

Teoria da Acidez na Aterosclerose

E-print

O conteúdo do presente artigo pode ser citado, copiado e disseminado para propósitos científicos, em jornais médicos, de psicologia, de nutrição e outros de ciência em geral, desde que a fonte original seja corretamente citada.

Copyright: [Carlos ETB Monteiro](#), São Paulo - SP, Brazil

Como citar o artigo: Carlos ETB Monteiro, "Acidic environment evoked by chronic stress: A novel mechanism to explain atherogenesis", available from Infarct Combat Project, January 28, 2008 at <http://www.infarctcombat.org/AcidityTheory.pdf>

Cartas, artigos e press releases publicados na mídia ou em jornais científicos, novas evidências e versão para outras línguas sobre a teoria da acidez na aterosclerose, em: <http://www.infarctcombat.org/polemica-44/icem.html>

Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.

Carlos E. T. B. Monteiro,
Infarct Combat Project at <http://www.infarctcombat.org>
E-mail: [secretary\(at\)infarctcombat.org](mailto:secretary(at)infarctcombat.org)

Sumário

Aqui é proposta uma nova hipótese onde a acidez, evocada por estresse, tem um importante papel no mecanismo gerador das lesões ateroscleróticas, dando uma nova perspectiva para o entendimento de sua etiologia e patogênese. A teoria da acidez na aterosclerose está dentro do conceito da resposta à injúria.

Ela tem a seguinte seqüência de eventos:

- I. Dominância simpática por estresse contínuo mais
- II. Deficiência na produção de componentes endógenos do tipo digital (digitalis-like compounds – DLCs) com alterações na atividade da Na(+), K(+)-ATPase resultando em:
- III. Redução no pH (acidez) o que aumenta a pressão de perfusão e provoca efeitos na contratilidade das artérias coronárias levando a mudanças na tensão tangencial hemodinâmica e aterosclerose como consequência.

O coração é um órgão de alta atividade metabólica, susceptível a quedas no pH durante a isquemia e hipóxia. Uma tendência para o sistema simpático cronicamente elevado pode acelerar a glicólise anaeróbica miocárdica com um significativo aumento na produção de lactatos. Na hipertensão a concentração de ácido láctico no sangue venoso e no arterial pode ser significativamente elevada. O ácido láctico no plasma sanguíneo é significativamente elevado durante situações de estresse e indicativo de níveis de estresse. Fatores psicológicos são independentes e significantes preditores da progressão na espessura da íntima-média da carótida (IMT). A redução do estresse através de mudanças comportamentais ou o uso de drogas inibidoras do sistema simpático como, por exemplo, Beta-bloqueadores, reduzem a progressão na IMT da carótida. Glicosídeos cardíacos em doses mais baixas também bloqueiam a secreção excessiva de catecolaminas, resultando em uma muito baixa taxa de mortalidade na prevenção de síndromes coronárias agudas, em pacientes com doença cardíaca tratados sob a teoria miogênica do enfarte do miocárdio, uma hipótese complementar. Remédios do tipo glicosídeos cardíacos mostram outras possibilidades terapêuticas como a re-elevação do pH, parecendo atender a demanda na produção insuficiente dos DLCs endógenos, em algumas condições clínicas.

Palavras chave: sistema nervoso autônomo, estresse, catecolaminas, doença arterial coronária, LDH, ácido láctico, aterosclerose.

"Certamente todos os tecidos mudam com a idade. Existe envelhecimento anatômico e químico. A acidez dos tecidos aumenta com a idade; isso favorece a precipitação do colesterol", O. J. Pollak, 1952 (1)

A Hipótese

A presente hipótese segue o conceito da resposta à injúria na geração da aterosclerose, desenvolvido por Russel Ross, John Glomset e Laurence Harker em 1977 (2). De acordo com este conceito, substâncias fisiologicamente ativas são liberadas em resposta à injúria ao endotélio, e essas substâncias induzem reações patológicas pelas células constituintes da parede vascular.

Nossa hipótese foi desenvolvida em 2006 (3), inspirada pela demonstração de que o estiramento/relaxamento normal de uma artéria não produz aterosclerose, enquanto que o estiramento/relaxamento simultâneo em diferentes direções a cada batimento cardíaco produz aterosclerose. Essa descoberta feita por cientistas na Califórnia (4, 5, 6) nos levou a procurar por outros mecanismos potenciais, além da simplista idéia do colesterol como o grande culpado, e os quais pudessem oferecer:

- 1) Um entendimento alternativo para a etiologia e patogênese da aterosclerose.
- 2) Uma compatível e eficiente terapia de acordo com o mecanismo em questão.
- 3) Estar adequada a teoria miogênica do enfarte do miocárdio, desenvolvida por Quintiliano H. de Mesquita em 1972 (7, 8), a qual apoiamos desde essa época. A teoria miogênica do enfarte do miocárdio aceita a aterosclerose como responsável pela redução da função miocárdica regional, relação reconhecida por participantes do estudo MESA em trabalho publicado em 2006 (9).

Nós acreditamos que a Teoria da Acidez na Aterosclerose atende estas premissas.

A seqüência de eventos de acordo com nossa proposição:

- I. Dominância simpática por estresse contínuo mais
- II. Deficiência na produção de componentes endógenos do tipo digital (digitalis-like compounds – DLCs) com alterações da atividade da Na(+), K(+)-ATPase resultando em:
- III. Redução no pH (acidez) o que aumenta a pressão de perfusão e provoca efeitos na contratilidade das artérias coronárias levando a mudanças na tensão tangencial hemodinâmica e aterosclerose como consequência.

A teoria da acidez na aterosclerose não subestima a importância de outros fatores chave como envelhecimento, dieta inapropriada, estilo de vida, poluição ambiental, inatividade física, fumo, e predisposição genética. No entanto, a maioria desses fatores de risco pode resultar em um sistema nervoso autônomo alterado, tendência ao simpático, aumento na produção de ácido láctico e ambiente ácido, propiciando aterosclerose como resultado. Nossa proposta pode se estender a quaisquer distúrbios respiratórios ou metabólicos resultando em acidose.

Nota: Preferimos usar o termo doença coronário-miocárdica ao invés de doença arterial coronária para tornar mais claras as duas patologias envolvidas, de acordo com as teorias que defendemos.

Evidência e Fundamentos

Coincidentemente, um trabalho bastante recente tentou explicar o mecanismo por detrás da associação de vários fatores de risco diferentes como dieta, idade, sexo, história familiar, estresse, estilo de vida, fumo, diabetes, dislipidemias, hipertensão e HIV, acreditando que esses poderiam encorajar o desenvolvimento da aterosclerose pela indução da disfunção autônoma da adventícia e tendência ao simpático. Portanto, os autores propuseram que a aterosclerose seria causada por disfunção ao estresse, particularmente de origem neurogênica (10).

Estudos vinculando o estresse à aterosclerose não são novos. Deveríamos lembrar que Hans Selye propôs em 1950, que o estresse poderia induzir respostas autônomas hormonais e, com o passar do tempo, estas mudanças hormonais levarem à aterosclerose e a outras doenças (11). Walter Cannon foi o primeiro a demonstrar em 1914 que o estresse agudo pode resultar

em uma aumentada efusão de adrenalina (12).

Muitos processos cardiovasculares, incluindo isquemia miocárdica, insuficiência cardíaca congestiva, angina do peito instável, enfarte agudo do miocárdio, síndrome do coração partido, arritmias e AVC isquêmico são precipitados ou piorados por perturbação no sistema nervoso autônomo, com ativação simpática e secreção excessiva de catecolaminas (noradrenalina/adrenalina) (13-23).

Até mesmo a hipertensão, tradicionalmente considerada como de origem renal, agora é vista como desencadeada primariamente através do sistema nervoso e mais tarde exacerbada por fatores não neurais (24). De fato, o uso de agentes simpaticolíticos (55) e técnicas de redução de estresse (25) podem levar a uma significativa redução nos níveis da pressão sanguínea.

