

Teoria da Acidez na Aterosclerose

Novas Evidências

1ª Edição

Carlos Monteiro

São Paulo

Edição do Autor

2011

**É proibida a reprodução total ou parcial
e/ou distribuição de cópias deste livro, sem a prévia
autorização do autor**

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências



Carlos Monteiro

Carlos Monteiro, pesquisador e cientista brasileiro, é discípulo e seguidor no plano científico do Dr. Quintiliano H. de Mesquita, que desenvolveu a teoria miogênica do infarto do miocárdio em 1972 e diversas outras contribuições pioneiras para a medicina. Com o falecimento do Dr. Mesquita em 2000 encarou como sua missão manter a memória científica e defender as teorias desse gênio da medicina, inclusive na atualização da teoria miogênica frente ao conhecimento científico corrente.

É presidente do Infarct Combat Project, uma entidade internacional que luta contra a doença cardíaca através da informação, pesquisa e educação; membro não oficial da rede internacional de cépticos quanto ao colesterol (THINCS) e membro do conselho honorário da Fundação Weston A. Price, entidade americana que se dedica a explorar a validade científica das tradições na dieta, na agricultura e na Medicina, a nível mundial. É também Fellow do American Institute of Stress.

Em 2006 desenvolveu a teoria da acidez na aterosclerose, a qual dá uma nova explicação para o processo fisiopatológico da doença arterial coronária, complementando a teoria miogênica do infarto do miocárdio.

Em 2011 lançou o livro “Seguindo os passos de um gênio – Uma saga na medicina”, dedicado em grande parte às memórias científicas do Dr. Mesquita e de suas pesquisas sobre a causa e tratamento do infarto do miocárdio.

Índice

Prefácio

5

*Seleção de artigos, originalmente publicados no blog
Teoria da acidez na Aterosclerose - Novas Evidências:*

1. Porque a aterosclerose é mais suave ou não-existente em indivíduos com síndrome de Down?
2. Predominância do Simpático: O vínculo entre a diabetes, a aterosclerose e a doença cardiovascular?
3. Predominância do Simpático: O vínculo entre a disfunção erétil, a aterosclerose e a doença cardiovascular?
4. O impacto positivo do humor e negativo do estresse sobre a função vascular
5. É o colesterol LDL claramente e de forma inequívoca um fator de risco causal para o infarto do miocárdio?
6. Tensão tangencial hemodinâmica, calcificação e aterosclerose
7. Tanto a restrição quanto um alto consumo de sal podem resultar em doença cardiovascular
8. A elevação do ácido láctico: o vínculo entre a artrite reumatóide e a aterosclerose?
9. O potencial efeito positivo da melhoria na atividade barorreflexa na prevenção e tratamento da aterosclerose
10. A infecção através de bacteremia leva a hiperatividade do simpático e então ao processo aterosclerótico
11. Associação da anormalidade nos lipídeos com a produção anormal de lactato e a progressão da doença arterial coronária
12. Os níveis de ácido láctico no plasma e de desidrogenase láctica (LDH) aumentam com a idade?
13. Enxaqueca, doença cardiovascular e maior concentração de ácido láctico no plasma
14. Respiração lenta aumenta a sensibilidade barorreflexa e reduz a atividade simpática com benéficos efeitos sobre a doença cardiovascular

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

15. Apnéia obstrutiva do sono: Hipóxia intermitente leva a hiperatividade simpática e então ao processo aterosclerótico
16. Antigos experimentos com coelhos e cães providenciam poderosa evidência para a Teoria da Acidez na Aterosclerose
17. O fumo de cigarros no desenvolvimento e progressão da aterosclerose: É a hiperatividade do sistema simpático, fator chave que explica essa associação?
18. Carboidratos fermentáveis: Um vínculo entre a doença periodontal e a doença cardiovascular?
19. O vínculo entre a poluição do ar e a aterosclerose: Qual a correta explicação biológica?
20. Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica
21. Afinal, o que provoca a elevação dos níveis de colesterol no sangue?
22. O vínculo entre a psoríase e a aterosclerose: Um mistério não resolvido?
23. Acidez: O vínculo entre a aterosclerose e a osteoporose
24. Lactato como causa de dano secundário no acidente vascular cerebral isquêmico
25. Hipertensão, aterosclerose, stress e ácido láctico
26. Os efeitos anti-ateroscleróticos dos glicosídeos cardíacos
27. Efeitos potenciais anti-ateroscleróticos dos inibidores da bomba de protons

Monografia “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese” 77

“Carlos, sua tese sobre estresse, ambiente ácido e doença arterial coronária é brilhante. Particularmente impressionante é como você relaciona o pH com uma oxidação aumentada no LDL, a qual aumenta o processo da aterogênese”.

