

DOENÇA ATEROSCLERÓTICA: UMA PATOLOGIA MULTI-FATORIAL

Marcieli da Luz Giroldo¹; Arienne Serrano Alves¹; Francielle Baptista¹

RESUMO

A aterosclerose, ou enrijecimento das artérias, é uma doença progressiva que impede o fluxo normal de sangue em diferentes regiões do corpo e pode promover doenças secundárias, como infarto e derrame. Inúmeros fatores são relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose, entre eles estão a dislipidemia; histórico familiar; hipertensão arterial; diabetes melito; obesidade; tabagismo; sedentarismo; infecção pulmonar por Chlamydia e estresse. Devido à natureza multi-fatorial da aterosclerose, inúmeros fármacos, com mecanismos de ação diferenciados, vêm sendo elaborados para a prevenção e controle da doença. Entretanto, além da terapia farmacológica, uma dieta equilibrada, atividade física e eliminação de hábitos de risco, como o tabagismo, também se fazem necessários para o controle da progressão da aterosclerose, bem como para o aumento da expectativa e da qualidade de vida.

Palavras-chave: Aterosclerose, inflamação, doenças cardiovasculares, terapias farmacológicas.

ATHEROSCLEROSIS DISEASE: A MULTI-FACTORIAL PATHOLOGY

ABSTRACT

Atherosclerosis or arterial stiffening is a gradual disease that restricts the normal blood flow in different areas of body and may lead to secondary illnesses as myocardial infarction and cerebral stroke. Innumerable factors are related to the development of atherosclerosis, among them are the dyslipidemia; genetic factors; arterial hypertension; diabetes mellitus; obesity; smoking; lack of exercise; pulmonary infection by Chlamydia and stress. Due to multi-factorial atherosclerosis characteristics, innumerable drugs, with differentiated mechanisms of action, are being elaborated to be used in prevention and control of this disease. However, beyond the pharmacological therapy, a balanced diet, physical activity and elimination of risk habits, as smoking, also are need for controlling atherosclerosis progression, as well as for the increase of expectative and quality of life.

Key words: Atherosclerosis, inflammation, cardiovascular diseases, pharmacological therapies.

INTRODUÇÃO

A Aterosclerose é uma doença inflamatória que se destaca como a principal causa de morbidade e mortalidade nas sociedades industrializadas (1). No Brasil, aproximadamente 300 mil óbitos ocorrem por ano, causados por doenças cardiovasculares, associadas à aterosclerose. Dados ainda mais alarmantes são encontrados nos Estados Unidos, onde as doenças cardiovasculares são responsáveis por cerca de 80% das mortes de pessoas com mais de 65 anos (2).

Etimologicamente, aterosclerose refere-se ao enrijecimento das artérias, processo que impede o fluxo normal de sangue em diferentes regiões do corpo. A evolução da patologia é lenta e progressiva, iniciando-se na infância. Estrias gordurosas, precursoras das placas ateroscleróticas, surgem inicialmente na camada íntima da aorta a partir dos três anos de idade, e de maneira geral, as manifestações clínicas da aterosclerose,

evoluem silenciosamente, tendo início apenas a partir da meia idade (1).

Inúmeros fatores são relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose, entre eles estão a dislipidemia, ocasionadas por concentrações anormais de lipídeos ou lipoproteínas no sangue; histórico familiar (componente genético e ambiental); hipertensão arterial; diabetes melito; obesidade; tabagismo; sedentarismo; infecção pulmonar por Chlamydia e estresse (1,3,4).

A exposição contínua aos fatores de risco, especialmente em associação, é capaz de promover lesões no endotélio dos vasos sanguíneos. Após a instalação da lesão, moléculas de adesão são produzidas por células musculares lisas, mediando a entrada de células brancas fagocitárias, como monócitos e macrófagos, na camada íntima do vaso. Tais células brancas passam a englobar lipoproteínas modificadas que se encontram aderidas na parede vascular [predominantemente lipoproteína de baixa



densidade (LDL) oxidadas], originando as células espumosas. Diferentes mediadores inflamatórios são liberados pelos monócitos, no espaço intimal, perpetuando e ampliando o processo e levando finalmente à formação da placa aterosclerótica ou placa de ateroma (5). A placa de ateroma, constituída por elementos celulares, núcleo lipídico e por componentes da matriz extracelular, promove estenose ou estreitamento no diâmetro do vaso, comprometendo o fluxo sanguíneo (6) (Figura 1).