Relacionados ao estresse mental e aterosclerose, estudos têm mostrado que:

- a) um aumento mais alto na pressão sanguínea sistólica durante o estresse psicológico resulta em uma mais severa e maior progressão da aterosclerose da carótida (26, 27, 28);
- b) adrenalina e noradrenalina podem agir como mediadores químicos durante a aterogênese no homem, conseqüentemente contribuindo para o desenvolvimento e subseqüentes complicações da aterosclerose (29);
- c) estresse mental – mudanças induzidas na pressão do pulso podem influenciar o desenvolvimento de aterosclerose prematura na artéria carótida de mulheres (30);
- d) mudanças na pressão sanguínea durante o estresse psicológico predizem subseqüente calcificação coronária em adultos jovens saudáveis 13 anos mais tarde (31);
- e) breves episódios de estresse mental, similares àqueles encontrados na vida de cada um podem causar disfunção endotelial transiente (até 4 horas) em indivíduos jovens saudáveis (32);
- f) recuperação demorada na pressão sanguínea após estresse psicológico está associada com a espessura da íntima-média da carótida (IMT) (33);
- g) fatores psicológicos são preditores significantes e independentes da progressão da IMT (34);
- h) sintomas depressivos estão associados com o desenvolvimento de aterosclerose (35).

Deficiência de componentes endógenos do tipo digital, a bomba sódio potássio e os glicosídeos cardíacos

Componentes endógenos do tipo digital (DLCs) como cardenolídeos (digoxina e ouabaina / estrofantina) e bufadienolídeos (proscillaridina-A e Marinobufagenin), recentemente isolados de tecidos humanos e fluidos corporais, tem estrutura molecular similar aos glicosídeos cardíacos extraídos de plantas e do veneno de sapos (36, 37).. Os DLCs endógenos são hormônios esteróides sintetizados e liberados pela glândula supra-renal, cuja regulação pode ser dirigida pela função hipotalâmica-pituitária-adrenal (HPA) (38, 39). Colesterol, uma substância vital produzida pelo corpo humano, é o principal precursor dos componentes endógenos do tipo digital (40).

Muitos hormônios, incluindo aldosterona, insulina, hormônio da tireóide e catecolaminas regulam não somente a expressão, mas também a inserção do Na⁺, K⁺-ATPase dentro do plasma membrana, de acordo com necessidades fisiológicas específicas. O Na⁺, K⁺-ATPase que já foi considerado uma bomba transportadora de íons agora parece ter muitas outras funções não relacionadas, algumas delas podendo ser reguladas pelos DLCs. De fato DLCs têm sido implicados na regulação de diversos dos principais parâmetros fisiológicos, incluindo homeostasia da água e sal (37).

Em muitos casos a perturbação do sistema DLC tem sido implicada em diversas condições patológicas incluindo arritmias cardíacas, hipertensão, câncer e desordens depressivas (37, 41).

Situações de estresse podem afetar a liberação dos componentes do tipo digital pela glândula supra-renal (39). Também, a acidificação extracelular pode afetar a sinalização e transporte dos DLCs endógenos (42, 43). Isto levanta a possibilidade de que uma insuficiente produção de DLCs endógenos para atender a demanda em algumas condições médicas, como por exemplo doença coronário-miocárdica, hipoteticamente pode ser resolvida através do uso de glicosídeos cardíacos em baixa concentração, como um suplemento. Esta postulação é confirmada por estudos clínicos usando glicosídeos cardíacos com efeitos largamente positivos na prevenção

de síndromes coronárias agudas (44, 45, 46).

Glicosídeos cardíacos, que em concentrações maiores podem inibir a bomba sódio potássio, em baixas doses terapêuticas podem ao invés estimulá-la (147), inclusive na faixa a nível nanomolecular (47). Glicosídeos cardíacos também tem uma resposta simpático-inibidora específica através do bloqueio no excesso de produção de catecolaminas. Essa propriedade não está relacionada com a ação inotrópica positiva dos glicosídeos cardíacos (48, 49). Supomos que os componentes do tipo digital endógeno possam ter ação similar nos níveis neurohormonais.

Estudos demonstram que os glicosídeos cardíacos podem re-elevar um pH reduzido impedindo a produção em demasia do ácido láctico pelo coração e em algumas outras condições clínicas e experimentais (50, 51, 52, 53). É interessante notar que diversos estudos têm sugerido uma relação causal entre noradrenalina/adrenalina e concentrações de ácido láctico (54).

Devemos destacar que os glicosídeos cardíacos digoxina e digitoxina podem reduzir a pressão sangüínea em pacientes hipertensos, por sua ação simpatolítica (55). Paradoxalmente, alguns estudos têm mostrado que a infusão de ouabaína durante várias semanas produz hipertensão em ratos (56), situação na qual digoxina e digitoxina podem também reduzir a pressão sangüínea (57). Não existiu nenhuma evidência de hipertrofia ventricular nos animais recebendo ouabaína nesse estudo, a despeito da hipertensão documentada, com seus autores considerando que a ouabaína pode na verdade ser cardioprotetora (56).

Foi recentemente demonstrado que os glicosídeos cardíacos bloqueiam potentemente a ativação do caminho sinalizante NF-kB, providenciando um possível uso terapêutico nas doenças inflamatórias, como por exemplo na aterosclerose (58). A ativação do fator de transcrição NF-kB, que tem sido chamado de "sensor de fumaça" do corpo, é induzida por uma variedade de agentes incluindo estresse, fumo, viroses, bactérias, estímulo inflamatório, citocinas, radicais livres, carcinogênicos, promotores de tumor, e endotoxinas.

Pensamos que uma deficiente produção endógena de DLCs pode resultar em uma função HPA disfuncional, associada com um aumento na susceptibilidade a doenças inflamatórias (58).

Um recente estudo identificou os fagócitos (macrófagos e neutrófilos) como uma nova fonte de catecolaminas, as quais podem ampliar a resposta inflamatória (146).

Ambiente ácido e doenças cardiovasculares.

O coração é um órgão de alta atividade metabólica, que não pode descansar como outros músculos do corpo, e susceptível a quedas no pH durante a isquemia e hipóxia (13). A liberação aguda ou cronicamente elevada de catecolaminas, principalmente nos terminais nervosos do tecido cardíaco (60), com alterações na atividade Na(+), K(+)-ATPase, pode acelerar a glicólise anaeróbica miocárdica levando a um significativo aumento na produção de lactatos.

Estudos têm mostrado que:

- a) tanto na hipertensão primária quanto na hipertensão renal a concentração de ácido láctico no sangue venoso e no arterial pode ser significativamente elevada (61);
- b) o ácido láctico no plasma sangüíneo pode ter uma elevação significativa durante situações de estresse, servindo como indicador de níveis de estresse (62, 63);
- c) Catecolaminas podem ter determinação importante no desenvolvimento da cetoacidose e/ou do ácido láctico (54).
- d) pH reduzido aumenta a pressão de perfusão (64, 65). Além disso mudanças no pH têm profundos efeitos na contratilidade das artérias coronárias (65, 66), o que pode também acontecer através da bomba sódio/potássio e canais K de relaxação induzida (67);
- e) lactatos, pH reduzido e ácido láctico induzem ao dano endocárdico (68);
- f) pH decrescido pode estar associado com um aumento na pressão sangüínea, em resposta a quantidade retida de sal (69);
- g) A ingestão de glicose, frutose, e de outros açucares pode ter um efeito de elevação no ácido láctico sangüíneo com esse aumento sendo muito mais marcante e demorado após frutose,

