

REGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE CORONARIANA

MAGNUS BENETTI

Clínica CARDIOSPORT de Prevenção e Reabilitação Cardíaca
Universidade do Estado de Santa Catarina - CEFID/UEDESC
Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL

FABIANA PEREIRA VECCHIO REBELO

Clínica CARDIOSPORT de Prevenção e Reabilitação Cardíaca

TALES DE CARVALHO

Clínica CARDIOSPORT de Prevenção e Reabilitação Cardíaca
Universidade do Estado de Santa Catarina - CEFID/UEDESC

resumo **resumo**

Ao longo dos tempos, tem se demonstrado que o estilo de vida das pessoas possui significativa influência no desenvolvimento de diversas doenças crônicas, dentre elas a aterosclerose coronária. Dessa forma, a partir do momento que certos aspectos do comportamento são modificados, pode-se prevenir ou ao menos retardar o início da doença. O sedentarismo, por exemplo, foi considerado como um fator de risco secundário para o desenvolvimento dessa doença durante muito tempo. Todavia, evidências recentes mostram que a atividade física, associada ou não ao controle de outros fatores de risco, pode impedir a progressão ou até mesmo promover a regressão da placa aterosclerótica. A maioria dos estudos tem demonstrado que a participação em um programa de exercício regular é uma modalidade de intervenção eficaz no tratamento, reabilitação e prevenção da doença; objetivando a interrupção da progressão da aterosclerose ou até mesmo sua regressão. Além disso, a adoção de uma dieta pobre em gorduras e colesterol, o controle do estresse e as terapias medicamentosas para redução de lipídeos também pareceram ser métodos eficazes para este mesmo fim.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Arterial Coronariana, Exercício, Regressão da Aterosclerose

REGRESSION OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS

abstract **abstract**

It has long been demonstrated that the life style has an strong influence in the development of several chronic diseases, including the coronary atherosclerosis. Thus, since some aspects of the person's behavior are changed, it is possible to prevent or, at least slow the beginning of the disease. Sedentariness, for instance, has been considered as a secondary risk factor to the development of this disease for a long time. Anyway, recent evidences show that physical activity, joined or not to other risk factor control, can avoid the development or even cause the regression of the atherosclerotic plaque. Most of the studies have shown that taking part in a regular exercise program is a kind of efficient intervention in the disease treatment, rehabilitation and prevention; and it has as objective the interruption of the atherosclerosis progression or even its regression. Besides, a poor fat and cholesterol diet, stress control and drugs therapy to the reduction of lipids also seem to be efficient methods to reach this goal.

KEY WORDS: Coronary artery disease, exercise, Regression of atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

Estudos têm demonstrado que o sedentarismo está associado a uma maior incidência de doença coronariana; em contrapartida, a prática regular de atividade física parece ser útil para prevenção e reabilitação desta doença (HURST, 1988; PAFFENBARGER et al., 1975 e 1993; PATE, 1995). Os mecanismos pelos quais os exercícios físicos influem sobre a doença coronariana não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se que a ação benéfica da atividade física pode depender da melhora da capacidade cardiorrespiratória e da atuação sobre vários fatores de risco desencadeadores da doença arterial coronariana (DAC). Tem sido demonstrado que a intensidade de exercício capaz de modificar o perfil metabólico de maneira benéfica, melhorar o perfil de risco e a qualidade de vida relacionada à saúde, parece ser menor do que a necessária para levar a um incremento da capacidade cardiorrespiratória. Entretanto, para que ocorra a regressão da doença, a intensidade parece ser relativamente mais alta (HAMBRECHT et al., 1993; BLAIR, 1995; NIEBAUER et al., 1997).

A aterosclerose é a doença humana de maior incidência, comprometendo, na civilização contemporânea, a grande maioria dos corações, em graus variáveis. Embora somente parte dos indivíduos cheguem a apresentar lesões importantes ou alterações clínicas manifestas, os dados não deixam de ser alarmantes, pois a aterosclerose se desenvolve em grande quantidade, principalmente nos países industrializados, como os Estados Unidos, onde é responsável por cerca de 35% do total de óbitos (HAMBRECHT et al., 1993). No Brasil, pelo menos cerca de 2,5 milhões de pessoas/ano são acometidas de infarto do miocárdio e falecem aproximadamente 214 mil pessoas/ano, devido a esta doença (IBGE apud CARVALHO, 1995).

A aterosclerose coronariana pode ser considerada uma doença pediátrica, pois o processo de deposição na artéria, inicialmente com manchas amareladas de lípidos "fatty streak", aparecem muito cedo e vão progredindo até, finalmente, caracterizar o ateroma na vida adulta (QUINTÃO, 1992).

Não se sabe exatamente a causa do processo degenerativo da artéria, mas sim que ela se desenvolve com uma contribuição importan-

te dos chamados fatores de risco, como, principalmente, hipertensão arterial, fumo, hipercolesterolemia, diabetes e sedentarismo, considerados principais; e outros tidos por secundários, como por exemplo: estresse, isolamento social e obesidade.

Em relação ao tratamento efetivo da doença, tem sido sugerida uma terapêutica que interrompa a sua progressão, evite o aparecimento de novas lesões, ou, principalmente, uma terapêutica que promova a regressão da doença. Em qualquer tipo de tratamento, a eliminação dos fatores de risco passa a ser prioritária.

Estudos como os de ORNISH et al., (1990); HAMBRECHT et al., (1993) e NIEBAUER et al., (1997) mostraram que é possível a regressão da oclusão coronária às custas de um estilo de vida saudável e incremento na atividade física diária. Esse procedimento traz uma nova dimensão à responsabilidade diante dos pacientes com doença arterial coronariana, com angina, com infarto agudo do miocárdio (IAM), já submetidos à revascularização ou ainda naqueles com aterosclerose incipiente, já que esta regressão poderá significar maior fluxo coronário assim como a melhora ou desaparecimento da isquemia.

A intervenção sobre os fatores de risco coronariano não só se justifica como se impõe, por se tratar a aterosclerose de uma doença reversível que pode ser modificada em sua evolução. A atividade física tem enorme importância por atuar diretamente na modificação parcial e total de vários fatores de risco. Não se pode falar em prevenção e reabilitação de indivíduos com doença arterial coronariana sem obrigatória inclusão da atividade física no programa (DEUPREE et al., 1973).

Sabe-se que não há comprovação, por estudos experimentais com humanos, da influência da atividade física de forma isolada sobre a doença arterial coronariana; de que forma ela modifica o estado condicional da artéria e se ocorre diminuição significativa no grau de estenose com aumento substancial na luz das artérias coronárias. Entretanto, diversos estudos mostram que a atividade física, associada ao controle de outros fatores de risco, pode promover a redução da placa aterosclerótica, revolucionando a visão perante ao exercício, agora como promotor de saúde.

ATEROSCLEROSE CORONÁRIA: CONCEITUAÇÕES FISIOLÓGICAS BÁSICAS

A aterosclerose é considerada como a mais comum e mais importante forma de aterosclerose ou "endurecimento das artérias", termo este que refere a um grupo de distúrbios que possuem como ponto comum o espessamento e a perda de elasticidade das paredes arteriais. Embora qualquer artéria possa ser afetada, a aorta e os sistemas vasculares cerebral e coronário são os alvos principais (ROBBINS et al, 1991).

Essa doença desenvolve-se em três períodos básicos. O primeiro, denominado período de incubação, ocorre na infância e adolescência. Durante esse período há a formação de "coxins mesenquimais" na camada íntima das artérias afetadas. Estes coxins constituem-se de tecido conjuntivo embrionário, apresentando aumento de substância matricial na quantidade de fibras elásticas e, possivelmente, nos depósitos lipídicos. Nesse período ainda observa-se um discreto espessamento da íntima; assim como um número aumentado de fibroblastos e de possíveis precursores das células musculares lisas. Esse processo finalizaria com o aparecimento de uma pequena placa de aterosclerose (McMILLAN, 1973). Um estudo conduzido por STARY (1989), concluiu que o espessamento da íntima desenvolve-se devido à proliferação de músculo liso, como uma resposta adaptativa e não em decorrência de aterosclerose precoce.

O segundo período, chamado de latência, ocorre nos primeiros anos da vida adulta. Durante esse período torna-se possível encontrar as chamadas estrias gordurosas nas coronárias, as quais são precursoras das lesões ateroscleróticas (McMILLAN, 1973). Cada uma destas lesões ocorre por uma conexão focal de células "espumosas" cheias de lipídeos dentro da camada íntima. Porém, não são todas as estrias gordurosas que progridem ao ponto de formarem uma placa ateromatosa. Pesquisas realizadas com necrópsia de crianças em algumas populações geográficas, onde a aterosclerose avançada não se desenvolve e existe pouca incidência de doença cardíaca isquêmica, mostraram grande número de estrias gordurosas nas artérias (RESTREPO, 1975).

No período final, denominado período clínico, tornam-se claros os transtornos clínicos da

doença. São eles: angina, infarto agudo do miocárdio, acidentes vasculares cerebrais, doença vascular periférica e morte súbita. A placa evolui nesse período produzindo estenose substancial na luz da artéria coronária, reduzindo, assim, a reserva de fluxo sanguíneo desta circulação.

Para compreender o processo fisiopatológico da aterosclerose, faz-se necessária uma descrição das camadas que constituem a anatomia básica da artéria coronária normal, a qual apresenta três camadas distintas: a camada adventícia, formada por alguns fibroblastos e fibras musculares lisas, rodeadas por colágeno e proteoglicanos; a camada média, formada por fibras musculares lisas, pequena quantidade de colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos e a camada íntima, formada por células endoteliais, conjunto endotelial e uma lâmina de fibras elásticas formando uma rede, considerada crítica quanto a formação do ateroma (HURST, 1988; SUPERKO, 1994).