Tabela 1. Diferentes artérias atingidas pela aterosclerose e eventos relacionados

| Local | Evento |
|------------------------|---------------------------|
| 1 Artérias coronárias | Doença cardíaca isquêmica |
| 2 Artérias periféricas | Doença oclusiva arterial |
| 3 Artéria cerebral | Derrame |
| 4 Artéria renal | Falência renal |
| 5 Aorta | Aneurisma aórtico |

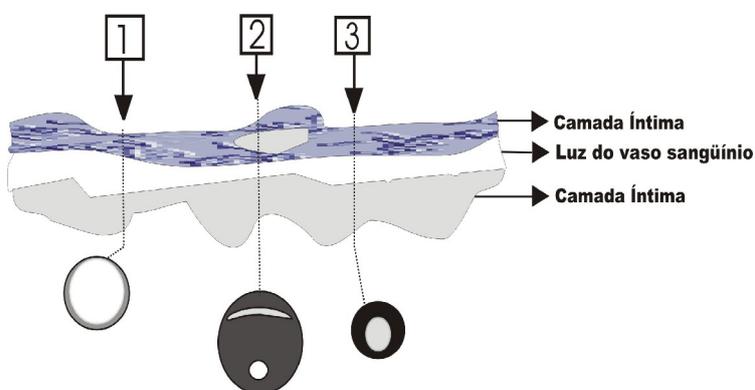


Figura 1. Representação esquemática de diferentes remodelamentos da artéria. 1: Artéria sem obstrução; 2: Artéria com obstrução total impedindo o fluxo sanguíneo; 3: Artéria com obstrução parcial.

Devido à natureza multi-fatorial da aterosclerose, relacionada a processos oxidativos de lipoproteínas, alterações celulares (macrófagos, monócitos, células musculares lisas, células endoteliais e plaquetas) e envolvimento de moléculas de adesão e inflamação liberadas por componentes celulares alterados; (Figura 2) inúmeros fármacos com mecanismos de ação diferenciados, vêm sendo elaborados para a prevenção e controle da doença (3).

Placas instáveis, com atividade inflamatória intensa, com grande ação proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrótica tênue podem, especialmente por associação com eventos trombóticos, se romper, ocasionando acidente vascular hemorrágico. Inúmeras patologias secundárias estão associadas com a progressão da aterosclerose, tais como infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência renal, configurando a doença aterosclerótica como um dos mais graves problemas de saúde pública do país (5,6) (Tabela 1).

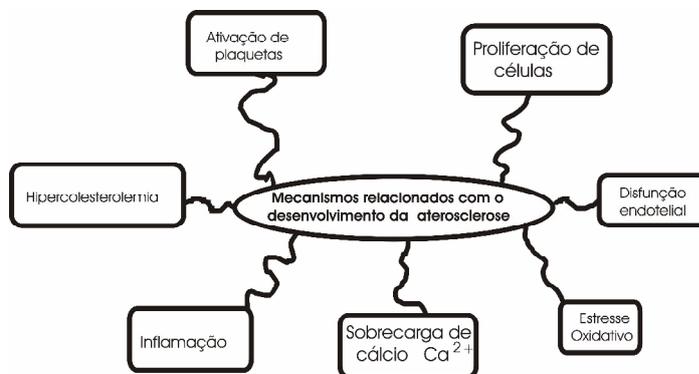


Figura 2. Mecanismos relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose

Entretanto, estudos relatam que além da terapia farmacológica, uma dieta equilibrada, atividade física e eliminação de hábitos de risco, como o tabagismo, também se fazem necessários para o controle da progressão da aterosclerose, bem como para o aumento da expectativa e da qualidade de vida de milhares de pessoas (7).

Mecanismos relacionados com o desenvolvimento da aterosclerose e formas de tratamento

HIPERCOLESTEROLEMIA

A hipercolesterolemia tem sido considerada um dos principais fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose (1). Estudos iniciais demonstravam que acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na parede vascular era o fator promotor da doença aterosclerótica. Esta teoria, entretanto, vem sendo modificada durante os últimos vinte anos. Estudos recentes demonstram que a localização e acúmulo de lipoproteínas ocorrem em resposta a modificações pré-existentes no endotélio vascular. No entanto, a presença de lipoproteínas é requerida para o desenvolvimento definitivo da placa aterosclerótica (7).