(Declaração realizada no fórum do THINCS em 22 de Junho de 2011 por David Diamond, Ph.D, professor do Depto. de Psicologia, Farmacologia Molecular e Fisiologia, Universidade do Sul da Flórida, EUA)

Prefácio

A despeito da contínua, maciça e estridente campanha contra o colesterol alto como o grande responsável pela geração da doença arterial coronária, e da grande quantidade de estudos procurando confirmar e reforçar esse conceito, pesquisas antigas e recentes sugerem que sua precipitação pode ser uma resposta curativa do organismo frente à injúria sofrida pelo endotélio.

Essa linha de pensamento teve peso em nossas idéias quando no desenvolvimento da Teoria da Acidez na Aterosclerose, realizado em 2006. A história em detalhes de como chegamos a essa teoria foi contada no livro “Seguindo os passos de um gênio – Uma saga na medicina”, 2011, também de nossa autoria.

No presente livro apresentamos uma seleção de artigos publicados a partir do final de 2009, em nosso blog Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências (www.aciditytheory.blogspot.com).

Entre os assuntos tratados nesses artigos destacamos:

- a) Que a maioria dos fatores de risco para a aterosclerose ativa o sistema nervoso simpático como, por exemplo: estresse psicológico, idade, fumo, poluição do ar e dietas à base de alto teor de carboidratos.
- b) Que em doenças associadas à aterosclerose como, por exemplo, diabetes, hipertensão, apnéia obstrutiva do sono e disfunção erétil, ocorre a predominância do simpático
- c) Da relação entre a maior produção de ácido láctico com a maior concentração de lipídeos nas artérias coronárias.
- d) Da elevação do ácido láctico no plasma como vínculo entre a aterosclerose e outras doenças.

Quero agradecer aos diversos colegas pesquisadores que nos estimularam com suas palavras positivas quanto as nossas pesquisas sobre a doença arterial coronária, especialmente ao meu amigo David Diamond, também pesquisador, que nos autorizou a tornar públicas suas palavras de apoio à teoria da acidez na aterosclerose.

Registro, como reconhecimento, as seguintes contribuições pioneiras na literatura científica que permitiram o desenvolvimento da teoria da acidez na aterosclerose:

- *W. H Gaskell demonstrou em 1880 que soluções ácidas têm efeitos na contratilidade do tecido muscular do coração e de suas artérias, colocando isso como um importante mecanismo para a regulação do fluxo sanguíneo durante uma aumentada atividade metabólica (1)*
- *Meyer Texon desenvolveu em 1957 a teoria hemodinâmica da aterosclerose, gerada por forças mecânicas derivadas da tensão tangencial (shear stress) hemodinâmica (2)*
- *James P. Henry e Patricia M. Stephens foram os primeiros a postular em 1977 que o estresse crônico ou uma constantemente elevada atividade do sistema nervoso simpático poderia levar a aterosclerose e a doença cardiovascular (3)*
- *Redford B. Williams postulou em 1978 que ações fisiológicas recorrentes envolvendo exagerada frequência cardíaca e respostas pressoras a estímulos comportamentais poderiam promover injúria arterial via forças hemodinâmicas tais como turbulência e tensão tangencial (4)*

1. Gaskell WH. On the tonicity of the heart and blood vessels. *J Physiol* 1880;3:48-75
2. Texon M. 1957. A hemodynamic concept of atherosclerosis, with particular reference to coronary occlusion. *Arch Intern Med* 99:418–427
3. Henry J.P., Stephens P.M.. *Stress, Health, and the Social Environment: A Sociobiologic Approach to Medicine*. Springer; First edition, Dec 21 1977
4. Williams RB: Psychophysiological process, the coronary prone behavior pattern, and coronary heart disease. In Dembroski TM, Weiss SM, Shields JL, Haynes SG, Feinleib M (eds), *Coronary Prone Behavior*. New York, Springer, 1978, pp 141-146

Porque a aterosclerose é mais suave ou não-existente em indivíduos com síndrome de Down?

Diferentes estudos de necropsia mostraram que a ocorrência da aterosclerose é mais suave ou não-existente em pessoas com síndrome de Down (1, 2, 3, 4). De fato, um estudo sugeriu que em mulheres com síndrome de Down (SD) pode ser menos provável a manifestação de síndrome de resistência à insulina*, e homens e mulheres com SD podem possuir menos fatores de risco para a aterosclerose do que os grupos de comparação (5).

Confirmando os resultados de que indivíduos com SD possuem menores níveis de aterosclerose um recente estudo examinou a relação entre fatores de risco cardiovascular e espessura da íntima-medial da carótida (IMT), uma medida para a aterosclerose, em 52 adultos com SD. Os adultos com SD possuíam menor IMT, pressão sanguínea sistólica e pressão sanguínea diastólica, do que no grupo de controle. A conclusão do estudo foi de que os adultos com SD podem estar protegidos contra a aterosclerose apesar da elevada gordura corporal e de elevados fatores de risco cardiovasculares (6).