A camada íntima apresenta-se protegida do contato direto com o sangue e seus componentes pela camada de células endoteliais; as quais normalmente formam uma barreira que impede a passagem das proteínas do plasma sanguíneo (ROSS, 1986).

Considerando que a função fundamental da artéria é manter o sangue em seu interior, esta reage a agentes agressivos através de mecanismos que tendem a restabelecer sua integridade (SUPERKO, 1994). A teoria mais aceita com relação a gênese da aterosclerose, segundo HASKELL (1991), seria a de uma eventual lesão no endotélio da camada íntima da artéria, (que pode ser devido a trauma físico ou químico), lesão esta que poderia permitir a infiltração de macromoléculas (ex. colesterol) no endotélio lesado até a musculatura lisa da camada média. Este evento poderia resultar numa proliferação das células musculares lisas em direção à luz arterial, com posterior necrose destas células, com o advento de um acúmulo de lipídeos em seu interior.

Para SUPERKO (1994), a lesão inicial no endotélio arterial pode ser devido a uma série de mecanismos, incluindo-se traumatismo físico, toxicidade pelo monóxido de carbono no tabagismo, inflamações e outros fatores como hiperlipidemia (excesso de lipídeos sanguíneos).

A aterosclerose é considerada uma doença focal e não difusa. As proteínas das matrizes de tecidos conjuntivos e lipídeos são os dois princi-

país componentes da placa. O lípide pode ser tanto intracelular quanto extracelular; em ambas as formas encontra-se, nas placas, em seu estado avançado. Os macrófagos, derivados originalmente de monócitos circulantes, formam a maior parte das células "espumosas" que contêm lípidos. As proteínas das matrizes são sintetizadas por células musculares lisas. A proteína matricial e o colágeno, conferem estabilidade a estrutura, gerando força mecânica. A proliferação isolada de músculo liso íntimo, não é considerada aterosclerose, mas sim uma resposta à injúria da parede que ocorre na aterosclerose, não sendo específica desta patologia (DAVIES et al, 1993).

ETIOPATOGENIA DA ATEROSCLEROSE

Atualmente a aterosclerose é conhecida como uma resposta imuno-inflamatória da camada íntima à lesão (ROSS, 1986). Cada vez mais se tem acreditado que a lesão é iniciada pelo acúmulo de lípidos na parede arterial. Entretanto, há um paradoxo em que lípidos plasmáticos nativos, em particular lipoproteína de baixa densidade (LDL), embora entrem livremente na camada íntima, não iniciam resposta inflamatória, não são ingeridos pelos monócitos e não danificam o tecido. Contudo, a oxidação de uma LDL, irá alterar de forma significativa este estado passivo: um lípide oxidado induz migração, inicia respostas inflamatórias, é tóxico para os monócitos e é rapidamente ingerido por eles via receptores scavengers (STEINBERG, 1989). O consumo de lípidos via esses receptores, é regulado (down regulation), pelos lípidos intracelulares, e os monócitos tornam-se recheados de lípidos para se tornarem células "espumosas". Já a proliferação de célula muscular lisa, é controlada por fatores de crescimento.

Nenhuma consideração sobre aterosclerose coronariana pode negar o papel do lípide na lesão. Estes lípidos são derivados do plasma e resultam de concentrações plasmáticas maiores que as ideais para qualquer indivíduo.

As ligações lipoproteínas/colesterol e a sua conseqüente relação com aterosclerose, têm mostrado-se evidentes. No estudo realizado por BROWN & GOLDSTEIN (1984), há o reconhecimento de que a presença de altos níveis de lipoproteína de baixa densidade ligada ao colesterol (LDL-colesterol) no sangue está asso-

ciada a um maior risco de desenvolvimento da aterosclerose coronariana. Além disso o estudo mostrou que os níveis de LDL-colesterol são controlados por receptores e quando estes se encontram em número elevado nas células, os níveis sanguíneos de LDL-colesterol permanecem baixos. A medida que o número desses receptores reduz, as taxas de LDL-colesterol aumentam, e o processo aterosclerótico acelera.

Segundo Lees & Lees (1982), a LDL-colesterol é considerada aterogênica, uma vez que níveis elevados dessa lipoproteína associada ao colesterol; associada a lipoproteína de baixa densidade (HDL) ligada ao colesterol e a sua relação com o colesterol total (CT), tem se mostrado diretamente relacionada ao aparecimento da doença arterial coronariana.

A HDL-colesterol transporta aproximadamente 20% do colesterol plasmático. A presença de níveis elevados de HDL-colesterol associa-se a um baixo risco de desenvolvimento de aterosclerose, pois acredita-se que seja ela a responsável pelo carreamento do colesterol da parede arterial de volta para o fígado, onde deveria ser metabolizado e excretado (GRUNDY, 1986).

O trabalho publicado por ROBERTS (1989), considera os níveis elevados do colesterol sérico como o principal, senão o único, fator de risco importante no desenvolvimento da aterosclerose coronariana.

FISIOPATOLOGIA DA ATEROSCLEROSE

Sobre a progressão e tipos das placas em humanos, existem inúmeras descrições morfológicas, histológicas e especulações de como ela evolui temporalmente (DAVIES, 1993). Porém a única conclusão que se tem é que as placas evoluem a partir de placas menores, mas qual o período de tempo em que isso ocorrerá é desconhecido.

O estudo de subgrupos de STARY (1989), tem fornecido muitas respostas sobre a progressão desta patologia, mostrando que, além do estágio das estrias gordurosas; a progressão está associada a uma seqüência de mudanças, começando com o lípide extracelular, o qual inicia a formação da lesão. As células musculares lisas migram para dentro da placa e proliferam-se formando uma camada sobre o lado luminal do cen-

tro lipídico. Com uma produção cada vez maior de colágeno, o tamanho da placa aumenta. O processo culmina no que é conhecido como fibrolípido em relevo, ou placa avançada.

As placas de fibrolípidos em relevo possuem uma microanatomia bem característica, formada por um centro de lipídeo extracelular, que está envolto por células "espumosas", separado da camada média por células musculares lisas e coberto por uma grossa capa de tecido fibroso rico em colágeno, o qual também contém células musculares lisas.

O fibrolípido em relevo, ou placa aterosclerótica avançada, é o substrato no qual a complicação da placa se desenvolve, e portanto, é causa de aparecimento de sintomas clínicos.

Segundo DEUPREE (1973), em qualquer população geográfica específica, a média do número de placas se relaciona diretamente com a frequência de morte por doença cardíaca isquêmica. É importante salientar que a isquemia aparece quando a área de secção transversa da artéria é reduzida em 70% ou mais, diminuindo assim a oferta de oxigênio ao miocárdio, podendo iniciar o processo de lesão tecidual (MCGILL, 1977).

FATORES DE RISCO PARA A DOENÇA ARTERIAL CORONARIANA

O conceito de fatores de risco nasceu da teoria da multicausalidade das doenças, a qual, por sua vez, vem substituindo a da unicausalidade.

O clássico Estudo dos Sete Países (KEYS, 1970), realizado na década de 50 na Finlândia, Holanda, Itália, Grécia, Iugoslávia, Estados Unidos e Japão, foi o primeiro a mostrar diferenças importantes na incidência das doenças cardiovasculares, especialmente hipertensão arterial e cardiopatia isquêmica. Quando eram relacionadas com as dietas das populações, ficava evidente que o colesterol poderia ser um dos marcadores de doença arterial coronária. Outros estudos nesta mesma linha que tiveram grande repercussão foram os de NI-HON-SAN, (WORTH et al, 1975) e o Intersalt, realizado durante a década de 80 (INTERSALT, 1988). Estes estudos não apenas mostraram a relação entre as doenças cardiovasculares e alguns fatores, como estimularam a realização de projetos com objetivos de prevenção, entre os quais merece

destaque o de intervenção nos hábitos de vida de um grupo populacional da Korélia do Norte (Finlândia), em que se comprovou a possibilidade de reduzir a incidência e a taxa de mortalidade por doença arterial coronária, mediante modificação de algumas características na maneira de viver (PUSKA et al, 1981).

Sem sombra de dúvidas, o que teve a mais ampla divulgação foi o realizado na cidade de Framingham (EUA), a partir de 1948, pela observação sistemática de uma população inteira, buscando-se as relações entre as doenças que foram surgindo entre os habitantes daquela localidade e diferentes condições ali registradas. No final dos anos 50, com a publicação dos primeiros resultados que comprovaram a associação do nível de colesterol sérico, do hábito de fumar e da hipertensão arterial com a existência de cardiopatia isquêmica, firmou-se o conceito de fator de risco e inaugurou-se uma nova etapa nos conhecimentos sobre as doenças cardiovasculares (DAWBER, 1980).

Define-se como fator de risco uma característica ou elemento, endógeno ou exógeno, que se associa à maior probabilidade de desenvolvimento de uma enfermidade. Uma classificação muito difundida é a que separa os fatores de risco modificáveis dos não modificáveis. Contudo, o Colégio Americano de Cardiologia, em sua 27.^a Conferência de Bethesda, propôs outros critérios sobre os vários fatores relacionados com a cardiopatia isquêmica, distribuindo-os assim em quatro classes (Fuster et al., 1996): Classe I – Fatores em que as intervenções empregadas seguramente reduzem o risco de doença coronariana (lipoproteína de baixa densidade (LDL), dietas hiperlipídicas, hipertensão arterial, hipertensão ventricular esquerda, tabagismo e fibrinogênio sérico); Classe II – Fatores em que as intervenções provavelmente reduzem o risco (sedentarismo, diabetes, lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos, obesidade e pós-menopausa); Classe III – Fatores associados à doença aterosclerótica coronariana e que, se modificados, talvez reduzam suas conseqüências (fatores psicossociais, lipoproteína (a), homocisteína, estresse oxidativo e ingestão de bebidas alcoólicas); e, Classe IV – Fatores que se associam ao aumento do risco de doença aterosclerótica coronariana, porém sem possibilidade de modificação ou, se modificados, raramente produziram alterações na sua história natural (idade, sexo, estado socio econômico e

história familiar de doença arterial coronária).