- que é largamente usada como adoçante em bebidas sem álcool, massas, e alimentos processados. A frutose na dieta também resulta em aumentos na pressão sanguínea (70, 71);
- h) Dietas com alto teor de carboidratos podem aumentar significativamente a atividade de desidrogenase láctica no soro sanguíneo (149, 150).
- i) O ácido láctico produzido pelo metabolismo anaeróbico durante a isquemia cardíaca está entre os diversos componentes sugeridos no desencadeamento da dor na angina do peito (13), embora a elevação na produção de lactatos tenha também sido registrada na isquemia miocárdica sem angina do peito, com a diferença entre casos sintomáticos e assintomáticos atribuída a um defeito individual do sistema receptor de estímulos e de sua transformação em reflexos nervosos dolorosos em frente a um equivalente grau de isquemia (72);
- j) lactatos, agindo através de íons divalentes extracelulares, dramaticamente aumentam a atividade de canais de íons sensores a ácidos (ASIC) que são altamente expressos em neurônios sensoriais que inervam o coração, sendo o ASIC-3 o mais específico para detectar a dor isquêmica (73);
- k) a acumulação de lactatos prediz e determina o desenvolvimento e expansão da necrose miocárdica isquêmica (7, 50, 74), embora catecolaminas cardiotoxícas possam induzir a necrose miocárdica – faixa de lesões de contração aguda (75);
- l) a medida de lactatos no sangue arterial é considerada como um prático e consistente indicador prognóstico de sobrevida ou fatalidade em pacientes com enfarte agudo do miocárdio e/ou com insuficiência miocárdica (76);
- m) na morte cardíaca súbita, um estudo histoquímico de atividade enzimática no miocárdio encontrou que o LDH (lactato desidrogenase) foi 22.6% mais alto do que em casos de trauma e de hemorragia cerebral que serviram como controle, parecendo estar conectado como uma resposta ao excesso de catecolaminas (77);
- n) no acidente vascular cerebral isquêmico a ativação mediada pela acidose nos canais de íons sensores a ácidos pode contribuir para o dano isquêmico do tecido cerebral (78).
- o) a acidose do tecido tem sido apontada como causa para a falha contrátil durante a isquemia miocárdica (79, 80) e de contribuir para a gênese das disritmias cardíacas (81).

Tem sido demonstrado que o pH é reduzido intracelularmente e extracelularmente em modelos de coração isquêmico e clinicamente em pacientes com doença da artéria coronária. Em cães, o pH reduzido estimula as fibras nervosas simpáticas cardíacas aferentes. Na pele de ratos, o ácido tem um papel dominante na excitação de neurônios sensoriais, quando comparado com outros potenciais mediadores químicos de inflamação (13). Em gatos, a oclusão da artéria coronária por 5 min decresceu o pH do tecido epicárdico de 7.35 para 6.98 (82).

Ambiente ácido e aterosclerose

Em placas avançadas a existência de áreas de hipóxia na parede arterial – com a acumulação de ácido láctico nas lesões ateroscleróticas – parece relacionada a uma capacidade de difusão decrescida e um aumentado consumo de oxigênio pelos macrófagos espumosos (144)

Macrófagos e linfócitos convertem grande parte de sua glicose em lactato ao invés de oxidá-lo completamente para CO₂, e macrófagos possuem um transporte seletivo em sua membrana para ácido láctico. Esse ácido láctico pode tornar ácido o espaço extracelular ao redor dos macrófagos nas lesões ateroscleróticas (83).

Estudo patológico demonstrou que aproximadamente dois terços das placas ateroscleróticas mostram mudanças na isoenzima lactato desidrogenase, significativamente acima da média e da íntima (84).

Tem sido relatado que a redução de pH aumenta a oxidação do LDL pela liberação de radicais de Fe e Cu, decrescendo desse modo a capacidade de defesa antioxidante (84, 85, 86).

Evidência recente mostrou que a oxidação do LDL ocorre não dentro do fluido intersticial, mas no interior de lisosomas em macrófagos nas lesões atheroscleróticas. Mais importante o estudo encontrou que essa modificação oxidativa foi inibida pela droga cloroquina a qual aumenta o pH dos lisosomas, visto que a oxidação do LDL pode ser promovida pelo pH ácido (148).

Tem sido mostrado que placas ateroscleróticas tem heterogeneidade no pH, sugerindo um possível papel na detecção de baixo pH na identificação da vulnerabilidade da placa. A heterogeneidade no pH pode afetar numerosas funções da placa (87, 88).

Recentes achados in-vitro sugerem que em áreas da íntima arterial aterosclerótica, onde o pH extracelular é decrescido, a ligação da apolipoproteína B100 contendo lipoproteínas para proteoglicanos e a modificação das lipoproteínas por enzimas ácidas, são ampliadas. A indução amplificada no pH desses processos levaria a um aumento na acumulação extracelular de lipoproteínas e acelerada progressão da doença (89, 90).

Foi sugerido que o ácido úrico tem atividades antioxidantes e pró-oxidantes na direção do LDL nativo e moderadamente oxidado, respectivamente (91). No processo aterosclerótico esse potencial redox antioxidante – pró-oxidante, de vai e volta, pareceu a alguns investigadores contar pesadamente com o ambiente ao redor incluindo tempo (cedo ou tarde no processo da doença), localização do tecido e substrato, acidez, o terreno oxidante ao redor, depleção de outros antioxidantes locais, o fornecimento e duração do substrato oxidante e de sua enzima oxidante (92). No entanto, uma elevada concentração de ácido láctico no sangue pode inibir a excreção renal de ácido úrico, levando à sua acumulação no organismo (145).

Também importante é o valor da homocisteína e de seus derivados ácidos como contribuidores para o ambiente corrosivo que pode levar a geração da aterosclerose. A homocisteína, um aminoácido sulfúrico, é discutida como causa da aterosclerose desde 1969 (93). Tem sido demonstrado que os níveis de homocisteína no plasma também podem aumentar durante o estresse psicológico (94, 95, 96).

Foi descoberto que a modificação da lipoproteína de baixa densidade é afetada pela mieloperoxidase (MPO). O principal produto da MPO é o ácido hipocloroso o qual parece ser importante no processo de desenvolvimento da aterosclerose. O estudo mostrou que o ambiente ácido desempenha um importante papel do ácido hipocloroso na modificação do LDL. Uma correlação positiva foi encontrada entre a máxima taxa de modificação da lipoproteína de baixa densidade e a acidez do ambiente (97, 98, 99). Um novo estudo mostrou que elevados níveis de MPO predizem um futuro risco de doença arterial coronária em indivíduos aparentemente saudáveis. Ele sugere que a ativação inflamatória precede por muitos anos o início de uma doença coronária confirmada por diagnóstico (100).

É interessante notar a evidência de que, à parte de sua ocorrência na aterosclerose, a acidez do ambiente é também aumentada em locais inflamatórios (83,101). Isto levanta uma potencial importância da acidez para os resultados de inflamação na formação de ateromas.

O tempo de cristalização depende de vários fatores físicos locais, incluindo concentração de colesterol, pH, acidez, temperatura, e pressão (102). Acreditamos que o grau de acidez ambiente possa desempenhar um papel na cristalização do colesterol, como ocorre na formação de cristais de ácido úrico no desenvolvimento da gota.

Tensão tangencial (shear stress) hemodinâmica e aterosclerose

Como etapa final nesse processo as mudanças no pH podem levar a forças mecânicas (64, 65, 66, 67) sobre o fluxo sanguíneo coronário provocado por estresse e intensificar a ação danosa no desenvolvimento de lesões ateroscleróticas.

A aterosclerose afeta preferencialmente as extremidades externas das bifurcações dos vasos. Nessas áreas predispostas, uma tensão tangencial hemodinâmica (a força de fricção) age na superfície da célula endotelial como resultado do fluxo sanguíneo ser mais fraco do que nas áreas protegidas. Estudos identificaram a tensão tangencial hemodinâmica como um importante determinante da função endotelial e fenótipo (103).

A natureza pulsátil da pressão e do fluxo sanguíneo cria um estímulo hemodinâmico em forma de estiramento cíclico e tensão tangencial (6). As mudanças nos padrões de tensão tangencial e

de fluxo podem produzir efeitos potencialmente deletérios na biologia vascular. Reduzida tensão tangencial e uma tensão tangencial oscilatória são condições essenciais no tamanho e vulnerabilidade da lesão aterosclerótica (104, 105). O primeiro estudo mencionando sobre a importância de forças, tais como as derivadas de mudanças na tensão tangencial hemodinâmica podendo causar a aterosclerose, foi escrito por Meyer Texon em 1957 (106, 107).

A ruptura da placa

A instabilidade e ruptura da placa aterosclerótica podem iniciar em um considerável tempo antes do enfarte agudo do miocárdio, de acordo com alguns estudos (108,109). O estiramento, rasgadura e perfuração, relacionados com a cristalização e expansão do colesterol, podem ter um papel nesse processo (102). Uma estimulação excessiva do simpático e forças hemodinâmicas como, por exemplo, a massa muscular ventricular esquerda e uma elevada frequência cardíaca podem também estar associadas com um futuro desenvolvimento do rompimento da placa (110).

