p. 799–805, 2005.

HUTCHINSON, W. L.; KOENIG, W.; FRÖHLICH, M.; et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. **Clin. Chem.**, v. 46, n. 7, p. 934–938, 2000.

IMHOF, A.; FRÖHLICH, M.; LOEWEL, H.; et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. **Clin. Chem.**, v. 49, n. 4, p. 669–672, 2003.

INOUE, T.; KATO, T.; UCHIDA, T.; et al. Local release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 46, n. 2, p. 239–245, 2005.

ISHIKAWA, T.; HATAKEYAMA, K.; IMAMURA, T.; et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. **Am. J. Cardiol.**, v. 91, n. 3, p. 287–292, 2003.

ISHITANI, L. H.; FRANCO, G. DA C.; PERPÉTUO, I. H. O.; FRANÇA, E. Socioeconomic inequalities and premature mortality due to cardiovascular diseases in Brazil. **Rev. Saude Publ.**, v. 40, n. 4, p. 684–691, 2006.

JOUSILAHTI, P.; SALOMAA, V.; RASI, V.; VAHTERA, E.; PALOSUO, T. Association of markers of systemic inflammation, C reactive protein, serum amyloid A, and fibrinogen, with socioeconomic status. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 57, n. 9, p. 730–733, 2003.

KANNEL, W. B. Lessons from curbing the coronary artery disease epidemic for confronting the impending epidemic of heart failure. **Med. Clin. North Am.**, v. 88, n. 5, p. 1129–1133, 2004.

KAPTOGE S.; DI ANGELANTONIO E.; PENNELLS L.; et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. **N. Engl. J. Med.**, v. 367, n. 14, p. 1310–1320, 2012.

KARAKAS, M.; KOENIG, W. CRP in cardiovascular disease. **Herz**, v. 34, n. 8, p. 607–613, 2009.

KLENK, J.; DENKINGER, M.; NIKOLAUS, T.; et al. Association of objectively measured physical activity with established and novel cardiovascular biomarkers

in elderly subjects: every step counts. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 67, n. 2, p. 194-197, 2013.

KOENIG, W.; KHUSEYINOVA, N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. **Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 27, n. 1, p. 15–26, 2007.

KOENIG, W.; SUND, M.; FROHLICH, M.; et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort Study, 1984. **Circulation**, v. 99, n. 2, p. 237–242, 1999.

LAKKA, H. M.; LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, T. A.; et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA**, v. 288, n. 21, p. 2709–2716, 2002.

LECHEMINANT, J.; TUCKER, L.; RUSSELL, K. Physical activity and C-reactive protein levels: the confounding role of body fat. **J. Phys. Act. Health**, v. 8, n. 4, p. 481–487, 2011.

LEE, I. M.; REXRODE, K. M.; COOK, N. R.; MANSON, J. E.; BURING, J. E. Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passé? **JAMA**, v. 285, n. 11, p. 1447–1454, 2001.

LEE, I. M.; SKERRETT, P. J. Physical activity and all-cause mortality: what is the dose-response relation? **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 33, Supl 6, p. 459–471, 2001.

LEE, I. M.; SESSO, H. D.; OGUMA, Y.; PAFFENBARGER, R. S. Relative intensity of physical activity and risk of coronary heart disease. **Circulation**, v. 107, n. 8, p. 1110–1116, 2003.

LEE, I. M.; SHIROMA, E. J.; LOBELO, F.; et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. **Lancet**, v. 380, n. 9838, p. 219–229, 2012.

LESSA, I. **O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: Epidemiologia das doenças crônicas não-transmissíveis**. São Paulo: HUCITEC, 1998.

LESSA, I. Epidemiologia das doenças cardiovasculares. In: ALMEIDA FILHO, N.; BARRETO, M.L. (Eds.); **Epidemiologia & saúde: fundamentos, métodos e aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

LI, J.; SIEGRIST, J. Physical activity and risk of cardiovascular disease--a meta-analysis of prospective cohort studies. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 9, n. 2, p. 391–407, 2012.

LÖLLGEN, H.; BÖCKENHOFF, A.; KNAPP, G. Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories. **Int. J. Sports Med.**, v. 30, n. 3, p. 213–224, 2009.