É interessante notar sobre os resultados de alguns estudos demonstrando que em menores graus de IMT, o espessamento parece refletir um estado de equilíbrio no qual os efeitos da pressão e fluxo nas artérias estão em balanço, dando uma relação característica entre a tensão tangencial hemodinâmica (shear stress) e a pressão transmural local (7, 8).

Uma explicação razoável para a reduzida incidência da aterosclerose é a regulação autônoma alterada nos indivíduos com SD, com efeitos de pequenas mudanças na sensibilidade baroreflexa e na resposta de excitação simpática (9, 10, 11). A reduzida resposta do simpático ao estresse é suportada pelos baixos níveis circulantes de catecolaminas em resposta ao exercício incrementado na bicicleta ergométrica em indivíduos com SD (12).

Na teoria da acidez na aterosclerose a predominância do simpático é o primeiro passo e a tensão tangencial hemodinâmica o último passo na cascata de eventos levando ao processo aterogênico (13, 14)

*Nota:

A resistência à insulina pode contribuir para uma aumentada atividade do sistema nervoso simpático (15) e a atividade do SNS pode similarmente aumentar a resistência à insulina (16)

Referências

1. Ylä-Herttua S, Luoma J, Nikkari T, Kivimäki T. Down's syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1989 Apr;76(2-3):269-72.
2. Murdoch JC, Rodger JC, Rao SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. Down's syndrome: an atheroma-free model? *Br Med J*. 1977 Jul 23;2(6081):226-8.
3. Moss TJ, Austin GE. Pre-atherosclerotic lesions in Down syndrome. *J Ment Defic Res*. 1980 Jun;24(2):137-41.
4. Chaney RH. Neurogenic atherosclerosis in mentally retarded persons. *J Ment Defic Res*. 1987 Sep;31 (Pt 3):235-40
5. Draheim CC, McCubbin JA, Williams DP. Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 2002 May;107(3):201-11
6. Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down syndrome. *Am J Cardiol*. 2010 Nov 15;106(10):1512-6
7. Gnasso A, et al. Association Between Intima-Media Thickness and Wall Shear Stress in Common Carotid Arteries in Healthy Male Subjects. *Circulation*. 1996;94:3257-3262
8. Bots M. L., et al. Increased Common Carotid Intima-Media Thickness. Adaptive Response or a Reflection of Atherosclerosis? Findings From the Rotterdam Study. *Stroke*. 1997;28:2442 .
9. Agiovlasis S, Collier SR, et al. Autonomic response to upright tilt in people with and without Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2010 May-Jun;31(3):857-63.
10. Iellamo F, Galante A, et al. Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Dec;289(6):H2387-91.
11. Bo Fernhall and Mari Otterstetter. Attenuated responses to sympathoexcita-

- tion in individuals with Down syndrome. *J Appl Physiol* 94: 2158–2165, 2003.
- 12.Eberhard Y, Etarradossi J and Terminarias A. Biochemical changes and catecholamine response in Down's syndrome adolescents in relation to incremental maximal exercise. *J Ment Defic Res* 35: 140-146, 1991
- 13.Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica. , Carlos Monteiro, (Ver pág. 61)
- 14.Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.”, (Ver pág. 77)
- 15.Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 1998;11:523–31
- 16.Moan A, Nordby G, Røstrup M, Eide I, Kjeldsen SE. Insulin sensitivity, sympathetic activity, and cardiovascular reactivity in young men. *Am J Hypertens* 1995;8:268–75

Predominância do Simpático: O vínculo entre a diabetes, a aterosclerose e a doença cardiovascular?

Tem sido reconhecido que a neuropatia autonômica cardíaca aumenta a morbidade e mortalidade na diabetes e pode ter maior força preditiva do que fatores de risco tradicionais para eventos cardiovasculares. Uma significativa morbidade e mortalidade podem ser agora atribuídas ao desbalanceamento autônomo entre o sistema nervoso simpático e o parassimpático, de regulação da função cardiovascular (1)

É também interessante notar que o lactato no plasma foi fortemente associado com a diabetes tipo 2 em adultos idosos, como demonstrado em recente trabalho (2). O lactato no plasma merece maior atenção em estudos de capacidade oxidativa e de riscos na diabetes, conforme os autores dessa pesquisa.

Ambas as linhas de estudos vêm em favor de nosso ponto de vista (3,4,5) onde a predominância do simpático representa o fator primário na cascata de eventos levando a uma maior produção de ácido láctico que provoca uma aumentada pressão de perfusão e

efeitos na contratilidade das artérias coronárias resultando em mudanças na tensão tangencial hemodinâmica e aterosclerose como consequência.