A liberação dos trombos e seu deslocamento podem acontecer durante o enfarte agudo do miocárdio (8, 111), sendo o acúmulo de lactato (7,50,74), insuficiência miocárdica regional e estase da artéria relacionada (7, 111, 112), um mecanismo plausível para explicar esse fenômeno secundário de instabilidade, o qual pode ter repercussão pan-coronária (113).

Alguns fatos que suportam a liberação secundária do trombo coronário:

- a) Aumentada frequência de trombos com o aumento nos intervalos entre o início do enfarte agudo do miocárdio e o óbito (112);
- b) Em um significativo número de casos os exames angioscópicos continuam a achar trombos na presumida lesão culposa, até 6 meses após o enfarte miocárdico (114);
- c) Que a frequência de trombos oclusivos é significativamente mais alta em enfartes maiores (115).

De qualquer forma o ponto importante é que o trombo coronário está ausente em um substancial número de pacientes como foi mostrado em recentes estudos que usaram cateteres intracoronários para aspirar tecidos oclusivos durante o enfarte do miocárdio (108, 116). Esses achados confirmam estudos prévios de autópsias os quais concluíram que o trombo coronário é uma conseqüência e não a causa do enfarte agudo do miocárdio (8, 111, 112).

Redução do estresse, agentes simpatolíticos e a regressão ou menor progressão na aterosclerose.

Estudo recente mostrou que a aterosclerose coronária regrediu em mulheres que estavam livres de estresse, medida através do uso de angiografia quantitativa serial (117). Seus dados confirmam os resultados de outros trabalhos. Um deles relatou um decréscimo no IMT da carótida em Afro-Americanos com hipertensão submetidos a redução do estresse através da Meditação Transcendental (118). Um segundo estudo indicou que o decréscimo na IMT da carótida estava relacionado com pessoas idosas, com múltiplos fatores para a doença arterial coronária, submetidas ao tratamento dentro da medicina Maharishi Vedic, a qual também inclui a redução do estresse através do programa de Meditação Transcendental (119). Um terceiro estudo mostrou que a intervenção através da ioga retarda a progressão ou aumenta a regressão da aterosclerose coronária, em pacientes com doença arterial coronária mais grave (120). Um quarto estudo demonstrou que o exercício físico aeróbico resultou em uma atenuação estatisticamente significativa na progressão IMT da carótida em homens de meia idade, no grupo que não estava tomando estatinas (121). A espessura da íntima-medial (IMT) da carótida é considerada uma medida substituta válida para a avaliação da aterosclerose coronária.

Também, estudos têm mostrado que macacos rhesus submetidos a agentes simpatolíticos do tipo betabloqueadores ou à simpatectomia bilateral cirúrgica tiveram uma marcante redução na progressão de aterosclerose (122). O primeiro teste clínico randomizado mostrando que os betabloqueadores podem reduzir a taxa de progressão na espessura da íntima-média da carótida em pacientes clinicamente saudáveis e livres de sintomas, mas com placas na carótida, foi publicado em 2001 (123) e evidenciado mais tarde por outros estudos (124). Uma

recente análise de dados de 4 testes usando ultrasonografia intravascular, envolvendo 1.515 pacientes, confirmou que a terapia através de betabloqueadores está associada com uma reduzida progressão nos ateromas (125).

Dentro de nosso conhecimento apenas um estudo avaliou dados quanto à regressão (15%), inalterabilidade (62%) ou progressão (23%) da aterosclerose em pacientes tratados com glicosídeos cardíacos (126), os quais também têm propriedades simpatolíticas através do bloqueio da liberação excessiva de catecolaminas (48, 49). Anos mais tarde o mesmo grupo de pesquisadores do Brasil apresentou um estudo de casos envolvendo 1.150 pacientes com doença coronário-miocárdica, tomando diariamente baixas doses de glicosídeos cardíacos – em grande parte das vezes digoxina e digitoxina, e mostrando no longo prazo (28 anos), uma muito baixa taxa de mortalidade para causas cardíacas, acidente vascular cerebral, câncer, ou por todas as causas. A mortalidade global para os pacientes sem enfarte do miocárdio prévio foi de 14.2% (0.5% por ano) enquanto que para os pacientes com enfarte do miocárdio prévio foi de 41.0% (1.4% por ano) (44, 45). Outro estudo, este realizado na Alemanha por Berthold Kern, conseguiu resultados similares mostrando uma muito baixa taxa de mortalidade na prevenção do enfarte agudo do miocárdio usando o glicosídeo cardíaco sublingual estrofantina, em cerca de 15.000 pacientes com doença cardíaca, durante 23 anos (46).

Implicações e Perspectivas

Uma década atrás, era esperado que o tratamento de hipercolesterolemia e hipertensão eliminasse a doença arterial cardíaca até o final do século 20. Mais tarde, entretanto, essa previsão otimista precisou de uma revisão. As doenças cardiovasculares são esperadas como a principal causa de óbito global dentro dos próximos 15 anos devido a uma prevalência rapidamente aumentada nos países em desenvolvimento e na Europa oriental, e a crescente incidência de obesidade e diabetes no mundo ocidental (127). Esta informação é contrária à crença popular de que o largo uso de drogas de redução do colesterol como, por exemplo, estatinas, poderiam ter o potencial de um grande efeito na carga global da doença cardiovascular. De acordo com alguns pesquisadores, os benefícios das estatinas têm sido demasiadamente exagerados e conseqüentemente levando a seu maior uso, mas sem providenciar significativos benefícios à saúde. Também que as estatinas tem muito mais efeitos colaterais do que é geralmente aceito, a despeito de seus imensos e crescentes custos (128).

De outro lado estudos estão mostrando que o estresse psicológico no longo prazo está associado com progressão da pré-hipertensão para a hipertensão ou doença arterial coronária (129). Existem indicações de que a predominância do simpático poderia favorecer o desenvolvimento de hipertensão sustentada e de hipercolesterolemia precoce, levando a uma susceptibilidade aumentada para complicações vasculares (130). Estudos têm mostrado que outros componentes da síndrome metabólica tais como estados de obesidade e resistência à insulina, estão associados com marcadores diretos ou indiretos de excesso adrenérgico (131). Também que a elevação dos níveis de lactato no plasma poderia induzir a resistência à insulina pela supressão da glicólise (132). Além do mais, o sistema nervoso autônomo é influenciado pela dieta com alto teor de carboidratos, que pode levar a uma maior atividade nervosa simpática (133, 134). A dieta através de carboidratos é a maior determinante de níveis de glicose pós-prandial. Hiperglicemia pós-prandial é reconhecida como um significativo fator de risco para a doença cardiovascular não somente para pacientes diabéticos, mas também para a população em geral.

A teoria da acidez representa um novo paradigma, oferecendo uma grande mudança nas alternativas para o tratamento da aterosclerose, através do gerenciamento de estresse ou em conjunto com outras abordagens médico-farmacêuticas ou tecnológicas. Ela prioriza modificações no estilo de vida como, por exemplo, na dieta, exercícios físicos, ioga, meditação transcendental, através de instrumentos de biofeedback para redução de estresse ou por meio de outras abordagens comportamentais almejando reduzir o estresse crônico por meio de uma resposta de relaxamento, conseqüentemente decrescendo a tendência ao simpático e seus efeitos danosos.

Muitas evidências indicam que o consumo de peixes e suplementação de óleo de peixe na dieta reduz a morbidade/mortalidade associada com a doença cardiovascular. De fato, estudos têm mostrado que a ingestão habitual de ácidos graxos Omega-3 pode reduzir a progressão de aterosclerose coronária (135) Entre os possíveis mecanismos subjacentes a esses efeitos está sua capacidade em reduzir um elevado ácido láctico no sangue (136).

Quercetin, o mais abundante dos flavonóides, achado em grandes concentrações no vinho tinto e em frutas e vegetais usados na dieta do Mediterrâneo, pode também decrescer a produção de ácido láctico (137). Isto pode dar uma explicação adicional de como os flavonóides ajudam a reduzir o risco da aterosclerose e oferecer proteção contra a doença coronária-miocárdica. Outros polifenóis como o resveratrol e a curcumina podem também reduzir a produção de ácido láctico no sangue (138, 139). Alguns fito-químicos com provado benefício terapêutico no tratamento da doença cardiovascular como, por exemplo, *crataegus oxyacantha*, que demonstrou em estudos um decréscimo na produção de ácido láctico (140).