LOPRINZI, P.; CARDINAL, B.; CRESPO, C.; et al. Objectively measured physical activity and C-reactive protein: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. **Scand. J. Med. Sci. Sports**, v. 23, n. 2, p. 164–170, 2013.

LOUCKS, E. B.; SULLIVAN, L. M.; HAYES, L. J.; et al. Association of educational level with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 163, n. 7, p. 622–628, 2006.

MACDONALD, M. J.; CURRIE, K. D. Interval exercise is a path to good health, but how much, how often and for whom? **Clin. Sci.**, v. 116, n. 4, p. 315–16, 2009.

MACY, E. M.; HAYES, T. E.; TRACY, R. P. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. **Clin Chem**, v. 43, n. 1, p. 52–58, 1997.

MADJID, M.; WILLERSON, J. T. Inflammatory markers in coronary heart disease. **Br. Med. Bull.**, v. 100, p. 23–38, 2011.

MAO, J.; LIU, J.; PANG, X.; et al. Nicotine Induces the Expression of C-Reactive Protein via MAPK-Dependent Signal Pathway in U937 Macrophages. **Mol. Cells.**, v. 34, n. 5, p. 457-461, 2012.

MOORE, S. C.; PATEL, A. V.; MATTHEWS, C. E.; et al. Leisure time physical activity of moderate to vigorous intensity and mortality: a large pooled cohort analysis. **PLoS Med.**, v. 9, n. 11, e1001335, 2012.

MORA, S.; COOK, N.; BURING, J. E.; RIDKER, P. M.; LEE, I.-M. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. **Circulation**, v. 116, n. 19, p. 2110–2118, 2007.

MORRIS, J. N.; CHAVE, S. P.; ADAM, C.; et al. Vigorous exercise in leisure-time and the incidence of coronary heart-disease. **Lancet**, v. 1, n. 7799, p. 333–339, 1973.

MORRIS, J. N.; EVERITT, M. G.; POLLARD, R.; CHAVE, S. P.; SEMMENCE, A. M. Vigorous exercise in leisure-time: protection against coronary heart disease. **Lancet**, v. 2, n. 8206, p. 1207–1210, 1980.

MORRIS, J. N.; HEADY, J. A.; RAFFLE, P. A.; ROBERTS, C. G.; PARKS, J. W. Coronary heart-disease and physical activity of work. **Lancet**, v. 265, n. 6796, p. 1111–1120, 1953.

MORRIS, J. N.; KAGAN, A.; PATTISON, D. C.; GARDNER, M. J. Incidence and prediction of ischaemic heart-disease in London busmen. **Lancet**, v. 2, n. 7463, p. 553–559, 1966.

MOURA, E. C.; MORAIS NETO, O. L.; MALTA, D. C.; et al. Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal (2006). **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 11, n. Supl 1, p. 20–37, 2008.

NAHAS, M. Introdução: porque medir atividades físicas habituais? In: M. Barros; M. Nahas (Eds.); **Medidas da atividade física: teoria e aplicação em diversos grupos populacionais**. Londrina: Midiograf, 2003.

NELSON, M. E.; REJESKI, W. J.; BLAIR, S. N.; et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 39, n. 8, p. 1435–1445, 2007.

NOCON, M.; HIEMANN, T.; MÜLLER-RIEMENSCHNEIDER, F.; et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. **Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.**, v. 15, n. 3, p. 239–246, 2008.

O'LOUGHLIN, J.; LAMBERT, M.; KARP, I.; et al. Association between cigarette smoking and C-reactive protein in a representative, population-based sample of adolescents. **Nicotine Tob. Res.**, v. 10, n. 3, p. 525–532, 2008.

PAFFENBARGER, R. S.; BLAIR, S. N.; LEE, I. M. A history of physical activity, cardiovascular health and longevity: the scientific contributions of Jeremy N Morris, DSc, DPH, FRCP. **Int. J. Epidemiol.**, v. 30, n. 5, p. 1184–1192, 2001.

PEARSON, T. A.; MENSAH, G. A.; ALEXANDER, R. W.; et al. 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**, v. 107, n. 3, p. 499–511, 2003.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 12, p. 1805–1812, 2003.

PISCHON, T.; HANKINSON, S. E.; HOTAMISLIGIL, G. S.; RIFAI, N.; RIMM, E. B. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. **Obes. Res.**, v. 11, n. 9, p. 1055–1064, 2003.