Diferentes combinações de lipídeos e proteínas produzem cinco classes de lipoproteínas com diferentes densidades, entre as quais se destaca a lipoproteína de alta densidade (HDL), predominantemente constituída por proteínas, e a lipoproteína de baixa densidade (LDL), rica em colesterol e ésteres de colesterol (8) (Tabela 2). Por apresentar menor densidade, a LDL é transportada contiguamente à parede vascular do vaso sanguíneo, o que favorece sua ligação ao endotélio vascular após alterações oxidativas, contribuindo significativamente para a progressão da doença aterosclerótica. De modo inverso, a HDL, exerce efeito protetor contra o desenvolvimento da aterosclerose, contribuindo para o transporte reverso de colesterol das células para o fígado, inibição da oxidação e agregação da LDL e prevenção do dano vascular causado pelas LDL oxidadas (9).

Tabela 2. Principais classes de lipoproteínas humanas e suas composições

| Lipoproteína | Densidade (g/ml) | Composição (%) | | | | |
|---------------------|------------------|----------------|---------------|------------------|-----------------------|-------------|
| | | Proteína | Fosfolipídeos | Colesterol livre | Ésteres de colesterol | Triglicérol |
| Quilomícrons | <1.006 | 2 | 9 | 1 | 3 | 85 |
| VDL | 0.95-1006 | 10 | 18 | 7 | 12 | 50 |
| LDL | 1006-1063 | 23 | 20 | 8 | 37 | 10 |
| HDL | 1063-1210 | 55 | 24 | 2 | 15 | 4 |
| IDL | 1006-1019 | 19 | 19 | 9 | 29 | 23 |

Adaptado de Lehninger, et al .

A concentração de ambas as lipoproteínas, LDL e HDL, na corrente sanguínea, além de estar relacionada com o perfil genético, também é influenciada por fatores ambientais, como hábitos alimentares e sedentarismo (1). Além disso, a alta concentração de LDL nos vasos sanguíneos está relacionada ao sexo. Avaliando-se os coeficientes de mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil, são encontrados maiores índices de óbitos no sexo feminino, causados principalmente pela hipercolesterolemia mais elevadas mulheres. Em mulheres na menopausa, observa-se que a obesidade associada ao sedentarismo, influencia negativamente no perfil lipídico (10).

A forma de tratamento mais comumente utilizada para o controle da hipercolesterolemia é a administração de estatinas. As estatinas são inibidores competitivos da enzima 3-Hidroxido 3-Metil Glutaril Coenzima A (HMG-CoA) - redutase, que inibem a conversão de acetato em ácido mevalônico, em uma extensa cadeia de reações químicas que levam à síntese do colesterol (3,7).

Muitos estudos demonstram que os fármacos inibidores da HMG-CoA -redutase diminuem significativamente o desenvolvimento de doenças coronarianas como a doença arterial coronariana (DAC), por apresentarem um efeito preventivo e pleiotrópico no organismo, tais como a diminuição da síntese de colesterol e peroxidação lipídica, proteção do endotélio vascular e controle de reações inflamatórias (11).

Outras substâncias como a colestiramina também podem ser consideradas eficientes na redução de LDL. A colestiramina é uma resina não absorvível pelo trato gastrointestinal, que tem função de ligar-se aos ácidos biliares facilitando o aumento de sua eliminação fecal e impedindo consequentemente, que estes sejam utilizados na síntese de colesterol endógeno (7).

Tratamentos com a associação de colestiramina e lovastatina ou simvastatina, mostram-se ainda mais eficazes. Estudos demonstraram que terapias combinadas permitem uma redução de 16,92% na concentração de colesterol total e de 31,53% na concentração de LDL, após oito semanas de tratamento. Além da eficiência, a terapia



combinada permite a administração de doses menores de estatina, prevenindo casos de dispnéia e rabdomiólise, que estão associados à ingestão de altas doses deste fármaco (12).

ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo pode ser definido como o desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos antioxidativos de defesa do organismo (13). As EROs são em sua maioria, radicais livres, ou moléculas que possuem um ou mais elétrons despareados, como o radical hidroxila ($\text{OH}\cdot$) e o ânion superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$) (14). A sobrecarga de EROs está relacionada com o desenvolvimento de inúmeras doenças e esta relação pode ser compreendida ao se considerar o efeito do estresse oxidativo em nível celular. As células danificadas por EROs podem apresentar (I) alterações na expressão gênica ocasionadas por danos oxidativos no DNA ou em fatores de transcrição; (II) perda da integridade celular, devido a rupturas na membrana ocasionadas por oxidação lipídica; (III) ativação ou inativação de enzimas chave; (IV) modificações em sua função devido ao acúmulo de LDL oxidadas. A última alteração pode ser observada nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, bem como nas células fagocitárias recrutadas na região endotelial afetada, sendo responsável pelo desenvolvimento determinante da placa de ateroma (13) (Figura 3).