Intervenções através de conduta farmacológica para a aterosclerose deveriam ser utilizadas, no nosso ponto de vista, somente na doença estabelecida – ou em pacientes idosos vulneráveis, para a restauração do balanço simpático-vagal, para reduzir a progressão ou na regressão da aterosclerose.

Glicosídeos cardíacos, os quais são compatíveis com a teoria da acidez, deveriam ser os remédios de escolha para o tratamento da aterosclerose e na prevenção de síndromes coronárias agudas – angina instável, enfarte agudo do miocárdio e morte súbita, experimentados com sucesso em muitos pacientes com doença coronária-miocárdica (44,45), dentro da teoria miogênica do enfarte do miocárdio, uma hipótese complementar, onde o estresse físico ou psico-emocional são considerados como os principais desencadeadores (7,8).

Foi demonstrado que, em pacientes tomando glicosídeos cardíacos quando se recuperando de um enfarte do miocárdio (141), no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (142) ou uso profilático em coração sem insuficiência (143), um benéfico efeito na morbidade e mortalidade é mostrado em baixas dosagens, mas não em dosagens maiores as quais são tradicionalmente vistas como terapêuticas.

As propriedades simpático-inibidoras dos glicosídeos cardíacos, como também outras de suas importantes possibilidades terapêuticas foram confirmadas em recentes estudos. Como, por exemplo, a da re-elevação de um pH reduzido e para atender a insuficiente produção de DLCs endógenos em algumas condições clínicas.

Devido a todas essas razões acreditamos que o uso de glicosídeos cardíacos pode se relacionar com a doença coronária-miocárdica da mesma forma como a insulina se relaciona ao diabetes.

Parece que na terapia através da digital, “menos é mais!”. Relembrando Paracelsus, século 16:

“Todas as substâncias são venenosas; não existe nenhuma que não seja veneno. A dose correta diferencia um veneno de um remédio”.

Bibliografia

1. Pollak O J. 1952, An Etiologic Concept of Atherosclerosis Based on Study of Intimal Alterations after Shock. *Circulation*;5:539-550. Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/5/4/539.pdf>
2. Ross R, Glomset J, Harker L. 1977. Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol.* Mar;86(3):675-84
3. Press release. 2006. New Explanation For The Cause Of Atherosclerosis: The Acidity Theory, *Medical News Today*, Aug 10 at <http://www.medicalnewstoday.com/articles/49244.php>
4. Press release. 2006. Beyond Lipids: Understanding the Mechanics of Atherosclerosis (press release). *UCSD News*, July 12. at http://www.jacobsschool.ucsd.edu/news/news_releases/release_sfe?id=554
5. Kaunas R, Usami S, Chien S. 2006 Regulation of stretch-induced JNK activation by stress fiber orientation. *Cellular Signalling*, Nov;18(11):1924-31 at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16581230>
6. Haga JH, Li Yi-Shuan J. and Chien S. 2007. Molecular basis of the effects of mechanical stretch on vascular smooth muscle cells, *Journal of Biomechanics*, 40(5):947-60.
7. Mesquita QHde. 1979. Myogenic Theory of Myocardial Infarction (Teoria Miogênica do Enfarte do Miocárdio, Gemini, Sao Paulo, SP - Brazil Book in Portuguese language with a summary in English at <http://www.infarctcombat.org/LivroTM/parte8.htm>
8. Mesquita QHde, Baptista CAS. 1994. Why Myogenic Theory not Thrombogenic Theory. *Arq Bras Cardiol*, V. 62 (4) – (Official Journal of Brazilian Cardiology Society). Full translated paper at <http://www.infarctcombat.org/MTxTT-ABC.pdf>
9. Fernandes VS et al. 2006. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), *J Am Coll Cardiol* 47: 2420-8 Full free paper at <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/j.jacc.2005.12.075v1>
10. Marwah R, Doux J, Lee P and Yun A. 2007. Is atherosclerosis a neurogenic phenomenon? *Medical Hypotheses*, V 69, I 4: 884-887
11. Selye H. 1950. The physiology and pathology of exposure to stress: A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation", Montreal, Acta, Inc. / Selye H et al. 1970 *Experimental Cardiovascular Diseases, Volume 1 (History, Cardiovascular Disease, Factors Influencing Cardiovascular Disease); Volume 2 (Histology and Histochemistry, Chemical and Functional Changes, References)*, Springer-Verlag, Berlin New York
12. Cannon WJ. 1914. The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Am J Physiol.* 33:356-372
13. Benson JC, Eckert SP, McCleskey EW. 1999. Acid-Evoked Currents in Cardiac Sensory Neurons – A possible mediator of myocardial ischemic sensation, *Circulation Research*, 84:921-928. Full free paper at <http://circres.ahajournals.org/cgi/content/full/84/8/921>
14. Gianni M et al. 2006. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review, *European Heart Journal*, V27,N13: 1523-1529
15. Akashi YJ et al. 2002. Reversible left ventricular dysfunction "takotsubo" cardiomyopathy related to catecholamine cardiotoxicity, *J. Electrocardiol* 2002; 35:351-356
16. Arora S et al. 2006. Transient left ventricular apical ballooning after cocaine use; is catecholamine cardiotoxicity the pathologic link? *Mayo Clin Proc.* 2006; 81:820-832. Full free paper at <http://www.mayoclinicproceedings.com/pdf/8106/8106cr2.pdf>
17. Wittstein IS et al. 2005. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress, *New Engl J Med*, Feb 10, V352: 539-548
18. Graham LN, Smith PA et al. 2004. Sympathetic neural hyperactivity and its normalization following unstable angina and acute myocardial infarction, *Clin Sci (Lond)*, Jun;106(6):605-11
19. Gazes PC, Richardson JA et al. 1959. Plasma catecholamine concentrations in myocardial infarction and angina pectoris, *Circulation* 19:657-661
20. Waldenstrom AP et al. 1978. A possible role of noradrenaline in the development of myocardial infarction, *Am Heart J.* 95:43-51
21. Nadeau RA, de Champlain J. 1979. Plasma catecholamine in acute myocardial infarction, *Am Heart J*, 98: 548-554
22. McCance AJ, Thompson PA, Forfar JC. 1993. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease, *Eur Heart J*, Jun;14(6):751-7
23. Makikallio A. 2005. Cardiovascular autonomic and hormonal dysregulation in ischemic stroke with an emphasis on survival, *International Journal of Circumpolar Health* 64:5
24. Korner P. 2007. *Essential Hypertension and Its Causes: Neural and Non-Neural Mechanisms*. New York, Oxford University Press
25. Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. 2007. Stress Reduction Programs in Patients with Elevated Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep* Dec;9(6):520-8. Full free paper at <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=18350109>
26. Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, et al. 1997. Psychological stress and the progression of carotid artery disease, *J Hypertens* 15:49–55
27. Kamarck TW, Everson SA, Kaplan GA, et al. 1997. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men: findings from the Kuopio ischemic heart disease study. *Circulation*, 96:3842–8 Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/96/11/3842>
28. Jennings JR, Kamarck TW et al. 2004. Exaggerated blood pressure responses during mental stress are associated with enhanced carotid atherosclerosis in middle-aged Finnish men: findings from the Kuopio ischemic heart disease study, *Circulation*;110:2198-2203. Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/110/15/2198>
29. Hauss WH et al. 1990. Adrenaline and noradrenaline as possible chemical mediators in the pathogenesis of arteriosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 598:91-101