Já ASSMANN et al, (1998), em um estudo prospectivo de oito anos de duração, conhecido como PROCAM, identificaram como sendo nove as variáveis de risco que, independentemente, contribuem para o desenvolvimento da DAC: idade, história pessoal de tabagismo, história pessoal de angina pectoris, história familiar de infarto agudo do miocárdio (IAM), hipertensão arterial sistólica, concentrações elevadas de LDL-colesterol, baixos níveis de HDL-colesterol, altas taxas de triglicérides e presença de diabetes mellitus.

De acordo com POLLOCK & WILMORE (1990), os fatores de risco para o desenvolvimento da DAC podem ser divididos em duas classes: os considerados primários e os secundários. Os primários são os seguintes: fumo, hipertensão arterial sistêmica, lípides sanguíneos (altas taxas de LDL, baixas taxas de HDL e altas taxas de triglicérides), e a inatividade física; os secundários se subdividem em: modificáveis, que seriam a obesidade, o diabetes mellitus e o estresse, e os não modificáveis, como hereditariedade, sexo e idade.

Mais recentemente, vem sendo apresentados como novos fatores de risco, que independentemente ou associados à idade, ao fumo e à resistência a insulina, sugerem maior risco de eventos coronarianos: a lipoproteína (a), a homocisteína e os fatores de coagulação sanguíneos (RIDKER et al., 1993; HEINRICH et al., 1994; WELCH & LOSCALZO, 1998).

O sedentarismo, situação de gasto energético inferior a 500 Kcal por semana, além do gasto energético basal, representa um importante fator de risco relativo em torno de 2,0 e uma prevalência de 58,8 %, segundo dados do Projeto PACE - Physican-Based Assesment and Counseling for Exercise (PROJECT PACE, 1992).

Desde a década de 50, com os trabalhos pioneiros de MORRIS et al. (1953), vários estudos epidemiológicos vêm relacionando a atividade física à uma menor incidência de infarto do miocárdio e morte súbita (BLAIR et al., 1996). Três estudos merecem destaque: (a) os de PAFFENBARGER et al. (1986), e PAFFENBARGER, (1988), que, a partir de 1966, passaram a acompanhar 16.936 ex-alunos de Harvard e demonstraram que uma maior atividade física neutralizava, em parte, o efeito de alguns fatores de risco, como o tabagismo, hipertensão arterial, história familiar de doença

coronariana aterosclerótica e obesidade, (b) o Multiple Risk Factor Intervention Trial, conhecido como "MRFIT" (LEON, 1983), no qual se demonstrou que até atividades de pequena intensidade, como jardinagem, resultam em significativa redução das manifestações da doença coronária, e (c) o trabalho em que se fez a análise de 43 experiências sobre o exercício físico (The Center for Disease Control - CDC), no qual ficou evidente um significativo decréscimo na incidência de doença coronária nos grupos de indivíduos mais ativos (PAFFENBARGER, 1988).

Não obstante, ficou demonstrado que um estilo de vida saudável, em grande parte devido à prática regular de exercícios físicos, pode ser decisivo na proteção contra a aterosclerose, de modo a influir, até mesmo, na mortalidade por todas as causas. Isto ocorreu, quer através de programas formais de condicionamento físico, quer informalmente, em atividades da vida diária (lifetime exercise), como caminhadas para o trabalho, subidas de escadas ao se dispensar elevadores, incluindo até dança de salão em encontros sociais (BLAIR, 1995).

Pacientes portadores de doença obstrutiva arterial periférica também apresentam grande melhora clínica com a prática de exercício físico, principalmente com atividades que atingem o limiar de isquemia e se mantêm acima deste limite. Neste caso, o paciente tem de suportar por algum tempo a dor que acompanha a claudicação intermitente (GARDNER, 1993).

Os mecanismos pelos quais a atividade física reduz a incidência de doenças cardiovasculares e confere outros efeitos favoráveis para a saúde ainda não estão plenamente esclarecidos, mas um simples e importante consenso já foi atingido: sedentarismo é prejudicial a saúde (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 1996).

FORMAS DE INTERVENÇÃO PARA O CONTROLE DA ATEROSCLEROSE

Os hábitos de vida de cada indivíduo são conhecidos por contribuírem para o desenvolvimento de muitas doenças crônicas. Assim sendo, no momento em que certos aspectos do comportamento são modificados, pode-se prevenir ou ao menos retardar o início da doença. Tanto a redução do risco, a prevenção ou o retardamento

da progressão da doença arterial coronariana podem ser conseguidos através da suspensão do tabagismo, modificação da dieta e prática de atividade física regular. Entretanto, conceitos de mudanças de comportamento relacionadas a saúde, devem ser usadas na presente abordagem para prevenção e tratamento da doença arterial coronariana. Mais informação é necessária considerando o resultado de intervenção dentro de populações específicas (McCANN et al., 1997).

É provável que o tratamento medicamentoso bem conduzido contribua sensivelmente para a diminuição do risco e para um controle benéfico da doença arterial coronariana, principalmente em pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio. Assim é o caso das drogas beta bloqueadoras e dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e da aspirina (WHITFORD & SOUTHERN, 1994).

Na I Conferência Nacional Sobre Eliminação da Doença Arterial Coronariana (The First National Conference on the Elimination of Coronary Artery Disease, 1991), patrocinados pela Cleveland Clinic, foram apresentados cinco estudos prospectivos baseados em cinecoronariografia quantitativa, além do exame clínico e dos dados laboratoriais com o objetivo de avaliar a repercussão da redução de colesterolemia sobre a obstrução coronária.

REGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

A regressão da aterosclerose em humanos é um conceito relativamente novo que ganhou aceitação apenas em anos recentes. O comportamento da placa permanece pouco compreendido, sabe-se que as placas progridem, estabilizam e regredem por várias razões, incluindo algumas que ainda são desconhecidas. Nenhum fator isolado parece ser capaz de regredir a doença arterial coronariana (DAC). A regressão parece ocorrer com maior frequência em indivíduos com níveis baixos de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e altos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) (SCHELL & MYERS, 1997).

Alguns estudos mostram que a normalização de níveis de lipoproteína anormalmente elevados retarda a progressão das lesões ateroscleróticas das artérias coronárias e femorais e até mesmo a regressão das placas pode ser

induzida em alguns pacientes. Estes efeitos da alteração lipídica estão associados à diminuição dos eventos clínicos (angina, infarto) e mortalidade pela doença coronária (SCHULER et al., 1992).

Outros estudos atribuem a mudança na morfologia da lesão aterosclerótica somente à redução do colesterol intracelular. Mas a utilização deste conceito de forma generalizada para humanos, é difícil de ser estabelecida fisiopatologicamente (ROTH & KOSTUK, 1980).

Os modelos animais sugerem que pode ocorrer a regressão das lesões após as reduções das concentrações plasmáticas lipídicas. O que se faz necessário, em humanos, é a redução da massa da placa, levando à melhora angiográfica. Dado que muitas estenoses de alto grau consistem amplamente de colágeno, isso não pode ser prontamente atingido. Modelos animais, nos quais as mudanças qualitativas nas substâncias constituintes das placas ateromatosas foram examinadas após a diminuição nos lípides, mostravam aumento concomitante na célula muscular lisa e colágeno, com diminuição de lípides (SMALL et al., 1984).

Embora as evidências experimentais em animais tenham mostrado que é possível a regressão da aterosclerose, (FRIEDMAN, 1963), a evidência de regressão da doença aterosclerótica na artéria coronária humana, não é definitiva (BLANKENHORN, 1977). Porém, segundo ROTH & KOSTUK (1980), a regressão da aterosclerose coronariana pode ocorrer em humanos, espontaneamente. O estudo apoiou-se na melhora Reabilitação do paciente e em demonstrações invasivas e não invasivas. Os autores descartaram a possibilidade de espasmo arterial coronariano, com vários fatores colocando-se contra essa intercorrência. Já a possibilidade de destruição de um trombo superposto na lesão aterosclerótica, entretanto, não pode ser excluída. Outra característica deste caso foi o desaparecimento do fluxo colateral, quando a necessidade de tal fluxo era corrigida.

Um dos primeiros estudos de regressão em humanos foi uma experiência sem controle realizada por BARNDT (apud SCHELL & MYERS, 1997). 25 pacientes com hiperlipoproteinemia foram submetidos a tratamento com terapia de dieta e clofibrate. Foram realizados angiogramas inicialmente e após 13 meses. Após a terapia, 13

pacientes apresentaram progressão da lesão, 3 não apresentaram mudanças e 9 obtiveram regressão. O grupo que obteve regressão apresentou uma diminuição significativa nos níveis de colesterol sérico, triglicerídeos e pressão arterial sangüínea quando comparados aos valores iniciais. O grupo que apresentou progressão não mostrou qualquer mudança significativa nos fatores de risco.

Se a estratégia preconizada por CASTELLI apud AZEVEDO (1992) for seguida; para promover a regressão da placa ateromatosa, deve-se manter os níveis de colesterol total (CT) abaixo de 150 mg %, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) abaixo de 90 mg %, relação CT/lipoproteínas de alta densidade (HDL) abaixo do índice 3,5 e triglicerídeos abaixo de 100 mg %, mesmo os já revascularizados; evitando assim a ocorrência de uma nova obstrução, algo consideravelmente comum de ocorrer.