A formação de EROs ocorre espontaneamente por meio de alterações em processos fisiológicos, como a cadeia respiratória mitocondrial, o metabolismo do ácido araquidônico e os sistemas de ativação ou inibição enzimática (15). Entretanto, a geração de EROs está especialmente envolvida com fatores exógenos, tais como a poluição ambiental, a radiação, o estresse físico e os hábitos tóxicos como alcoolismo e tabagismo (16). Entre estes, o tabagismo é considerado um dos principais fatores de risco para aterosclerose, especialmente por consistir em uma das mais importantes fontes geradoras de EROs. Adicionalmente, além de promover a formação de LDL oxidadas, o tabaco também possui um potente efeito inflamatório e trombótico, intensificando o desenvolvimento da aterosclerose (4).

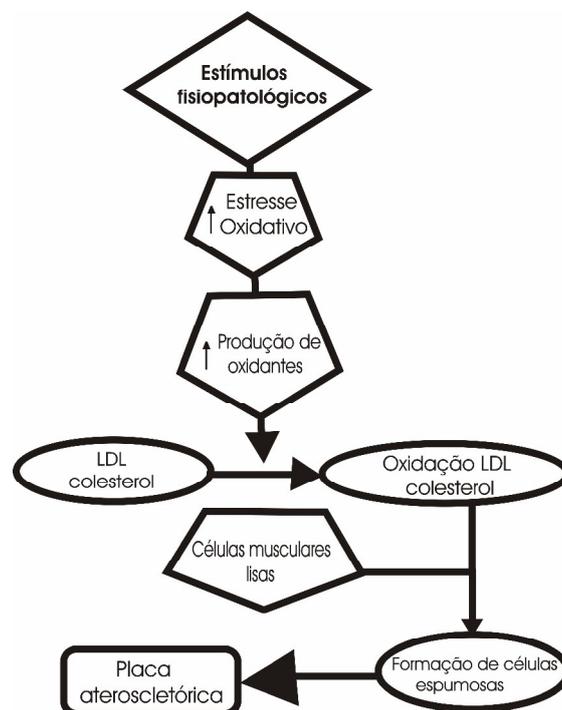


Figura 3. Envolvimento do estresse oxidativo no desenvolvimento da placa aterosclerótica.

LDL: Lipoproteína de baixa densidade; ↑: aumento.

Além da eliminação de hábitos de risco, a utilização de antioxidantes têm um papel importante no controle dos efeitos deletérios promovidos por EROs. Tais agentes têm a função de prevenir a oxidação molecular, sequestrando radicais livres e quelando íons metálicos (15).

Estudos têm revelado que a utilização de suplementos como as vitaminas C e E previnem a progressão da doença aterosclerótica em várias condições experimentais. A combinação destas vitaminas tem se mostrado ainda mais eficaz na prevenção da aterosclerose em ambos os sexos (3).

Os polifenóis encontrados em vegetais, denominados flavonóides apresentam efeito antioxidante e também atuam no relaxamento vascular. Os flavonóides podem ser encontrados principalmente no suco da uva e vinhos tintos (15, 16). Os flavanóides mais

abundantes na dieta são os flavanóis, catequinas e proantocianidinas e as antocianinas e seus produtos da oxidação. As proantocianidinas são responsáveis pela adstringência dos alimentos e geralmente estão presentes em associação com as catequinas. As fontes mais comuns de proantocianidinas e catequinas são as frutas como a maçã, pêra e uva; bebidas como vinho tinto e chá e o chocolate. As antocianinas são pigmentos de frutas vermelhas como as cerejas, ameixas, morangos, cerejas, amoras, uvas, fruto da groselha vermelha e preta. Outros flavanóides importantes na alimentação são as lignanas e as isoflavonas, como o resveratrol, que possuem ação antioxidante e estrogênica (17).