PITANGA, C. P. S.; PITANGA, F. J. G.; BECK, C. C.; GABRIEL, R. E. C. D.; MOREIRA, M. H. R. Nível de atividade física para prevenção do excesso de gordura visceral em mulheres pós-menopáusicas: quanto é necessário? **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 56, n. 6, p. 358–363, 2012.

PITANGA, F. J. G.; ALMEIDA, L. A. B.; FREITAS, M. M.; PITANGA, C. P. S.; BECK, C. C. Padrões de atividade física em diferentes domínios e ausência de diabetes em adultos. **Motricidade**, v. 6, n. 1, p. 5–17, 2010.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I.; BARBOSA, P. J. B.; et al. Atividade física na prevenção de diabetes em etnia negra: quanto é necessário? **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 56, n. 6, p. 697–704, 2010.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I.; PITANGA, C. P. S.; COSTA, M. C. Atividade física na prevenção das comorbidades cardiovasculares em mulheres obesas : quanto é suficiente ? **Rev. Bras. Ativ. Saúde**, v. 16, n. 4, p. 334–338, 2011.

PITANGA, F.; LESSA, I. Associação entre atividade física no tempo livre e proteína C reativa em adultos na cidade de Salvador, Brazil. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, n. 4, p. 302–306, 2009.

PLAISANCE, E. P.; GRANDJEAN, P. W. Physical activity and high-sensitivity C-reactive protein. **Sports Med.**, v. 36, n. 5, p. 443–458, 2006.

POWELL, K. E.; PALUCH, A. E.; BLAIR, S. N. Physical activity for health: What kind? How much? How intense? On top of what? **Annu. Rev. Publ. Health**, v. 32, p. 349–365, 2011.

RANJIT, N.; DIEZ-ROUX, A. V; SHEA, S.; et al. Socioeconomic position, race/ethnicity, and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. **Circulation**, v. 116, n. 21, p. 2383–2390, 2007.

RAWSON, E. S.; FREEDSON, P. S.; OSGANIAN, S. K.; et al. Body mass index, but not physical activity, is associated with C-reactive protein. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 35, n. 7, p. 1160–1166, 2003.

RICHARDSON, C. R.; KRISKA, A. M.; LANTZ, P. M.; HAYWARD, R. A. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 36, n. 11, p. 1923–29, 2004.

RIDKER, P. M.; BURING, J. E.; RIFAI, N.; COOK, N. R. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. **JAMA**, v. 297, n. 6, p. 611–619, 2007.

RIDKER, P. M.; COOK, N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. **Circulation**, v. 109, n. 16, p. 1955–1959, 2004.

RIDKER, P. M.; GLYNN, R. J.; HENNEKENS, C. H. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. **Circulation**, v. 97, n. 20, p. 2007–2011, 1998.

RIDKER, P. M.; HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E.; RIFAI, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 12, p. 836–843, 2000.

RIDKER, P. M.; KASTELEIN, J. J. P.; GENEST, J.; KOENIG, W. C-reactive protein and cholesterol are equally strong predictors of cardiovascular risk and

both are important for quality clinical care. **Eur. Heart J.**, v. 34, n. 17, p. 1258-1261, 2013.

RIDKER, P. M.; PAYNTER, N. P.; RIFAI, N.; GAZIANO, J. M.; COOK, N. R. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. **Circulation**, v. 118, n. 22, p. 2243–2251, 2008.

RIESCO, E.; CHOQUETTE, S.; AUDET, M.; et al. Effect of exercise training combined with phytoestrogens on adipokines and C-reactive protein in postmenopausal women: a randomized trial. **Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 273–280, 2012.

RIFAI, N.; RIDKER, P. M. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. **Clin. Chem.**, v. 49, n. 4, p. 666–669, 2003.

SATTAR, N.; GAW, A.; SCHERBAKOVA, O.; et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. **Circulation**, v. 108, n. 4, p. 414–419, 2003.

SATTELMAIR, J.; PERTMAN, J.; DING, E. L.; et al. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. **Circulation**, v. 124, n. 7, p. 789–795, 2011.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; AZEVEDO E SILVA, G.; et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SCHMIDT, M. I.; DUNCAN, B. B.; HOFFMANN, J. F.; et al. Prevalência de diabetes e hipertensão no Brasil baseada em inquérito de morbidade auto-referida, Brasil, 2006. **Rev. Saude Publ.**, v. 43, Supl 2, p. 74–82, 2009.