30. Matthews KA et al. 1998. Stress-Induced Pulse Pressure Change predicts women's carotid atherosclerosis, *Stroke* 29:1525-1530
31. Matthews KA, Zhu S, Tucker DC, Whooley MA. 2006. Blood pressure reactivity to psychological stress and coronary calcification in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study, *Hypertension*, Mar; 47(3):391-5. Full free paper at <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/47/3/391>
32. Ghiadone L et al. 2000. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans, *Circulation* 102:2473. Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/102/20/2473>
33. Steptoe A. et al. 2006. Delayed blood pressure recovery after psychological stress is associated with carotid intima-media thickness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Nov, 26(11):2547-51
34. Eller NH, Netterstrom. 2007. Psychosocial factors at home and at work and four-years progression in intima-media thickness. In *J Behav Med* 2007; 14 (1):21-29
35. Faramawi et al. 2007. Relation between depressive symptoms and common carotid artery atherosclerosis in American persons > 65 years of age, *Am J Cardiol*; 99:1610-1613
36. Schoner W. 2002. Endogenous cardiac glycosides, a new class of steroid hormones. *Eur J Biochem.* 268, 2440-2448, Full free paper at <http://www.ejbiochem.org/cgi/content/full/269/10/2440>
37. Neshor M, Shpolansky U, Rosen H, Lichtstein D. 2007. The digitalis-like steroid hormones: New mechanisms of action and biological significance. *Life Sci.* May 15;80(23):2093-107
38. Sophocleous A et al. 2003. Circulating endogenous digitalis-like factors (EDLF) in man is derived from the adrenals and its secretion is ACTH-dependent. *J Endocrinol Invest* Jul;26(7):668-74
39. Weidemann H et al. 2004. Diverse effects of stress and additional adrenocorticotrophic hormone on digitalis-like compounds in normal and nude mice, *Journal of Neuroendocrinology*, Vol 16, 458-463. Full free paper at <http://physiology.huji.ac.il/pdf/lichtstein/weiden-et-al04.pdf>
40. Hassan M. AM Qazzaz et al. 2004. De Novo Biosynthesis and Radiolabeling of Mammalian Digitalis-Like Factors. *Clin Chem.* Mar;50(3):612-20. Full free paper at <http://www.clinchem.org/cgi/content/full/50/3/612>
41. Rose AM, Valdes RJ. 1994. Understanding the sodium potassium pump and its relevance to disease, *Clin. Chem.* 40/9: 1674-1685 Full free paper at <http://www.clinchem.org/cgi/reprint/40/9/1674>
42. Vasilyev A, Khater K, and Rakowski RF. 2004. Effect of Extracellular pH on Presteady-State and Steady-State Current Mediated by the Na⁺/K⁺ Pump., *J Membr Biol.* March 15; 198(2):65–76. Full free paper at <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1357233>
43. Li C, Geering K, Horisberger JD. 2006. The Third Sodium Binding Site of Na,K-ATPase Is Functionally Linked to Acidic pH-Activated Inward Current. *Membr Biol.* 213(1):1-9.
44. Mesquita QHde, Baptista CAS. 2002. Cardiotônico: insuperável na preservação da estabilidade miocárdica como preventivo das síndromes coronárias agudas e responsável pela prolongada sobrevida, *Ars Cvrandi*, maio 35:3. Full free paper at <http://www.infarctcombat.org/28anos/digitalicos.html> . Summary in English at <http://www.infarctcombat.org/heartnews-16.html>
45. Mesquita QHde, Baptista CAS et al. 2002. Efeitos do cardiotônico + dilatador coronário na coronário-miocardiopatia crônica estável, com e sem enfarte prévio, a longo prazo. *Ars Cvrandi*, setembro;35:7. Full free paper at <http://www.infarctcombat.org/qhm/cme.pdf> Summary in English at <http://www.infarctcombat.org/heartnews-16.html>
46. Kern B. 1970. *Der Myokard-Infarkt.* Haug-Verlag, Heidelberg.
47. Gao JRS et al. 2002. Isoform specific stimulation of cardiac Na/K pumps by nM concentrations of glycosides, *J Gen Physiol* 119:297-312. Full free paper at <http://www.jgp.org/cgi/content/full/119/4/297>
48. Schobel HP et al. 1991. Contrasting effects of digitalis and dobutamine on baroreflex sympathetic control in normal humans, *Circulation* V84, 1118-1129. Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/84/3/1118>
49. Gutman Y, Boonyaviroj P. Naunyn Schmiedebergs. 1977. Mechanism of inhibition of catecholamine release from adrenal medulla by diphenylhydantoin and by low concentration of ouabain (10⁻¹⁰ M). *Arch Pharmacol* Feb;296(3):293-6
50. von Ardenne M. 1978. Die Hemmung der mikrocirculation beim myokardinfarkt und das perlingual applizierte g-strophanthin, *Arzneimittel-Forsch.* 28; 202:
51. Pierre SV et al. 2007. Ouabain triggers preconditioning through activation of the NA⁺, K⁺-ATPase signalling cascade in rat hearts, *Cardiovasc Res*, Feb 1;73(3): 488-96
52. Pugin J, Dunn-Siegrist I, Dufour J, Tissieres P, Charles PE, Comte R. 2007. Cyclic Stretch of Human Lung Cells Induces an Acidification and Promotes Bacterial Growth, *Am J Respir Cell Mol Biol.* Oct 5 doi:10.1165/rcmb.2007-0114OC
53. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. 2005. Relation between muscle Na⁺/K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* Mar 5-11;365(9462):871-5.
54. Schade DS. 1982. The role of catecholamines in metabolic acidosis. *Ciba Found Symp*;87:235-53
55. Abarquez RF Jr. 1967. Digitalis in the treatment of hypertension. A preliminary report. *Acta Med Philipp.* Jan-Mar;3(3):161-70
56. Yuan CM, Manunta P, Hamlyn JM et al. 1993. Long-term ouabain administration produces hypertension in rats. *Hypertension*, 3;22:178-187 Full free paper at <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/22/2/178>
57. Manunta, P., Hamilton, J., Rogowski, A.C., Hamilton, B.P., Hamlyn, J.M. 2000. Chronic hypertension induced by ouabain but not digoxin in the rat: antihypertensive effect of digoxin and digitoxin. *Hypertension Research* 23 (Suppl), S77–S85.
58. Yang Q, Huang W, Jozwik C, Lin Y, Glasman M et al. 2005. Cardiac glycosides inhibit TNF-alpha/NF-kappaB signaling by blocking recruitment of TNF receptor-associated death domain to the TNF receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* Jul 5;102(27):9631-6. Full free paper at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/102/27/9631>
59. Sternberg EM. 2001. Neuroendocrine regulation of autoimmune/inflammatory disease, *J Endocrinol* Jun; 169(3):429-35. Full free paper at <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/reprint/169/3/429>
60. Brum PC, Kosek J, Patterson A et al. 2002. Abnormal cardiac function associated with sympathetic nervous