ORNISH (1990) e HAMBRECHT (1993), mostraram, através de seus estudos, que é possível ocorrer a regressão da oclusão coronária; trazendo com isso uma nova dimensão de tratamento aos pacientes que sofrem de doença arterial coronariana, angina ou infarto agudo do miocárdio; incluindo tanto os que apresentam aterosclerose incipiente, como também os que já foram submetidos à revascularização. Uma vez que essa regressão poderá significar um maior fluxo coronário e uma melhora ou até desaparecimento da isquemia.

No estudo do NHLBI (*National Heart Lung and Blood Institute*), avaliou-se os efeitos da colestiramina na aterosclerose coronária, em protocolo duplo-cego, envolvendo 143 pacientes, dos quais 80% eram homens, com níveis elevados de LDL-colesterol e DAC, documentada por angiografia. Após 5 anos de tratamento, repetiu-se o cateterismo em 116 indivíduos. As reduções dos níveis plasmáticos de CT e LDL-colesterol e o aumento do HDL-colesterol foram, respectivamente, de 26%, 17% e 8% no grupo tratado (colestiramina e dieta pobre em colesterol) e 5%, 1% e 2% no grupo controle (placebo e dieta pobre em colesterol); nesse período, houve diminuição significativa da progressão da doença nos pacientes tratados, sendo os resultados mais evidentes nas lesões superiores a 50%. Não se conseguiu mostrar regressão significativa da aterosclerose, mas sim estabilização das lesões relacionadas ao aumento da relação HDL-colesterol/CT ou HDL-colesterol/LDL-colesterol. Não houve diferença

significativa entre os dois grupos na ocorrência de morte ou infarto do miocárdio não fatal, embora o grupo tratado tenha apresentado menor incidência de eventos coronários (BRENSIKE apud PROTÁSIO et al., 1995; SCHELL & MYERS, 1997).

No estudo CLAS-I (*Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study*), (BLANKERNHORN apud PROTÁSIO et al. 1995; SCHELL & MYERS, 1997), selecionaram 188 indivíduos masculinos, hipercolesterolêmicos e submetidos à cirurgia prévia de revascularização miocárdica; esses pacientes foram sorteados para um grupo de controle (placebo e dieta) e um grupo intensivamente tratado, através da administração de niacina e colestipol. Após 2 anos, 162 pacientes foram submetidos a novo cateterismo cardíaco. No grupo tratado, em relação ao grupo controle, houve redução dos níveis plasmáticos de CT e LDL-colesterol e aumento de HDL-colesterol, respectivamente, de 26%, 43% e 37%, ao lado da redução dos níveis de triglicerídeos (TG) em 22%. Esse tratamento resultou em redução significativa na progressão das lesões e diminuição no aparecimento de novas lesões; houve também significativa redução no aparecimento de lesões nos enxertos e no número de indivíduos com novas lesões nas anastomoses. Mais ainda, houve regressão nas lesões ateroscleróticas nos indivíduos tratados, quando analisada a circulação coronária de um modo global. Após 4 anos, repetiu-se a angiografia em 103 pacientes e os resultados se mantiveram (CLAS-II). Assim como no estudo NHLBI, a incidência de eventos coronários não diferiu significativamente nos dois grupos.

O estudo POSCH (*Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias*) foi o primeiro a documentar uma redução significativa de eventos clínicos associada à regressão da aterosclerose, pelo tratamento agressivo dos distúrbios lipídicos. BUCHWALD apud PROTÁSIO et al., (1995); SCHELL & MYERS (1997), selecionaram 868 indivíduos, sendo 91% homens, com aumentos de CT e LDL-colesterol, todos com infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio. Os pacientes foram sorteados para um grupo controle (dieta) e outro tratado com cirurgia de derivação ileal parcial. O acompanhamento foi de 9,7 anos, com repetição do estudo angiográfico em 3,5, 7 e 10 anos. O resultado geral mostrou, no grupo tratado em relação ao grupo controle, reduções nos níveis plasmáticos de CT e LDL-colesterol, res-

pectivamente, de 23% e 38% e um modesto aumento de HDL-colesterol (4,3%). A angiografia mostrou maior estabilização da DAC, no grupo tratado, mas houve apenas tendência para a regressão. As mortalidades total e cardíaca foram semelhantes nos dois grupos, mas os eventos clínicos fatais e não fatais foram significativamente reduzidos pelo tratamento. Apesar da agressividade da intervenção, ela foi segura para a maioria dos pacientes (houve necessidade da reversão da cirurgia em apenas 23 deles), podendo se constituir em opção terapêutica para os pacientes mais graves.

No estudo FATS (*Familial Atherosclerosis Treatment Study*), realizado por BROWN et al. (1990), envolvendo 146 pacientes masculinos, com níveis séricos de apolipoproteína B superior ou igual a 125 mg/dl, DAC documentada e história familiar de doença cardiovascular. Esse foi o primeiro estudo a utilizar a angiografia quantitativa na avaliação das lesões coronárias. O estudo foi duplo-cego e foram utilizados três tipos de tratamento: lovastatina e colestipol (L+C), niacina e colestipol (N+C) e placebo. Após 2 anos e meio, o estudo angiográfico foi repetido em 120 indivíduos. Obtiveram-se diminuições significativas dos níveis sanguíneos de LDL-colesterol nos pacientes tratados (46% no grupo L+C e 32% no grupo N+C), e aumento significativo (43%) dos níveis de HDL-colesterol no grupo N+C, enquanto nos controles essas variações foram insignificantes. Essas modificações nos lipídios plasmáticos associaram-se a uma redução significativa (73%) de eventos coronários fatais e não-fatais nos grupos tratados em relação ao grupo controle. Em relação à extensão da DAC, os grupos tratados apresentaram números significativamente maiores de pacientes com estabilização e regressão das lesões; a regressão associou-se à redução dos níveis da apolipoproteína B.

O experimento SCOR (*Specialized Center of Research*), da Universidade da Califórnia - São Francisco, trata-se do primeiro relato de regressão da aterosclerose nas mulheres. Nesse trabalho, realizado por KANE et al. (1990), selecionaram-se 97 pacientes, homens e mulheres, 92% assintomáticos, com hipercolesterolemia familiar heterozigótica e DAC documentada por angiografia. Os pacientes foram sorteados para um grupo controle que recebeu dieta associada a pequena dose de colestipol e, um grupo tratado com lovastatina (L) + colestipol ©, niacina (N) +

colestipol ©, lovastatina (L) + niacina (N) ou uma associação das 3 drogas, (L+C, N+C, L+N, L+N+C). Após 2 anos 31 homens e 41 mulheres foram submetidos a nova cinecoronariografia. O grupo tratado apresentou reduções nos níveis séricos de LDL-colesterol e TG e aumento de HDL-colesterol, respectivamente, de 38%, 18,9% e 28%; os indivíduos que tomaram doses mais altas de niacina mostraram aumento de 41% no HDL-colesterol plasmático e redução de 31% nos níveis de TG. Nos controles, estas alterações foram pouco importantes. Uma análise global mostrou regressão significativa nas lesões coronárias no grupo tratado (-1,53%) quando comparado ao grupo controle, que apresentou, em média, progressão das lesões (+0,8%); o método utilizado foi angiografia quantitativa. A análise separada dos homens e mulheres mostrou que as alterações nas estenoses coronárias no sentido regressão somente atingiram proporções significativas no sexo feminino.

O estudo STARS (*St. Thomas Atherosclerosis Regression Study*), foi um experimento angiográfico, cego e aleatório com 90 pacientes, o qual corrobora com os estudos anteriores, mostrando regressão das lesões coronárias e diminuição significativa de eventos cardíacos em homens submetidos à dieta hipocolesterolêmica e tratamento com colestiramina. Os pacientes tratados apresentaram reduções significativas nos níveis séricos de LDL-colesterol e na relação LDL-colesterol/HDL-colesterol (WATTS apud PROTÁSIO et al., 1995; SCHELL & MYERS, 1997).

O experimento CCAIT (*Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial*) foi um estudo angiográfico controlado duplamente cego e aleatório com 331 pacientes, 81% do sexo masculino, com DAC e hiperlipidemia, com o objetivo de mostrar os efeitos da lovastatina vs placebo. Após 2 anos, o tratamento pela lovastatina resultou em diminuição significativa dos níveis séricos de CT (21%) e LDL-colesterol (29%) e aumento significativo dos níveis de HDL-colesterol (7,3%). Isto se associou a retardo da progressão das lesões coronárias e inibição do aparecimento de novas lesões (WATERS apud PROTÁSIO et al, 1995; SCHELL & MYERS, 1997).

O MAAS (*The Multicenter Anti - Atheroma Study*) consistiu em um estudo controlado, duplo-cego e aleatório com 381 pacientes que apresentavam DAC submetidos a intervenção dietética e tratamento com simvastatina (20mg/d) ou

placebo. As medições de lipídeos séricos e angiografia coronariana foram realizadas no início do tratamento e após 4 anos. A progressão ocorreu em 41 (23%) dos pacientes tratados com sinvastatina comparado com 54 (32,3%) dos pacientes tratados com placebo, e a regressão ocorreu em 33 dos pacientes sinvastatina (18,3%) comparados com 20 (12%) dos pacientes placebo. Novas lesões foram desenvolvidas em 48 (3,7%) dos pacientes placebo e 28 (2%) dos que utilizaram sinvastatina (SCHELL & MYERS, 1997).