ETIOPATOGÊNIA INFLAMATÓRIA E PROLIFERAÇÃO DE CELULAR

A aterosclerose é caracterizada, em seu estágio inicial, por perturbações nas funções do endotélio vascular, causadas principalmente pelo fluxo turbulento de LDL na corrente sanguínea, o que resulta em inflamação local (18). O processo inflamatório é complexo e desencadeia a produção de moléculas adesivas de células vasculares (VCAM-1) pelas células endoteliais, promovendo tanto a aderência das células endoteliais quanto o recrutamento de monócitos e células T para a região lesada (18).

Os monócitos atraídos passam a liberar a proteína química atrativa de monócitos (MCP-1), a qual estimula o acúmulo de leucócitos e a proliferação das células lisas. A migração de leucócitos para o endotélio vascular, por sua vez, é causada pela ativação das enzimas metaloproteinases (MMP) que degradam a matriz celular permitindo o influxo destas células de defesa (18).

Além da MCP-1, os monócitos também secretam um fator estimulante de colônia de monócitos (M-CSF) causando a proliferação de monócitos e intensificando a inflamação. Inúmeros mediadores inflamatórios são expressos pelas células musculares lisas do endotélio vascular: os fatores de necrose tumorais (TNF) α e β , que são produzidos por macrófagos e induzem a produção de novos

vasos sanguíneos; as interleucinas (IL)-1 β , que são produzidas por macrófagos e induzem a ativação de linfócitos T e demais macrófagos; as interleucinas IL6, produzidas por macrófagos e linfócitos T, responsáveis pelo crescimento e diferenciação de linfócitos T e B. O impacto destes mediadores promove a proliferação de matriz intracelular e de células espumosas, desencadeando a evolução da aterosclerose (6, 18, 19).

Evidências recentes sugerem que doenças infecciosas e inflamatórias, tais como infecção pulmonar por Chlamydia e periodontites por Streptococcus sanguis e Porphyromonas gengivalis, podem contribuir para a evolução da aterosclerose por ativarem mediadores inflamatórios potentes e induzir a agregação plaquetária (18).

Novos fármacos com efeitos antioxidante e antiinflamatório, denominados de protetores vasculares, têm sido empregados com sucesso em estudos preliminares de prevenção da DAC. Vacinas e antibióticos para o controle de infecções também tem sido preconizados como fármacos acessórios para pacientes com múltiplos fatores de risco para aterosclerose (3).

ATIVAÇÃO DE PLAQUETAS

A trombogênese é um importante fator para o desenvolvimento da placa aterosclerótica, sendo promovida pela instalação de lesões vasculares com comprometimento endotelial. Tais lesões causam a liberação dos fatores de von Willebrand e outras moléculas capazes de induzir a ativação plaquetária (3). As plaquetas ativadas, se aderem ao sub-endotélio e passam a produzir moléculas promotoras de agregação plaquetária, como tromboxanos. Os tromboxanos são produzidos a partir do ácido araquidônico encontrado nas membranas fosfolipídicas plaquetárias, e causam aumento do influxo de cálcio (Ca²⁺) no citoplasma celular, resultando em agregação das plaquetas (6).

A ativação das plaquetas também induz a produção do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e a Hidroxitriptamina (5-HT) que ao agregarem plaquetas, intensificam o desenvolvimento da placa



aterosclerótica. Com a ruptura da placa, mais plaquetas são ativadas, originando os trombos (3,6). Desta maneira, apesar da perda do endotélio se caracterizar como um dos mais severos danos celulares, lesões ainda maiores podem ser causadas pela trombogênese (6).

Uma das principais formas de tratamento antitrombogênico é a utilização de inibidores da enzima ciclooxigenase, responsável pela conversão do ácido araquidônico em tromboxanos. O ácido acetilsalicílico, um antiinflamatório não esteroidal, inibe a enzima ciclooxigenase e consequentemente a formação de tromboxanos. Inúmeros estudos epidemiológicos, como o “Projeto de Prevenção Primária” e o “Estudo de Triagem de Prevenção Trombótica” realizados nos Estados Unidos, demonstraram uma redução significativa de Infartos do Miocárdio em decorrência da aterosclerose, após a utilização de ácido acetilsalicílico. Apesar dos benefícios da utilização do ácido acetilsalicílico, cerca de 20% do pacientes desenvolvem resistência a este antiinflamatório e, portanto, novos fármacos antitrombogênicos estão sendo testados (3).