- system hyperactivity in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1838-H1845. Full free paper at <http://ajpheart.physiology.org/cgi/content/full/283/5/H1838#B4>
61. F. E. Demartini, P. J. Cannon, W. B. Stason, and J. H. Laragh. 1965. Lactic Acid Metabolism in Hypertensive Patients. *Science* 11 June, Vol. 148. no. 3676, pp. 1482 – 1484
 62. Sharda S, Gupta SN and Khuteta KP. 1975. Effect on mental stress on intermediate carbohydrate-and lipid-metabolism. *Indian J Physiol Pharmacol.* Apr-Jun;19(2):86-9.
 63. Hall JB, Brown DA. 1979. Plasma glucose and lactic acid alterations in response to a stressful exam. *Biol Psychol.* May;8(3):179-88.
 64. von Ardenne M, Reitnauer PG. 1989. Increase of perfusion pressure at constant perfusion rate caused by low pH values, *Biomed Biochim Acta*, 48(4):317-23
 65. Yasushi Horai et al. 2005. Changes in pH increase perfusion pressure of coronary arteries in the rat. *J Pharmacol Sci* 97; 400: 407
 66. Austin C, Wray S. 2000. Interactions Between Ca²⁺ and H⁺ and Functional Consequences in Vascular Smooth Muscle, Mini Review, *Circulation Research* 86:355. Full free paper at <http://circres.ahajournals.org/cgi/content/full/86/3/355>
 67. Kim YM et al. 2005. Contribution of Na⁺-K⁺ pump and KIR currents to extracellular pH-dependent changes of contractility in rat superior mesenteric artery, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289:792-800 Full free paper at <http://ajpheart.physiology.org/cgi/reprint/289/2/H792>
 68. Carter G, Gavin JB. 1989. Endocardial damage induced by lactate, lowered pH and lactic acid in non-ischemic beating hearts. *Pathology Apr*;21(2):125-30
 69. Sharma AM, Kribben A et al. 1990. Salt sensitivity in humans is associated with abnormal acid-base balance. *Hypertension*; 16, 407-413. Full free paper at <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/16/4/407>
 70. Harold T. Edwards, Edward H. Bensley, David B. Dill and Thorne M. Carpenter. 1944. Human Respiratory Quotients in Relation to Alveolar Carbon Dioxide and Blood Lactic Acid After Ingestion of Glucose, Fructose, or Galactose. *Journal of Nutrition* Vol. 27 No. 3 March, pp. 241-251. Full free paper at <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/27/3/241>
 71. Hallfrisch J. 1990. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J*, Vol 4; Jun: 2652-2660. Full free paper at <http://www.fasebi.org/cgi/reprint/4/9/2652.pdf>
 72. Mesquita QHde. 1982. Aspectos angiográficos coronários e ventriculográficos do primeiro enfarte do miocárdio em coronariopatia crônica silenciosa. *Rev. Bras. Med.*, V 39: N7
 73. LA Naves and McCleskey EW. 2005. An acid-sensing ion channel that detects ischemic pain. *Braz J Med Biol Res*, 38 (11) 1561-69 <http://www.scielo.br/pdf/bjmr/v38n11/v38n11a01.pdf>
 74. Vogt AM, Ackermann C, Yildiz M, Schoels W, Kübler W. 2002. Lactate accumulation rather than ATP depletion predicts ischemic myocardial necrosis: implications for the development of lethal myocardial injury, *Biochim Biophys Acta Mar* 16;1586(2):219- 26.
 75. Todd GL, Baroldi G, Pieper GM, Clayton FC, Eliot RS. 1985. Experimental catecholamine- induced myocardial necrosis. I. Morphology, quantification and regional distribution of acute contraction band lesions. *J Mol Cell Cardiol.* Apr 17(4):317- 38.
 76. Henning RJ, Well MH, Weiner F. 1982. Blood lactate as prognostic indicator of survival in patients with acute myocardial infarction. *Circ Shock*, 9(3):307-15
 77. Vikhert AM, Cherpachenko NM. 1985. Histoenzymological characteristics of the myocardium in sudden cardiac death. *Arkh Patol* 47(7):29-34
 78. Huang Y, McNamara JO. 2004. "Ischemic Stroke: "Acidotoxicity" Is a Perpetrator", *Cell*, Volume 118, Issue 6 , 17 September, Pages 665-666
 79. Tennant R. 1935. Factors concerned in the arrest of contraction in an ischemic myocardial area. *Am J Physiol*: 133; 677-682
 80. Katz AM, Hecht H. H. 1969. The early pump failure of the ischaemic heart. *Am J Med*: 47; 497-502
 81. Elharrer V, Zipes D.P. 1977. Cardiac electrophysiologic alterations during myocardial ischaemia. *Am J Physiol*: 233: H329-345
 82. Pan HL et al. 1999. Role of protons in activation of cardiac sympathetic C-fibre afferents during ischaemia in cats. *J Physiol.* Aug 1;518 (Pt 3):857-66. Full free paper at <http://jp.physoc.org/cgi/content/full/518/3/857>
 83. Leake DS. 1997. Does an acidic pH explain why low density lipoprotein is oxidised in atherosclerotic lesions? *Atherosclerosis.* Mar 21;129(2):149- 57
 84. Gown MA, Benditt PE. 1982. Lactate dehydrogenase (LDH) isozymes of human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1982, 107:316-321
 85. Morgan J, Leake DS. 1995. Oxidation of low density lipoprotein by iron or copper at acidic pH. *J Lipid Res.* Dec;36(12):2504- 12. Full free paper at <http://www.jlr.org/cgi/reprint/36/12/2504>
 86. Patterson RA, Leake DS. 1998. Human serum, cysteine and histidine inhibit the oxidation of low density lipoprotein less at acidic pH. *FEBS Lett.* Sep 4;434(3):317- 21.
 87. Naghavi M et al. 2002. pH Heterogeneity of human and rabbit atherosclerotic plaques; a new insight into detection of vulnerable plaque. *Atherosclerosis* Sep, V 164; 1:27-35
 88. Khan T, Soller B, Naghavi M, Casscells W. 2005. Tissue pH determination for the detection of metabolically active inflamed vulnerable plaques using near-infrared spectroscopy: an in-vitro feasibility study. *Cardiology.*; 103(1): 10-6.
 89. Sneek M, Kovanen PT, Oorni K. 2005. Decrease in pH strongly enhances binding of native, proteolysed, lipolysed, and oxidized low density lipoprotein particles to human aortic proteoglycans, *Journal of Biological Chemistry*, 280;45: Nov. Full free paper at <http://www.jbc.org/cgi/reprint/280/45/37449>
 90. Oorni K and Kovanen PT. 2006. Enhanced extracellular lipid accumulation in acidic environments. *Curr Opin Lipidol* 17(5);534-40: Oct
 91. Patterson RA, Horsley ETM, Leake DS. 2003. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *Journal of Lipid Research*, Vol. 44, 512-521, March Full free paper at <http://www.jlr.org/cgi/reprint/44/3/512>

92. Hayden MR, Tyagi SC. 2004. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)*. 1: 10, October 19. Full paper at <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=529248>
93. McCully KS. 1969. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathology* 56:111:28
94. Stoney CM. 1999. Plasma homocysteine levels increase in women during psychological stress, *Life Sci* 64(25):2359-65
95. Stoney CM and Engebretson TO. 2000. Plasma homocysteine concentrations are positively associated with hostility and anger, *Life Sci* 66(23):2267-75
96. Hapuarachchi JR, Chalmers AH et al. 2003. Changes in clinically relevant metabolites with psychological stress parameters. *Behav Med*. Summer;29(2):52-9
97. Jerlich A et al. 1999. Correlation of low-density lipoprotein modification by myeloperoxidase with hypocholorous acid formation, *Int. J. Clin, Lab, Res* 29(4):155-61
98. Podrez EA, Abu-Soud HM, Hasen SL. 2000. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 28:1717–1725
99. Yang J, Cheng Y, Ji R, Zhang C. 2006. Novel model of inflammatory neointima formation reveals a potential role of myeloperoxidase in neointimal hyperplasia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Dec;291(6):H3087- 93.
100. Meuwese MC, Stroes ESG, Hazen SL, et al. 2007. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study.. *J Am Coll Cardiol* 50:159-165
101. Wong ML et al. 2000. Acute systemic inflammation up-regulates secretory sphingomyelinase in vivo: A possible link between inflammatory cytokines and atherogenesis, *PNAS* 97;8681-8686 Full free paper at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/97/15/8681>
102. Abela GS. 2006. Plaque Rupture by Cholesterol Crystallization - A Novel Concept for Acute Coronary Syndrome, American College of Cardiology Annual Scientific Session, March 13, Full free paper at <http://www.cardiosource.com/rapidnewssummaries/summary.asp?SumID=164>
103. Malek AM, Alper SL, Izumo S. 1999. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis *JAMA* 282: 2035-2042
104. Cheng C et al. 2006. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress. *Circulation* 113:2744-2753. Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/113/23/2744>
105. Cunningham KS and Gotlieb AI. 2005. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis (Mini review), *Laboratory Investigation* 85, 9-23, Full free paper at <http://www.nature.com/labinvest/journal/v85/n1/full/3700215a.html>
106. Texon M. 1957. A hemodynamic concept of atherosclerosis, with particular reference to coronary occlusion. *Arch Intern Med* 99:418–427
107. Imparato AM, Lord JW Jr, Texon M, Helpem M. 1961. Experimental atherosclerosis produced by alteration of blood vessel configuration. *Surg Forum* 12:245–247.
108. Rittersma SZH, van der Wal AC, Koch KT, et al. 2005. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis. A pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*; 111:1160-1165. Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/111/9/1160>
109. Ojio S, Takatsy H, et al. 2000. Considerable time from the onset of plaque rupture and/or thrombi until the onset of acute myocardial infarction in humans coronary angiographic findings within 1 week before the onset of infarction. *Circulation*;102:2063. Full free paper at <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/reprint/102/17/2063>
110. Ulrich E, Heidlan, Bodo E, Strauer. 2001. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption, *Circulation* 104:1477. Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/104/13/1477>
111. Baroldi G, Bigi R, Cortigiani L. 2004. Ultrasound imaging versus morphopathology in cardiovascular diseases. Coronary collateral circulation and atherosclerotic plaque. *Cardiovascular ultrasound*; 3: 6. Full free paper at <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/3/1/6>
112. Roberts W. C. 1974. Coronary Thrombosis and Fatal Myocardial Ischemia. *Circulation*;49:1-3 Full free paper at <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/49/1/1.pdf>
113. Rioufol G, Finet G, Andre-Fouet X et al. 2002. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*; 106:804-808. Full free paper at <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/reprint/01.CIR.0000025609.13806.31v1>
114. Yasunori Ueda, Masanori Asakura, et al. 2001. The healing process of infarct-related plaque: Insights from 18 months of serial angioscopic follow-up. *Am Coll Cardiol*, 38:1916-1922. Full free paper at <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/38/7/1916>
115. Giorgio Baroldi, Riccardo Bigi and Lauro Cortigiani.2005. Ultrasound imaging versus morphopathology in cardiovascular diseases. Myocardial cell damage. *Cardiovascular Ultrasound* 3:32. Full free paper at <http://www.cardiovascularultrasound.com/content/3/1/32>
116. Murakami T, Mizuno S, Takahashi Y, Ohsato K et al. 1998. Intracoronary aspiration thrombectomy for acute myocardial infarction, *Am. J Cardiology* Oct 1;82 (7):839-44
117. Wang HX, Leineweber C, et al. 2007. Psychosocial stress and atherosclerosis: family and work stress accelerate progression of coronary disease in women. The Stockholm Female Coronary Angiography Study. *Journal of Internal Medicine* 261;245-254
118. Richmond AC et al. 2000. Effects of stress reduction on carotid atherosclerosis in hypertensive African Americans, *Stroke* 31:568-573. Full free paper at <http://stroke.ahajournals.org/cgi/reprint/31/3/568>
119. Fields JZ et al. 2002. Effect of a multimodality natural medicine program on carotid atherosclerosis in older subjects: a pilot trial of Maharishi Vedic Medicine, *American Journal of Cardiology*, 89; 8:952-958
120. Manchanda SC, Narang R, Reddy KS, Sachdeva U, Prabhakaran D, Dharmanand S, Rajani M and Bijlani R.