Outro estudo angiográfico, duplo-cego e controlado, o REGRESS (*The Regression Growth Evaluation Statin Study*), teve como objetivo determinar os efeitos da pravastatina na progressão e regressão da aterosclerose coronária. 778 pacientes do sexo masculino, com no mínimo uma artéria coronariana principal obstruída em mais de 50% e níveis de colesterol sérico entre 155 e 310 mg/dl, realizaram um angiograma inicial e após 2 anos. Os pacientes aleatoriamente escolhidos para participarem do grupo tratamento (40mg de pravastatina diariamente) ou grupo controle (placebo). Após 2 anos, os níveis de lipídeos no grupo controle permaneceram inalterados; no grupo tratamento os níveis de CT diminuíram em 20%, LDL-colesterol em 29% e os níveis de HDL-colesterol aumentaram em 10%. Os resultados angiográficos mostraram que ambos os grupos apresentaram progressão; entretanto, no grupo de tratamento o diâmetro de obstrução mínimo diminuiu 0,03mm contra 0,09mm do grupo placebo (De GROOT apud SCHELL & MYERS, 1997).

Em um estudo realizado por SCHULER et al. (1992), durante 12 meses com 113 pacientes, foi solicitado que seguissem uma dieta baseada nas recomendações da "American Heart Association" fase III. De acordo com os protocolos de dieta de 24 horas, os pacientes do grupo experimental realizaram mudanças consideráveis em seu programa alimentar: a energia total consumida diminuiu cerca de 27%, o consumo total de gorduras 53% e o consumo de colesterol 62%. O consumo de carboidratos continuou sem mudanças, aumentando sua contribuição para a absorção total de energia de 38 para 49%. Apesar de nenhum medicamento para diminuição de lipídeos ter sido prescrito, durante o período inicial de supervisão rigorosa na área metabólica, estas mudanças refletiram em uma diminuição nos níveis de lipoproteínas séricas. Porém, os re-

sultados alcançados através de terapias medicamentosas poderiam ser consideravelmente maiores.

Segundo NIEBAUER et al. (1996), em pacientes com DAC tem sido mostrado que uma dieta pobre em gorduras ou terapia de redução de lipídeos, ou ambas, podem levar a um retardamento global da progressão da doença apesar de terem excelente submissão e níveis de lipoproteínas melhorados. Isto demonstra claramente a necessidade de melhores marcadores clínicos como guias para decisões terapêuticas na prevenção e tratamento da doença arterial coronária. As apolipoproteínas têm sido cogitadas como sensíveis indicadores do progresso da doença, mas somente poucos prováveis estudos comparam tanto os níveis de lipoproteínas como os de apolipoproteínas com mudanças angiográficas. Esse mesmo autor realizou um estudo onde foram analisados os níveis de lipoproteínas e apolipoproteínas em uma população - estudo randomizada, na qual uma dieta pobre em gorduras (constituída de 15% de proteína, 65% de carboidrato, gordura energética <20%, colesterol <200mg e razão entre ácidos graxos poliinsaturados /saturados > 1), associado a prática de exercícios demonstrou reduzir o progresso da doença. Após um ano de intervenção, houve um aumento significativo da apolipoproteína A-I e um decréscimo na apolipoproteína B, que correlacionam significativamente com as mudanças na redução relativa do calibre na estenose coronária. A identificação dos dados por análise multivariada identificou o nível absoluto de LDL depois de um ano de estudo e a mudança no colesterol total/HDL como sendo os melhores indicadores dessas alterações. A apolipoproteína B é a principal proteína que compõe o LDL e também age como ligante para o receptor de LDL, mediando a absorção e a degradação deste. Níveis altos de apolipoproteína B estão associados com uma alta incidência de doença arterial coronária. Consequentemente, uma terapia de intensa redução de lipídeos em indivíduos com altos níveis dessa substância e doença arterial coronária, tem mostrado aumentar a frequência de regressão das lesões coronárias e reduzir a incidência de eventos cardiovasculares. Observou-se uma significativa correlação entre apolipoproteína B e alterações na redução relativa do calibre, ainda que numa análise multivariada, isto conduziu ao colesterol total/HDL e níveis absolutos de LDL. Ou seja, apesar

de a razão entre colesterol total/HDL e LDL possuem limitações quando usados como guias para decisões terapêuticas, ainda parecem ser melhores marcadores que as apolipoproteínas, para efetividade do tratamento da DAC.

O nível de Cálcio nas artérias coronarianas também tem sido considerado um fator aterogênico. GOEL apud SCHELL & MYERS (1997) realizaram um estudo utilizando tomografia computadorizada, em 597 pacientes e relacionaram o alto nível de Cálcio coronário a um aumento de quatro vezes na mortalidade dos pacientes em relação aos sem níveis detectáveis de Cálcio. WATERS apud SCHELL & MYERS (1997) mostraram, em seus estudos com 335 pacientes que apresentavam estenose em no mínimo quatro artérias coronarianas, que a nicardipina, um bloqueador dos canais de Cálcio, pode diminuir a progressão de pequenas lesões. O estudo INTACT (The Internacional Nifedipine Trial on Antiatherosclerotic Therapy) fez observações similares. 348 pacientes com DAC foram submetidos a uma angiografia antes e após 3 anos. Os pacientes receberam 80 mg de nifedipina (grupo tratamento) ou placebo diariamente. Não houve diferenças significantes na severidade da lesão, progressão ou regressão. Entretanto, novas lesões foram significativamente diminuídas no grupo tratamento, apresentando 0,59 novas lesões por paciente contra 0,83 no grupo placebo (uma redução de 28% com o uso de nifedipina comparado com placebo) (LICHTLEN apud SCHELL & MYERS, 1997).

EXERCÍCIO FÍSICO E REGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

Tem-se estudado largamente que os componentes do estilo de vida de uma pessoa podem possuir grande influência no desenvolvimento da aterosclerose coronária. Porém, talvez o componente menos explorado destes fatores tenha sido o exercício físico (MARY & MALLOY, 1993).

ECKSTEIN (1957), mostrou os efeitos potenciais do exercício na circulação colateral coronária através de seu estudo com aproximadamente 100 cães os quais tiveram a circunferência da artéria cirurgicamente reduzida. Os cães que mostraram mudanças eletrocardiográficas devido ao estreitamento da artéria, foram divididos em um grupo de tratamento (realizava exer-

cícios durante 1 hora, 5 vezes por semana numa esteira) e um grupo controle (sem exercício). Após aproximadamente 8 semanas, a taxa de fluxo através da constrição da artéria foi medido. Os dados mostraram que a constrição cirúrgica causou um maior fluxo colateral; e o grupo de tratamento obteve maior fluxo colateral comparado ao grupo controle. Esta foi a primeira evidência concreta que mostrou que os exercícios podem melhorar o fluxo coronário.

Um estudo realizado por FERGURSON et al. (1974), durante 13 meses de treinamento físico, com 14 pacientes na faixa etária de 51 anos, os quais apresentavam 50% ou mais de obstrução em 1, 2 ou 3 vasos, mostrou que uma melhora na aptidão física em pacientes com doença coronária tem sido atribuída a uma melhora no suprimento de oxigênio para o miocárdio, assim como o aumento da circulação colateral, ou redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio por fatores extra cardíacos, ou ambos. Evidências provenientes desse estudo sugestionam que o aumento da aptidão física em pacientes com doença arterial coronária os quais participaram de um programa de exercício físico não é considerado secundário para melhorar o suprimento de oxigênio pelo miocárdio causado pelo desenvolvimento de circulação colateral. O aumento da capacidade física, os dados clínicos e a melhora na qualidade de vida, além de uma possível regressão da doença, significam as principais razões para que a prática de exercícios físicos possa ser recomendada como uma forma de tratamento e reabilitação eficaz.

Em termos de estilo de vida, a dieta é geralmente considerada a mais importante determinante do plasma lipídico. Entretanto, o exercício físico tem demonstrado reduzir o colesterol total, aumentar o HDL, diminuindo assim a relação CT/HDL, além de reduzir LDL e triglicérides. Desse modo, as mudanças nas variáveis metabólicas e índice de massa corporal, registrados em estudos numa intervenção multifatorial de riscos são, em parte, induzidos por exercício (NIEBAUER, 1996).

Evidências epidemiológicas, clínicas e biológicas como as de DUFAX et al. (1982), apesar de difícil ou mesmo impossível demonstração científica, conduzem à idéia de que o exercício físico aeróbio regular previne contra a doença arterial coronariana. Isso se dá principalmente pelas modificações na LDL-colesterol, e HDL-colesterol

em direções opostas, com redução de LDL-colesterol, e grande aumento nas HDL-colesterol como é comumente observado em atletas de resistência aeróbia. Isso explica os resultados conflitantes a respeito do CT e exercício físico. Mesmo que não haja significativa redução dos níveis de CT, o perfil lipoproteico torna-se mais favorável, no sentido de diminuir o risco da doença arterial coronariana, devido as mudanças em suas porcentagens (TRAN & WELTMAN, 1985).

O exercício físico produz aumento das frações HDL-colesterol/LDL-colesterol, HDL2/HDL3, da lipase protéica e da acetil lecitina colesterol transferase, além da redução da lipase hormônio sensível hepática. O treinamento físico em nível adequado de intensidade produziu aumento da sensibilidade à insulina, com decréscimo da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) - rica em triglicerídeos, decréscimo do CT e elevação da fração HDL-colesterol/CT, em pacientes submetidos a 9 semanas de exercício físico aeróbio (LAPMAN et al., 1985).

Outros estudos também sugerem que o exercício causa modestas reduções nas taxas totais de colesterol e VLDL-colesterol, reduções relativamente pequenas nas taxas de LDL-colesterol, mas grande aumento nos níveis de HDL-colesterol. Além disso, observou-se que as concentrações plasmáticas de triglicerídeos reduziram significativamente, juntamente com a razão CT/HDL-colesterol (WOOD & HASKELL, 1979).