Estudos relatam que a introdução de ácidos graxos poliinsaturados na alimentação está relacionada com a diminuição do risco da DAC, principalmente devido ao efeito antitrombogênico destas gorduras. As principais classes de ácidos graxos poliinsaturados são ω 9, representada pelo ácido oléico; a ω 6, derivada do ácido linoléico (LA); e a ω 3, derivada do ácido alfa-linolênico (ALA), sendo encontrados principalmente nos óleos de peixes de águas frias e profundas como o salmão, arenque, atum e sardinhas. Quando ingeridos, os ácidos graxos ω 3 são metabolizados em ácidos eicosapentaenóicos. Nas plaquetas, o ácido eicosapentaenóico compete com o ácido araquidônico como substrato para a enzima ciclooxigenase, inibindo a formação de tromboxano A₂ e induzindo a formação de tromboxano A₃, prostaglandina G₃ e H₃, que têm pouca ou nenhuma atividade biológica. A inibição da síntese de tromboxano A₂ resulta em uma menor agregação plaquetária, diminuindo a risco de desenvolvimento da placa aterosclerótica (20, 21).

SOBRECARGA DE CÁLCIO E DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

O influxo de Ca²⁺ está relacionado com lesões ateroscleróticas precoces e também com a hipercolesterolemia, que altera o funcionamento dos canais de voltagem dependente de Ca²⁺ das células musculares lisas da parede vascular. Tal processo estimula a proliferação das células musculares lisas, bem como o desenvolvimento da placa de ateroma calcificada (6).

Estudos comprovam que com o aumento de uma enzima denominada lipase do endotélio (LE), ocorre uma diminuição do HDL e uma crescente calcificação coronária, devido a um maior acúmulo de LDL oxidadas por ação dos radicais livres (3,19).

Tem sido demonstrado que bloqueadores de canais de Ca²⁺ possuem efeitos anti-aterosclerótico em estágios iniciais da doença, porém não apresentam efeito em lesões pré-existentes. A amilodipina, um bloqueador de canal de Ca²⁺ de terceira geração, que apresenta também propriedades antioxidantes, têm sido utilizada com eficácia no controle da progressão da aterosclerose, tanto em estudos experimentais quanto em estudos clínicos (3).

Apesar do endotélio vascular produzir a LE, ele também é responsável pela produção de Óxido Nítrico (NO), uma substância vasodilatadora que interage na adesão e agregação das plaquetas, evitando principalmente trombose coronária e prevenindo desenvolvimento da aterosclerose. Além disso, o NO é importante no controle da disfunção endotelial, auxiliando no relaxamento dos vasos.

Fármacos doadores de NO, como nitratos orgânicos podem ser utilizadas em associação com os bloqueadores de canais de Ca²⁺ no tratamento da aterosclerose (3,12). Entretanto o tratamento com NO deve ser cauteloso, pois foi observado que este vasodilatador é tóxico quando inalado em níveis elevados. A toxicidade potencial do NO, relaciona-se com a produção de metahemoglobinemia e lesão pulmonar. Do ponto de vista bioquímico, o NO pode reagir com radicais superóxidos formando o ânion peróxinitrito. A decomposição deste ânion leva à formação de um potente oxidante com

caráter tóxico. Outro efeito adverso do NO, está relacionado com sua ação na agregação e adesão plaquetária, podendo ocasionar complicações hemorrágicas (22).

QUALIDADE DE VIDA

Apesar das terapias farmacológicas apresentarem-se eficazes no controle da DAC, a modificação de hábitos de vida pode ser considerada ainda o principal fator de prevenção da doença. Medidas simples como a prática de atividade física, adoção de uma dieta equilibrada e eliminação de condutas de risco, como o tabagismo, são indicadas para o controle da progressão da aterosclerose, bem como para o aumento da expectativa e da qualidade de vida (7).

Estudos demonstram que a prática de atividade física leve (40-60% do máximo esperado para a idade) a moderada (60-75%) atua sobre a maioria dos fatores de risco para doença aterosclerótica de forma benéfica (redução do LDL, redução do estresse psicológico, fatores da coagulação). Já os níveis de HDL e a pressão arterial são favoravelmente alterados pelo exercício intenso (75 a 90% do esperado para a idade). Além disso, parece existir um efeito benéfico direto do exercício em relação à diminuição da resposta inflamatória, associada à aterosclerose (23, 24).