SCHNOHR, P.; SCHARLING, H.; JENSEN, J. S. Changes in leisure-time physical activity and risk of death: an observational study of 7,000 men and women. **Am. J. Epidemiol.**, v. 158, n. 7, p. 639–44, 2003.

SILVA, G. A. E; VALENTE, J. G.; ALMEIDA, L. M. DE; MOURA, E. C. DE; MALTA, D. C. Tabagismo e escolaridade no Brasil, 2006. **Rev. Saude Publ.**, v. 43, Supl 2, p. 48–56, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 84, supl 1, p. 3–28, 2005.

STEWART, L. K.; EARNEST, C. P.; BLAIR, S. N.; CHURCH, T. S. Effects of different doses of physical activity on C-reactive protein among women. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 42, n. 4, p. 701–707, 2010.

SWIFT, D. L.; JOHANNSEN, N. M.; EARNEST, C. P.; BLAIR, S. N.; CHURCH, T. S. Effect of exercise training modality on C-reactive protein in type 2 diabetes. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 44, n. 6, p. 1028–1034, 2012.

SZMITKO, P. E.; WANG, C.-H.; WEISEL, R. D.; et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. **Circulation**, v. 108, n. 16, p. 1917–1923, 2003.

THOMAS, N. E.; WILLIAMS, D. R. R. Inflammatory factors, physical activity, and physical fitness in young people. **Scand. J. Med. Sci. Sports**, v. 18, n. 5, p. 543–556, 2008.

TILLET, W. S.; FRANCIS JUNIOR, T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. **J. Exp. Med.**, v. 52, n. 4, p. 561–571, 1930.

TRIBESS, S.; VIRTUOSO JÚNIOR, J. S.; OLIVEIRA, R. J. Atividade física como preditor da ausência de fragilidade em idosos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 58, n. 3, p. 341–347, 2012.

VERDAET, D.; DENDALE, P.; BACQUER, D. DE; et al. Association between leisure time physical activity and markers of chronic inflammation related to coronary heart disease. **Atherosclerosis**, v. 176, n. 2, p. 303–310, 2004.

VIRTUOSO JÚNIOR, J. S.; TRIBESS, S.; PAULO, T. R. S.; MARTINS, C. A.; ROMO-PEREZ, V. Atividade física como indicador preditivo para incapacidade funcional em pessoas idosas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 259–265, 2012.

WARREN, T. Y.; BARRY, V.; HOOKER, S. P.; et al. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men. **Med. Sci. Sports Exerc.**, v. 42, n. 5, p. 879–885, 2010.

WEN, C. P.; WAI, J. P. M.; TSAI, M. K.; et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. **Lancet**, v. 378, n. 9798, p. 1244–1253, 2011.

WHO. **Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação**. Brasília: World Health Organization, 2003.

WHO. **World Health Statistics 2013**. Geneva: World Health Organization, 2013.

WILSON, P. W. F.; D'AGOSTINO, R. B.; LEVY, D.; et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. **Circulation**, v. 97, n. 18, p. 1837–1847, 1998.

WINDGASSEN, E. B.; FUNTOWICZ, L.; LUNSFORD, T. N.; HARRIS, L. A.; MULVAGH, S. L. C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein: an update for clinicians. **Postgrad. Med.**, v. 123, n. 1, p. 114–119, 2011.

WU, S.; LI, J.; LI, Y.; et al. The distribution and influential factors of serum high sensitivity C-reactive protein in general population. **Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.**, v. 49, n. 12, p. 1010–1014, 2010.

YAMADA, S.; GOTOH, T.; NAKASHIMA, Y.; et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population : Jichi Medical School Cohort Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 153, n. 12, p. 1183–1190, 2001.

YU, Z.; YE, X.; WANG, J.; et al. Associations of physical activity with inflammatory factors, adipocytokines, and metabolic syndrome in middle-aged and older chinese people. **Circulation**, v. 119, n. 23, p. 2969–2977, 2009.

YUSUF, S.; HAWKEN, S.; OUNPUU, S.; et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v. 364, n. 9438, p. 937–952, 2004.

ZOU, K. H.; O'MALLEY, J.; MAURI, L. Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. **Circulation**, v. 115, n. 5, p. 654-657, 2007.