WILLIAMS et al. (1982), demonstrou que correr aproximadamente 10 milhas por semana pode representar um limiar mínimo necessário, a partir do qual, poderiam ser esperadas alterações nos níveis de HDL-colesterol.

Em um estudo conduzido por KRAMSCH et al. (1981), onde a aterosclerose foi induzida em primatas por meio de uma dieta aterogênica, procurou-se observar os efeitos do exercício regular de endurance sobre a estenose arterial subsequente e a formação da placa. As diferenças encontradas foram bastante acentuadas entre os grupos submetidos ao exercício e o grupo controle sedentário. O primeiro grupo apresentou taxas significativamente mais elevadas de HDL-colesterol e níveis muito mais baixos de triglicerídeos, LDL-colesterol e VLDL-triglicerídeos. Os exercícios foram paralelos a uma redução substancial do ateroma como um todo, no tamanho das lesões e no acúmulo de colágeno.

Concluíram ainda que os exercícios em intensidades moderadas seriam capazes de retardar o desenvolvimento da doença arterial coronariana.

Na tentativa de se conseguir melhora na perfusão miocárdica e regressão da aterosclerose coronariana, SCHULER et al. (1992) submetem 18 pacientes portadores de aterosclerose coronariana a um rigoroso programa de exercício físico regular e dieta, com uma ingesta diária de colesterol < 200mg e uma razão > 1 para ácidos graxos polinsaturados/saturados. Após um ano de experimento foi constatado importante regressão das lesões ateroscleróticas em 7 pacientes (39%). As lesões ateroscleróticas coronarianas podem ocasionalmente regredir espontaneamente. Essa concepção se expandiu após este estudo de intervenção, mostrando regressão da placa com a combinação de fatores como: redução de lípides séricos e exercício físico.

Em um estudo com mais de 10 mil ex-alunos da Universidade de Harvard, PAFFENBERGER et al. (1986), verificou 23% menos de morte entre homens que praticavam atividade física moderadamente vigorosa, que aqueles que não aderiram a um programa de exercícios. Os homens mais ativos, que dispendiam aproximadamente 3.500 kcal por semana, tinham metade de risco de morte daqueles que dispendiam menos de 500 kcal por semana. Um dos mais notáveis achados do estudo com os ex-alunos da Harvard foi que os benefícios do exercício na prevenção da mortalidade por doença arterial coronária, também apareceram em homens anteriormente sedentários que não praticavam atividade física significativa até a meia idade. Ao contrário, homens ativos anteriormente que tornarem-se sedentários, acarretaram um aumento significativo no risco de mortalidade. Isto está de acordo com observações anteriores em atletas universitários, indicando que aqueles que não continuaram a praticar exercícios regularmente, sustentavam uma taxa de mortalidade maior de doença coronária que seus colegas de time que continuaram a se exercitar.

Uma meta-análise de TRAN & WELTMAN (1985), revisando artigos do ano de 1955 até o ano de 1983, estudou os efeitos do exercício crônico nos lípides séricos. Este trabalho mostrou uma relação consistente entre exercício, redução no peso corporal e modificação nos níveis de lipoproteínas e lípides. Os autores observaram ainda que houve uma redução no peso corporal,

nos níveis de CT e LDL-colesterol, além das taxas de HDL-colesterol terem elevado consideravelmente, com o tempo de exercício mais longo.

Outros importantes artigos que mostram os efeitos do exercício físico crônico sobre as lesões ateroscleróticas coronarianas e seu impacto sobre o desenvolvimento da doença foram também relacionados. Em 1992, SCHULER et al., através de um estudo durante 12 meses com 113 pacientes, compreendido pela prática intensiva de exercícios físicos em sessões de treinamento em grupo (mínimo 2 h/ semana), além de 20 minutos de prática diária de exercícios em casa, observou um aumento da capacidade física, do consumo miocárdico de oxigênio e redução da isquemia cardíaca induzida pelo stress em praticamente todos os pacientes que participaram do grupo experimento. Como o aumento da perfusão miocárdica não foi limitada aos pacientes com regressão das lesões coronárias, outros mecanismos, como circulação colateral e aumento do fluxo sanguíneo podem estar atuando. No que diz respeito às alterações psicológicas, dois aspectos são notáveis: os pacientes adquiriram um alto grau de independência no controle do seu bem-estar físico e tenderam a ser menos depressivos. Este estudo também salienta o fato de que a prática de exercícios físicos intensa está associada a um aumento do risco de parada cardíaca, em especial nos pacientes que excedem as recomendações de tratamento não apenas durante as sessões supervisionadas de treinamento em grupo, mas também quando praticam exercícios independentemente. A utilização de um monitor de frequência cardíaca pode contribuir para o aumento da segurança dos pacientes, além do aconselhamento freqüente das regras e riscos da atividade física representarão um importante complemento para esta forma de reabilitação. Outro aspecto a ser relevado, é o fato de que as observações realizadas no grupo controle desse estudo, sugerem que a prática de reabilitação do tratamento convencional é grandemente insatisfatória na modificação de certos fatores de risco ou em afetar o curso inflexível da doença coronária.

NIEBAUER et al. (1996), através de seus estudos onde pacientes eram orientados a exercitarem-se diariamente em casa, numa bicicleta ergométrica por no mínimo 30 minutos, próximo da sua zona-alvo, determinada como 75% da frequência cardíaca máxima limitada pelos sin-

tomas, além de participarem de sessões de treinamento de 60 minutos pelo menos duas vezes por semana. Foi observado um significativo retardo no progresso da doença após 1 ano de experimento.

O estudo SCRIP (*The Stanford Coronary Risk Intervention Project*), conduzido por HASKEL et al. (1994), consistiu em um experimento de intervenção de fatores de risco múltiplos envolvendo 300 pacientes com DAC documentada. Os pacientes do grupo tratamento consumiram uma dieta pobre em gorduras e colesterol, realizaram exercícios, ingeriram drogas para redução de lipídeos (colestipol, niacina, lovastatina e probucol) e participaram de programas para perda de peso e suspensão do fumo. Uma angiografia foi realizada inicialmente e após 4 anos. O grupo tratamento obteve mudanças significativas nos níveis de LDL-colesterol (-22%), apolipoproteína B (-22%), HDL-colesterol (+12%), CT (-40%), consumo de gordura na dieta (-24%) e consumo máximo de Oxigênio (+20%). O grupo controle apresentou pequenas e insignificantes mudanças nos níveis de lipídeos sanguíneos. Em ambos os grupos ocorreu progressão da doença, todavia a taxa de estreitamento/oclusão coronário foi 47% menor no grupo tratamento.

Em Heidelberg, Alemanha, 36 pacientes que possuíam DAC com sintomas estáveis foram estudados durante 1 ano, com o objetivo de avaliar os efeitos de uma dieta pobre em gorduras e prática de exercícios físicos na progressão aterosclerótica. 18 pacientes exercitaram-se por mais de 3 horas semanais e seguiram uma dieta pobre em gorduras e colesterol (grupo de tratamento) e o restante pertenceu ao grupo controle. Após um ano, repetiu-se a angiografia e observou-se progressão em 28 % dos pacientes do grupo tratamento (GT) e em 33% dos pacientes do grupo controle (GC). Nenhuma mudança foi encontrada em 33% do GT e 61% do GC. A regressão ocorreu em 39% dos pacientes do GT e somente em 6% do GC (SCHELL & MYERS, 1997). Num estudo subsequente ao de Heidelberg, Hambrecht et al (1993), estudaram 62 pacientes com DAC, escolhidos aleatoriamente tanto para o grupo de intervenção (submetidos a um programa de atividade física em tempo de lazer, n=29) ou para um grupo controle (n=33). A repetição da angiografia quantitativa foi realizada após 1 ano. Observou-se que cerca de 1.400 Kcal/semana dispendidas em atividade física (AF) de

lazer foram necessárias para haver aumento no consumo máximo de oxigênio. A interrupção da progressão aterosclerótica ocorreu numa média de 1.533 ± 122 Kcal/semana e a regressão foi observada à partir de cerca de 2.200 Kcal/semana (totalizando aproximadamente 5 a 6 horas semanais de exercícios físicos regulares). Em nenhum exemplo a regressão ocorreu quando os níveis de AF das horas de lazer foram inferiores a 1.600 Kcal/semana. Ou seja, a progressão da lesão nas coronárias foi inversamente correlacionada com a quantidade de AF praticada pelo paciente. É importante ressaltar ainda as mudanças nas variáveis metabólicas no grupo de intervenção: redução do índice de massa corporal em 5%, redução do CT em 10%, redução das LDL-colesterol em 8%, redução dos em triglicerídeos em 21% e aumento do HDL-colesterol em 2%. A significativa redução nas LDL-colesterol mostra-se importante já que uma queda de 1% nestas frações implica na diminuição da incidência da doença arterial coronariana em 2%.

Outro estudo realizado por NIEBAUER et al. (1997), teve como objetivo avaliar os efeitos (a longo prazo) do exercício físico e de uma dieta pobre em gorduras na progressão da doença arterial coronária. Após 6 anos de estudos, 80% dos pacientes iniciais puderam ser reavaliados. A energia consumida durante os exercícios foi avaliada em subgrupos; pacientes que apresentaram regressão da estenose coronária, dispenderam uma média de 1.784 kcal por semana (aproximadamente 4 horas de exercício aeróbio moderado por semana). Análises de regressão identificaram somente a capacidade física de trabalho como um fator de contribuição independente para ocorrerem mudanças na angiografia.