A alimentação adequada com baixo teor de gordura saturada e colesterol, rica em poliinsaturados e antioxidantes é uma aliada no controle da DAC. A ingestão de ácidos graxos poliinsaturados pode diminuir a incidência de ataques cardíacos, por inibirem a agregação plaquetária, e reduzirem significativamente a concentração sérica de triglicérides e VLDL (lipoproteínas de baixíssima densidade) que são precursoras de LDL (20, 21). A ingestão de substâncias antioxidantes, como polifenóis e vitaminas C e E são indicadas para a diminuição do risco da DAC, por prevenir a oxidação molecular, seqüestrando radicais livres e quelando íons metálicos (13, 15).

Considerando-se que o estresse oxidativo é um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, para um controle mais eficaz da geração de radicais livres no organismo, a ingestão de alimentos

antioxidantes deve ser combinada com a eliminação de hábitos que intensificam a formação de EROs, como o tabagismo. O hábito de fumar deve ser abolido, principalmente em mulheres que utilizam pílulas anticoncepcionais ou que façam tratamento de reposição hormonal, visto que os hormônios estrógeno e progesterona promovem disfunção endotelial por inibir o relaxamento do endotélio (1).

Algumas doenças inflamatórias e infecciosas, como periodontite e pneumonia, podem estar relacionadas com o desenvolvimento da aterosclerose por desencadear reações inflamatórias endoteliais. Portanto, diante desse cenário o desenvolvimento de políticas de saúde pública e capacitação dos profissionais de saúde, são recursos que podem garantir o acesso da população à assistência médica e odontológica qualificada e possibilitar o controle de infecções e conseqüentemente a redução do risco de desenvolvimento de patologias aterogênicas (18, 25).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a expansão dos conhecimentos sobre os diferentes fatores relacionados à aterosclerose torna-se indispensável, visto que permite a elaboração de fármacos mais efetivos. Por um outro lado, a adoção de ações para inclusão social, visando proporcionar a manutenção de uma dieta saudável, além de políticas populacionais para a redução do consumo de tabaco e álcool e incentivo a práticas de atividades físicas são igualmente fundamentais para o controle e efetiva prevenção da aterogênese.



Recebido em 09/02/07

Revisado em 08/06/07

Aceito em 26/06/07

Francielle Baptista¹

Endereço para correspondência¹:

Faculdade Integrado de Campo Mourão, Câmpus:

Rodovia BR-158, Km207 - Jardim Batel CEP: 87300-970

Telefone: 44 3518-2200

e-mail: fbaptista@grupointegrado.br

REFERÊNCIAS

(1) ROMALDINI, C. C.; ISSLER, H.; CARDOSO, A. L.; DIAMENT J.; FORTI, N. Fatores de risco para aterosclerose em crianças e adolescentes com história familiar de doença arterial coronariana prematura. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, 2004, v. 80, n. 2, p. 135-40.

(2) MACHADO, D. F.; FERREIRA, C. L. L. F.; COSTA, N. M. B.; OLIVEIRA, T. T. de. Efeito do probiótico na modulação dos níveis de colesterol sérico e no peso do fígado de ratos alimentados com dieta rica em colesterol e ácido fólico. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, 2003, v. 23, n. 2, p. 270-275.

(3) SAINI, H. K.; XU Y-J.; ARNEJA, A. S.; TAPPIA, P. S.; DHALLA, N. S. Pharmacological basis of different targets for the treatment of atherosclerosis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, 2005, v.9, n.4, p. 818-839.

(4) YASUE, H.; HIRAI, N.; MIZUNO, Y.; HARADA, E.; ITOH, T.; YOSHIMURA, M.; KUGIYAMA, K.; OGAWA, H. Low – Grade Inflammation, Trombogenicity, and Atherogenic Lipid Profile in Cigarette Smokers. **Circulation Journal**, 2006, v. 70, p.8-13.

(5) III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, 2001, v. 77, p. 1-48.

(6) CROWTHER, M. A.; GINSBURG, D.; GROSSER, T. Thrombosis I – Pathogenesis of Atherosclerosis. **American Society of Hematology**. 2005, p. 436-441.

(7) NOVAZZI, J. P.; PINTO, L. E. S. A.; AURIEMO, C.; MARTINEZ, T. L. da R. Terapia Combinada de Colestiramina e Inibidores da HMG-CoA Redutase na Prevenção Secundária da Doença Coronária. **Arq. Bras. Cardiol.**, 1998, v.70, n.3, p.155-158,.

(8) LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L. E COX, M.M. **Princípios de Bioquímica**. São Paulo: Sarvier Editora de livros Médicos Ltda. 3ª edição, 2003.