2002. Retardation of coronary atherosclerosis with yoga lifestyle prevention, *J Assoc Physicians India* Jul; 48(7): 687-94
121. Rainer Rauramaa et al. 2004. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: The DNASCO Study. *Annals of Internal Medicine*, 15 June, 140:12:1007-1014
122. Lichtor T et al. 1987. The sympathetic nervous system and atherosclerosis. *J Neurosurg* Dec;67(6):906-14
123. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1721-6.
124. Wikstrand J, Berglund G, Hedblad B, Hulthe, Wikstrand J. 2003. Anti-atherosclerotic effects of beta-blockers. *Am J Cardiol*. Jun 19;91(12A):25H-29H.
125. Sipahi I et al. 2007. B-Blockers and progression of coronary atherosclerosis; Pooled analysis of 4 intravascular trials. *Annals of Internal Medicine*, 3 July, V147; Issue 1: 10-18
126. Mesquita QHde, Kerbrive SV, Mari SM, Baptista CA, Monteiro J, Maciel MC. 1978. Preservação funcional do miocárdio isquêmico pelo cardiotônico a longo prazo: recateterização de 29 casos. *Medicina de Hoje*, março 1978
127. Hansson GK. 2005. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease, *NEJM* V 352; N16 April 21
128. Malcolm Kendrick. 2007. Are statins overused? *Future Lipidol*, 2 (5)
129. Player MS, King DE, et al. 2007. Psychosocial Factors and Progression From Prehypertension to Hypertension or Coronary Heart Disease, *Ann Fam Med* ;5(5):403-411. Full free paper at <http://www.medscape.com/viewarticle/565806?src=mp>
130. Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. 2006. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity, *J Hypertens*. Jul;24(7):1375-81.
131. Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell'Oro R. 2007. Cardiovascular risk and adrenergic overdrive in the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* Jul; 17(6): 473-81
132. Choi CS, Kiim YB, Lee FN, et al. 2002. Lactate induces insulin resistance in skeletal muscle by suppressing glycolysis and impairing insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E233–E240, 2002. Full free paper at <http://ajpendo.physiology.org/cgi/content/full/283/2/E233>
133. Tentolouris N, Tsigos C, Perea D et al. 2003. Differential effects of high-fat and high-carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women. *Metabolism*. Nov;52(11):1426- 32
134. Calynn Davis Bunol, 2005. Thesis, Autonomic nervous system modulation of the heart following a high carbohydrate liquid meal, December. Full free paper at http://etd.lsu.edu/docs/available/etd-09082005-165133/unrestricted/Bunol_thesis.pdf
135. Erkilli AT, Matthan NR, et al. 2006. Higher plasma docosahexaenoic acid is associated with reduced progression of coronary atherosclerosis in women with CAD. *J Lipid Res*; 47: 2814-19 Full free paper at <http://www.jlr.org/cgi/reprint/47/12/2814>
136. Ogilve GK, Fettman MJ et al. 2000. Effect of fish oil, arginine, and doxorubicin chemotherapy on remission and survival time for dogs with lymphoma: A double-blind, randomized placebo-controlled study, *Cancer*; 88: 1016-28. Full free paper at <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/75504731/PDFSTART>
137. Graziani Y. 1977. Regulation of cyclic AMP level and lactic acid production in Ehrlich ascites tumor cells. *Biochim Biophys Acta* April 27;497(2):499-506
138. Nazam Ansari N, Bhandari U, Pillai KK. 2007. Protective role of curcumin in myocardial oxidative damage induced by isoproterenol in rats. *Hum Exp Toxicol*, Dec;26(12):933-8
139. Dernek S et al. 2004. Cardioprotection with resveratrol pretreatment: improved beneficial effects over standard treatment in heart rats after global ischemia. *Scand Cardiovasc J* Aug;38(4):245-54
140. Al Makdessi S, Sweidan H, Müllner S, Jacob R. 1996. Myocardial protection by pretreatment with *Crataegus oxyacantha*: an assessment by means of the release of lactate dehydrogenase by the ischemic and reperfused Langendorff heart. *Arzneimittelforschung* Jan;46(1):25-7.
141. Leor J, Goldbourt U et al. 1995. Digoxin and increased mortality among patients recovering from acute myocardial infarction: importance of digoxin dose, *Cardiovasc Drugs Ther*. Oct;9(5):723-
142. Adams KF Jr, Patterson JH et al. 2005. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*. Aug 2;46(3):497-504
143. Wycoff C.C. 1969. New Concepts of Digitalis, *Calif Med*. 1969 December; 111(6): 423–432. Full free paper at <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1503737>
144. T Bjornheden, M Levin, M Evaldsson, O Wiklund. 1999. Evidence of hypoxic areas within the arterial wall in vivo, *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*; 19:870-876
145. Quick AJ. 1935. The effect of exercise on the excretion of uric acid. *The Journal of Biological Chemistry*. Full free paper at <http://www.jbc.org/cgi/reprint/110/1/107.pdf>
146. Flierl MA, Rittirsch D, Nadeau BA et al. 2007. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature* Oct 11;449 (7163):721-5
147. Lee KS and Klaus W. 1971. The subcellular basis for the mechanisms of inotropic action of cardiac glycosides. *Pharmacol Rev* 23:193-261
148. Wen Y, Leake DS. 2007. Low density Lipoprotein oxidation undergoes within lysosome in cells. *Circ.Res*. 100;1337-1343. Full free paper at <http://circres.ahajournals.org/cgi/content/full/100/9/1337>
149. Marshall MW and Iacono JM (1976). Changes in lactate dehydrogenase, LDH isoenzymes, lactate, and pyruvate as a result of feeding low fat diets to healthy men and women. *Metabolism*. 1976 Feb;25(2):169-78.
150. Yoshimura T, Miyoshi T, et al. (1986). Effect of high carbohydrate diet on serum lactate dehydrogenase isozyme pattern in Japanese young men. *Acta Biol Hung*. 1986;37(3-4):243-8.