Os pacientes foram estimulados a participarem de sessões de exercício físico supervisionado, além da orientação para aumentarem a prática de exercícios físicos no seu dia-a-dia, incluindo exercícios rotineiros, como subir escadas, cuidar do jardim, passear, entre outros. Durante o primeiro ano do estudo, uma média de 1.500 kcal/semana foi dispendida pelos pacientes em que a estenose angiográfica não progrediu mais tarde e 2.200 kcal/semana pelos pacientes que apresentaram regressão. Durante os cinco anos seguintes, valores inferiores de energia dispendida pareceram apresentar os mesmos efeitos. Após seis anos de estudos, os pacientes com progres-

são ou sem mudanças, dispenderam uma média de 1.250 kcal/semana, porém os pacientes que apresentaram regressão dispenderam cerca de 1.800 kcal/semana (aproximadamente 4 horas de exercício físico aeróbio moderado por semana).

Isto sugere que, apesar de grandes quantidades de exercício físico serem necessárias para impedir a progressão ou até mesmo ocorrer a regressão durante um curto período de tempo (ex. 1 ano); menores quantidades de exercício podem ser suficientes se realizados regularmente durante um longo período de tempo. Ou seja, o exercício físico regular ao longo prazo contribui independentemente para que ocorram mudanças benéficas no perfil dos fatores de risco, assim como no retardo da progressão das lesões coronárias. Por esses motivos, pacientes com doença coronária devem ser motivados a incluírem exercícios físicos em sua rotina diária.

Outro estudo, o *Lifestyle Heart Trial*, realizado por ORNISH et al. (1990) também sugeriu que mudanças no estilo de vida podem alterar a evolução da DAC, mesmo sem a utilização de medicamentos ou realização de cirurgias. Neste estudo angiográfico, prospectivo, controlado e aleatório, demonstrou-se regressão das lesões coronárias e melhoria na qualidade de vida em um grupo de pacientes com DAC, após 1 ano de mudanças intensivas nos hábitos de vida; ou seja, adoção de uma dieta vegetariana, eliminação do tabagismo, prática regular de exercícios físicos moderados e apoio psicológico no controle do estresse cotidiano (grupo experimental). Devido a essas descobertas, prolongou-se o estudo por um adicional de 4 anos com o objetivo de determinar a possibilidade dos pacientes sustentarem mudanças intensivas na dieta e estilo de vida por um período mais longo e os efeitos dessas mudanças nos fatores de risco; aterosclerose coronária, perfusão do miocárdio e eventos cardíacos após os 4 anos adicionais. Observou-se que, em média, houve maior regressão do diâmetro da estenose após 5 anos do que após 1 ano no grupo de pacientes experimentais. Em contrapartida, os pacientes do grupo controle (de cuidados habituais), apresentaram maior progressão no diâmetro da estenose após 5 anos do que após 1 ano; apesar de mais da metade dos pacientes desse grupo terem utilizado medicação para redução de lipídeos durante o estudo. Além disso, encontrou-se mais do que o dobro de eventos cardíacos em pacien-

tes do grupo controle se comparados ao grupo experimental, mostrando que mesmo pequenas mudanças no diâmetro da estenose são frequentemente acompanhadas de reduções notáveis de eventos cardíacos. Estas descobertas comprovam a praticabilidade de mudanças intensivas no estilo de vida em retardar, parar ou reverter a progressão da DAC por períodos prolongados (ORNISH et al., 1999).

CONCLUSÃO

Sabe-se que não há comprovação, por estudos experimentais com humanos, da influência da atividade física de forma isolada sobre a doença arterial coronariana; de que maneira ela modifica o estado condicional da artéria e se ocorre

diminuição significativa no grau de estenose com aumento substancial na luz das artérias coronárias.

Todavia, independente da regressão da placa ateromatosa coronariana ocorrer pelo aumento da luz ou se der por outro fenômeno, os estudos demonstraram que quando ocorre um considerável dispêndio energético semanal através da prática regular de exercícios físicos (associados ou não a outras recomendações higiênico-dietéticas), há uma possibilidade clara e evidente de melhora na sintomatologia, quadro clínico e conseqüentemente na qualidade de vida dos pacientes portadores de doença arterial coronariana; trazendo assim uma nova dimensão acerca do tratamento da doença e revolucionando a visão perante a prática de exercícios físicos; agora também como promotora de saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ASSMANN, G.; CULLEN, P. & SCULTE, H. THE MUSTER HEART STUDY (PROCAM) – RESULTS OF FOLLOW-UP AT 8 YEARS. **European Heart Journal**, v.19, p.2-11. Supplement A, 1998.
- AZEVEDO, A. C. Eliminação da doença coronária. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.58, p.427-29. Editorial, 1992.
- BLAIR, S.N. Exercise prescription for health. **Quest**, v.47, p.338-353, 1995.
- BLAIR, S. N. et al. (1996). Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all – cause mortality in men and women. **Journal of American Medical Association**, v.276, p.205-210, 1996.
- BLANKENHORN, D. **Studies of regression / progression of atherosclerosis in man. In advances in experimental medicine and biology.** Edited by Manning G. W., Haust MD. New York, Plenum press. p.453-58, 1977.
- BROWN, M. S. & GOLDSTEIN, J. L. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. **Scientific American**. v.251, p.58-66, 1984.
- BROWN, G.; ALBERS, J.J.; FISHER, L.D.; SCHAEFER, S.M.; LIN,.; KAPLAN, C. .; ZHAO, X. .; BISSON, B.D.; FITZPATRICK, V.F. .; DODGE, H.T. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. **The New England Journal Medicine**. v.323, p.1289-98, 1990.
- BROWN B. G., ZHAO X., SACCO D. E., ALBERS J. J. Ateriographic view of treatment to achieve regression of coronary atherosclerosis and to prevent plaque disruption and clinical cardiovascular events. **Br Heart J**. 69 Supplement: p.548-53, 1993.
- CARVALHO, Tales de. Doenças Crônico Degenerativas no Brasil In: Brasil, Ministério da Saúde-Coordenação de Doenças Crônico-Degenerativas. **Orientações básicas sobre Atividade Física e Saúde para profissionais das áreas de Educação e Saúde**. Brasília, Ministério da Saúde e da Educação. p.15-22, 1995.
- DAVIES M. J & WOOLF N. Atherosclerosis: What is it and why does it occur? **British Heart Journal**. v.69, p.S3-S11. Supplement, 1993.

- DAWBER, T.R. **The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease.** Harvard University Press, 1980.
- DEUPREE R., FIELDS R., MCMAHON C., STRONG J. Atherosclerotic lesions and coronary heart disease. Key relationships in necropsied cases. **Lab Invest.** v.28, p.252-62, 1973.
- DUFAX B., ASMA G. & HOLLMANN W. Plasma lipoprotein and physical activity. A Review. **Internacional Journal of Sports Medicine.** v.3, p.123-36, 1982.
- DUNCAN, B.B. et al. Altos coeficientes de mortalidade em populações adultas brasileiras- uma comparação internacional. **Revista da Associação Médica Brasileira.** v.38, n.3, p. 138-144, 1992.
- ECKSTEIN, R. W. Effect of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral circulation. **Circ Res.** v.5, p.230, 1957.
- FERGUSON, R.J.; PETICLERC, R.; CHOQUETTE, G.; CHANIOTIS, L.; GAUTHIER, P.; HUOT, R.; ALLARD, C.; JANKOWSKI, L.; CAMPEAU, L. Effect of physical training on treadmill exercise capacity, collateral circulation and progression of coronary disease. **American Journal of Cardiology,** v.34, p.764-769, 1974.
- FRIEDMAN, M. & BYERS, S. O. Observations concerning the evolution of atherosclerosis in the rabbit after cessation of cholesterol feeding. **Am J Pathol.** v.43, p.349, 1963.
- GARDNER, A.W. Dissipation of claudication pain after walking: implications for endurance training. **Medicine in Science and Sports and Exercise,** v.25, n.8, p.904-910, 1993.
- GIANNINI, S. D. et al. Prevenção de doença coronária aterosclerótica: Parecer da Comissão Especial organizada pela Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP). **Atualização Cardiológica.** v.10, (não paginado), 1984.
- GRUNDY, S. M. Cholesterol and coronary heart disease. **Journal of American College Association.** v.256, p.2849-58, 1986.
- HAMBRECHT, R.; NIEBAUER, J.; MARBURGER, C.; GRUNZC, M.; KALBERER, B.; HAUER, K.; SCHLIERF, G.; KUBLER, W.; SCHULER, G. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. **Journal of American College Cardiology,** v.22, p.468- 477, 1993.
- HASKELL, W. L. Corionariopatia. In: Skinner, J. S. **Prova de Esforço e prescrição de exercícios para casos específicos.** Rio de Janeiro: Revinter, p.221-245, 1991.
- HASKELL, W. L. et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease: The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIPT). **Circulation.** v.98, p.975-990, 1994.
- HEINRICH, J.; BALLEISEN, L.; SCHULTE, H.; ASSMANN, G.; VAN DE LOO, J. Fibrinogen and factor VII in the predictor of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. **Arterioscler Thromb,** v.14, p.54-59, 1994.
- HURST, J. W. Atlas of the heart. **New York, McGraw-Hill,** 6.2 6.3 6.4, 1988.
- INTERSALT – Cooperative Research Group. An international study of Electrolyte Excretion and blood pressure results for 24 hours urinary sodium and potassium excretion. **British Medical Journal,** v.297, p.319- 330, 1988.
- KANE, J. P., MALLOY, M.J. & PORTS, T.A. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. **JAMA.** v.126, p.3007-12, 1990.
- KANNEL W. B. & DAWBER T. R. Atherosclerosis as a pediatric problem. **J Pediatr.** v.80, p.544-54, 1972.
- KANNEL W. B. **High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease.** **Am J Cardiol.** v.52, p.98-128, 1983.
- KEYS, A. Coronary heart disease in seven countries. **Circulation,** v.41(Suppl1), p.1, 1970.
- KRAMSCH D. M., ASPEN A. J., ABRAMOWITZ B. M., KREIMENDAHL T. & HOOD.B. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. **N Engl J Med.** v.305, p.1483-89, 1981.
- KRAMSCH, D. M. et al. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. **N Engl J Med.** v.305, p.1483-89, 1981.
- LAPMAN, R. M. et al. Effect of exercise on glucose tolerance in vivo insulin sensitivity, lipid and lipoprotein concentration in middle-aged men with mild hipertriglyceridemia. **Metabolism.** v.34, p.205-11, 1985.
- LEES, R. S. & LEES, A. M. High density lipoproteins and the risk of atherosclerosis. **N Engl J Med.** v.306, p.1546-48. Editorial, 1982.