(9) E., M. del R. L.; L., A. A.; M., A. C.; R., A. R. El colesterol HDL: ¿um nuevo objetivo terapéutico em el manejo de las dislipidemias y la aterosclerosis?. **Rev. Méd. Chile**. 2005; v.133, p. 823-832.



- (10) SANTOS, R. D.; MARANHÃO, R. C. et al. Comparação entre homens e mulheres Hipercolesterolêmicos de alto risco de desenvolvimento de aterosclerose. Estudo dos fatores de risco e da resposta ao tratamento com pravastatina. **Arq. Bras. Cardiol**, 1998, v. 70 n.6, p. 383-387.
- (11) JORGE, P. A. R.; ALMEIDA, E. A. de; OZAKI, M. R.; JORGE, M.; Carneiro, A. Efeitos da Atorvastatina, Fluvastatina, Pravastatina e Simvastatina sobre a função endotelial, a peroxidação lipídica e a aterosclerose aórtica em coelhos hipercolesterolêmicos. **Arq. Bras. Cardiol.**, 2005, v. 84, n.4, p. 314-320.
- (12) GAMA, M. P. R.; PELLEGRINELLO, S.; ALONSO, S. S. Q.; COELHO, J. F.; MARTINS, C. F. L. BIAGINI, G. L. K. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, 2005, v. 49, n. 4, p. 604-609.
- (13) SELLÉS, A. J. Núñez. Antioxidant Therapy: Myth or Reality? **J. Braz. Chem. Soc.**, 2005, v. 16, n.4, p. 699-710.
- (14) ALVAREZ, C. A.; MORAES, G. V. Efeitos da selenometionina e vitamina C sobre o sêmem. **SaBios-Rev. Saúde e Biol.** 2005, v. 1, n.1, p. 42-51.
- (15) RODRIGUES, H. G.; DINIZ, Y. S.; FAINE, L. A.; ALMEIDA, J. A.; FERNANDES, A. A. H.; NOVELLI, E. L. B. Suplementação nutricional com antioxidantes naturais: efeito da rutina na concentração de colesterol-HDL. **Rev. Nutr.**, 2003, v. 16, n. 3, p. :315-320.
- (16) LUZ, P. L. da; COIMBRA, S. R. Alcohol and Atherosclerosis. An. **Academia Brasileira de Ciências**, 2001, v. 73, n.1. p. 51-55.
- (17) Uvas e vinhos como alimentos funcionais. Disponível em http://www.dammous.com/nutri/trabalho/uvas_vinhos.asp. Acesso em 23 de junho de 2007.
- (18) CRUZ, J. C.; NADANOVSKY, P. Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares? Análise das evidências epidemiológicas. **Cad. Saúde Pública**, 2003, v. 19, n. 2, p. 357-368.
- (19) BADELLINO, K. O.; WOLFE, M. L.; REILLY, M. P.; RADER, D. J. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis. **Plos Medicine**, 2006, v. 3, n. 2, p1 1-8.
- (20) DIAMENT, J. Ácidos Graxos n-3, n-6 e Prevenção de Doenças Cardiovasculares. **Arq. Bras. Cardiol.** 2001 v.77 n.3, Seminário.
- (21) JORGE, P. A. R.; NEYRA, L. C.; OZAKI, R. M.; ALMEIDA, E. de. Efeitos dos ácidos graxos Ômega – 3 sobre o relaxamento-dependente do endotélio em coelhos hipercolesterolêmicos. **Arq. Bras. Cardiol.**, 1997, v. 69, n. 1, p. 13-18.
- (22) ÉVORA, P. R. B.; VIARO, F., OSHIRO, M. S., SOUZA, D. G. A utilização do óxido nítrico inalado em cirurgia cardíaca: atualização e análise crítica. **Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.**, 2002, v.17, n. 3, p. 221-229.
- (23) MATSUDO, S. M. Atividade física na promoção da saúde e qualidade de vida no envelhecimento. **Rev. Bras. Educ. Fís. Esp.**, 2006, v. 20, n. 5, p.135-37.
- (24) BESTETTI, R. B.; SANTOS, J. E. dos. Influencia do exercício físico aeróbico na prevenção da doença coronariana. **Rev. Saúde Públ.**, 1984, v. 18, p. 333-336.

(25) SOUZA JÚNIOR, S. A. Etiopatogenia do câncer bucal: fatores de risco e proteção. **SaBios - Rev. Saúde e Biol.** 2005, v. 1, n.2, p. 48-58, 2006.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.