- LEON, A.S. et al. Physical activity levels and risk of coronary heart disease and death the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). **Journal of Clinic Epidemiology**, v.258, p.2388-2395, 1983.
- MARY, J. & MALLOY, M. Effects of exercise on coronary atherosclerotic lesions. **J Am Coll Cardiol**. v.22, p.478-79, 1993.
- MCCANN, J. T., CRIQUI, H. M., KASHANI, A. I., SALLIS, F. J., CALFAS, J. K., LANGER, D. R., RUPP, W. J. A randomized trial of cardiovascular risk factor reduction: patterns of attrition after randomization and during follow-up. **Journal of Cardiovascular Risk**, v.4, p.41-46, 1997.
- McGILL, H. C. Atherosclerosis: Problems in pathogenesis. **Atherosclerosis**. v.2, p.27, 1977.
- McMILLAN, G. C. Development of atherosclerosis. **Am J Cardiol**. v.31, p.542-46, 1973.
- MORRIS, J. N. et al. Coronary heart disease and physical activity of work. I: Coronary heart disease in different occupations, **The Lancet**, v.2, p.1053-1057, 1953.
- MORRIS, J. N. et al. Coronary heart disease and physical activity of work. II: Statement and testing of provisional hypothesis. **The Lancet**, 2: p.1111-1120, 1953.
- NEGRÃO, C. E. et al. Carnitine supplementation and depletion: Tissue carnitines and enzymes in fatty acid oxidation. **J Appl Physiol**. v.63, p.315-21, 1987.
- NIEBAUER, J.; HAMBRECHT, R.; VELICH, T.; MARBURGER, C.; HAUER, K.; KREUZER, J.; ZIMMERMANN R.; VON HODENBERG, E.; SCHLIERF, G.; SCHULER, G.; KUBLER, W. Predictive value of lipid profile for salutary coronary angiographic changes in patients on low fat diet and physical exercise program. **American Journal Cardiology**, v.78, p.163-167, 1996.
- NIEBAUER, J.; HAMBRECHT, R.; VELICH, T.; MARBURGER, C.; HAUER, K.; MARBURGER, C.; KÄLBERER, B.; WEISS, C.; VON HODENBERG, E.; SCHLIERF, G.; SCHULER, G.; ZIMMERMANN, R.; KUBLER, W. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention – role of physical exercise. **Circulation**, v.96, p.2534-2541, 1997.
- ORNISH, D. et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? **The Lancet**. v.336, p.129-33, 1990.
- ORNISH, D. et al. Intensive Lifestyle Changes for Reversal of coronary Heart Disease. **JAMA**. v.280, n.23, p.2001-7, 1999.
- ORNISH D.; BROWN, S.E.; SCHERWITZ, L. W.; BILLINGS, J. H.; ARMSTRONG, W.T.; PORTS, T.A.; MCLANAHAN, S.M.; KIRREEIDE, R.L.; BRAND, R.J.; GOULD, K.L. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? **The Lancet**, v.336, p.129-133, 1990.
- PAFFENBARGER JR, R. S.; HYDE, R. T.; WING, A. L.; HSIEH. Physical activity, all – cause mortality, and longevity of college alumni. **The New England Journal Medicine**, v.314, p.605-613, 1986.
- PAFFENBARGER Jr, R.S. & HALE, W.E. Work activity and coronary heart mortality. **The New England Journal Medicine**, v.292, p.545-550, 1975.
- PAFFENBARGER Jr, R. S. Contributions of epidemiology to exercise science and Cardiovascular health. **Medicine in Science and Sports and Exercise**, v.20, n.5, p.426-438, 1988.
- PAFFENBARGER Jr, R. S.; HYDE, R. T.; WING, A. L. et al. The association of changes in physical activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. **The New England Journal Medicine**, v.328, p.538-545, 1993.
- PATE, R.R. Physical activity and health: dose-response issues. **Research Quarterly for exercise and Sport**, v.66, n.4, p.313-317, 1995.
- POLLOCK, M. L. & WILMORE, J. H. **Exercise in health and disease: Evaluation and prescription for prevention and rehabilitation** (2ⁿ ed). Philadelphia: Saunders, 1990.
- PROJECT PACE. Physician-based Assessment and Counseling for Exercise. Center for Disease Control Cardiovascular Health Branch, Atlanta, Georgia, 1992.
- PROTÁSIO, L. L., SOLIMENE, M. C. & FÚLVIO, P. Regressão da Aterosclerose Coronária Humana. Mecanismos e Implicações Clínicas. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.64, n.1, p.1-6, 1995.
- PUSKA, P.; TUOMILETO, J.; SALONE, J.; NISSENER, A. et al. **Community control of cardiovascular diseases. Evaluation of a comprehensive community programme for control of cardiovascular diseases in North Karelia, Finland. 1972-1977**, WHO, Copenhagen, 1981.
- QUINTÃO, E. C. R. **Colesterol e aterosclerose**. Rio de Janeiro: Quality Mark, p.45-57 e p.125-147, 1992.

- RESTREPO, C. & TRACY, R. Variations in human aortic fatty streaks among geographic location. **Atherosclerosis**. v.21, p.179-93, 1975.
- RIDKER, P. M., HENNEKENS, C. H., STAMPFER, M.J. A prospective study of Lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. **Journal of American Medical Association**, v.270, p.2195-2199, 1993.
- ROBERTS, W. C. Atherosclerotic risk factors - are there ten or is there only one? **Am J Cardiol**. v.64, p.552-54. Editorial, 1989.
- ROBBINS, S. L et al. **Patologia estrutural e funcional**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991.
- ROSS, M. S. **The pathogenesis of atherosclerosis an update**. **N Engl J Med**. v.314, p.488-500, 1986.
- ROTH, D. & KOSTUK W. J. Noninvasive and invasive demonstration of spontaneous regression of coronary artery disease. **Circulation**. v.62, p.888-96, 1980.
- SCHELL, W.D. & MYERS, J.N. Regression of Atherosclerosis: A Review. **Progress in Cardiovascular Diseases**. v.39, n.5; p483-96, 1997.
- SCHULER, G.; HAMBRECHT, R.; SCHLIERF, G.; GRUNZE, M.; METHFESSEL, S.; HAUER, K.; KUBLER, W. Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. **Journal of American College Cardiology**, v.19, p.34-42, 1992.
- SCHULER, G.; HANBRECHT, R.; SCHLIERF, G.; NIEBAUER, J.; HAUER, K.; NEUMANN, J.; HOBERG, E.; DRINKMANN, A.; BACHER, F.; GRUMZE, M.; KUBLER, W. Regular exercise and low fat diet: effects on progression of coronary artery disease. **Circulation**, v.86, p.1-11, 1992.
- SMALL, D. et al. Physicochemical and histological changes in the arterial wall of non human primates during progression and regression of atherosclerosis. **J Clin Invest**. v.73, p.1590-605, 1984.
- STARY, H. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. **Atherosclerosis**. v.21, p.179-93, 1975.
- SUPERKO, H. R. O Processo Aterosclerótico. In: AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE: **Prova de Esforço e Prescrição de Exercício**. Rio de Janeiro: Revinter, p.97-106, 1994.
- STEINBERG, D. et al. Beyond cholesterol. Modifications of low - density lipoprotein that increase its atherogenicity. **N Engl J Med**. v.320, p.915-24, 1989.
- TRAN Z. V. & WELTMAN, A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. **JAMA**. v.254, p.919-24, 1985.
- U. S. Department of Health and Human Services. **Physical Activity and Health: A Report of the surgeon General**. Atlanta, GA: U. S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
- WATTS, G. F. et al. Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas Atherosclerosis regression study (STARS). **The Lancet**. v.339, p.563-69, 1992.
- WELCH, G. N. & LOSCALZO, J. Homocysteine and atherothrombosis. **The New England Journal Medicine**, v.338, p.142-1050, 1998.
- WHITFORD, D. L. & SOUTHERN, A. J. Audit of secondary prophylaxis after myocardial infarction. **British Medical Journal**. v.309, p.1268-1269, 1994.
- WILLIAMS, P. T. The effects of running mileage and duration on plasma lipoprotein levels. **JAMA**. v.247, p.2674-79, 1982.
- WOOD, P. D. & HASKELL, W. L. The effect of exercise on plasma high density lipoprotein. **Lipids**. v.14, p.417-27, 1979.
- WORTH, R.M.; KATO, H.; RHOADS, G.G.; KAGAN, A.; SYME, S.L. Epidemiologic Studies of Coronary heart disease and stroke in Japanese men living. Japan, Hawaii and California. Mortality. **American Epidemiology**, v.102, p.481-490, 1975.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Clínica Cardiosport

Rua Crispim Mira, 458 - Centro - CEP 88020-540 - Florianópolis, SC

Fone/Fax: (48) 223 - 0077

e-mail: magnus@ativanet.com.br