Referências

1. Vinik AI, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet. Med.* 28, 643-651 (2011) Texto gratuito em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3123705/>
2. Stephen O Crawford et al, Association of blood lactate with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study. *International Journal of Epidemiology* 2010;1-9. Texto gratuito em <http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2010/08/25/ije.dyq126.full.pdf+html>
3. Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica. , Carlos Monteiro (Ver pág. 61)
4. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.”, disponível no Infarct Combat Project, Janeiro 28, 2008 (Ver pág. 77)
5. Associação da anormalidade nos lipídeos com a produção anormal de lactato e a progressão da doença arterial coronária. Carlos Monteiro (Ver pág. 39)

Predominância do Simpático: O vínculo entre a disfunção erétil, a aterosclerose e a doença cardiovascular?

A disfunção erétil (ED) afeta 40% dos homens acima dos 40 anos de idade, em algum grau, e dois terços dos homens acima dos 70 anos têm sintomas significativos de ED.

A associação entre a disfunção erétil e a doença arterial coronária (DAC) foi sugerida anos atrás, através de estudos de observação. Mais recentemente foi descoberto que a disfunção erétil é um marcador precoce da DAC, como o canário na mina de carvão*.

De fato alguns estudos têm demonstrado que a aterosclerose coronária é muito mais severa em pacientes com ED vascular, com os autores considerando que a ED pode ser um antecipado sinal de alarme de aterosclerose coronária (1).

Uma recente meta-análise de estudos prospectivos de grupos, envolvendo 36.744 participantes, sugeriu que a ED aumenta significativamente o risco de doença cardiovascular, DAC, acidente vascular cerebral, e mortalidade por todas as causas, e que esse aumento seja provavelmente independente dos fatores de risco convencionais (2)

A ereção é iniciada através do sistema nervoso parassimpático, ativação a qual anula o tom simpático que mantém o pênis em um estado não-eréttil (flácido). Esse estado é mantido principalmente através da liberação de noradrenalina dos nervos adrenérgicos do pênis. A noradrenalina contrai a vasculatura e o músculo macio cavernoso. A excitação/ereção está associada com a redução da liberação de noradrenalina no pênis, com a liberação de óxido nítrico (NO), e com a redução no tom do músculo macio do pênis. Conseqüentemente, o óxido nítrico é o mediador da vasodilatação parassimpática na função eréttil (3). Então, quando o sistema parassimpático é continuamente desativado existe uma redução na produção de NO.

Estilo de vida e nutrição tem sido cada vez mais reconhecidos como fatores centrais influenciando a produção do óxido nítrico vascular e a função eréttil. ED está associada com o fumo, excessiva ingestão de álcool, obesidade abdominal, diabetes, hipertensão e decréscimo de defesa anti-oxidante, todos os quais reduzem a produção de NO (4). Recentes estudos têm discutido sobre os benefícios das intervenções no estilo de vida, com hábitos alimentares mais saudáveis, prática de exercícios e se evitar o fumo no sentido da melhoria da disfunção eréttil (5) e também almejando a redução de fatores de risco para a doença arterial coronária (4, 6).

É interessante notar que a ED e a aterosclerose tem muitos fatores de risco em comum como, por exemplo, envelhecimento, inatividade física, dieta inapropriada, estresse psicológico, fumo, hipertensão e diabetes.

Com relação a esse ponto existem diversos estudos mostrando

que: a) aumentada atividade simpática e estresse mental podem afetar a função erétil com estudos sugerindo que um elevado tom simpático central pode ser uma das causas da impotência psicogênica (7, 8, 9); b) um estudo sugeriu que drogas agindo no sistema nervoso central que reduzam o fluxo simpático anti-erétil e aumentem o fluxo parassimpático pró-erétil para o pênis, podem restaurar a ereção do pênis em casos de disfunção erétil de origem psicogênica e orgânica (10); c) outro estudo demonstrou que pacientes reclamando de disfunção sexual durante o dia e achados por monitoração da ereção relacionada ao sono de sofrerem de disfunção erétil orgânica, tiveram alterado seu balanceamento autônomo cardíaco durante ambos os estágios do sono (11); d) Um estudo mostrou que homens com disfunção erétil idiopática têm evidência de disfunção endotelial têm resistência dos vasos no antebraço, aumento na pressão do pulso e variabilidade da frequência cardíaca comprometida. Segundo os autores isso suporta o conceito de que a disfunção erétil é um preditor da disfunção cardiovascular e um precursor da doença cardiovascular (13). e) finalmente, um estudo bastante recente mostrou que pacientes com ED exibiram diferente variabilidade na frequência cardíaca comparada com o grupo de controle normal. Isso sugeriu aos autores que os pacientes com ED possam ter algum tipo de desbalanceamento no sistema nervoso autônomo (SNA) podendo ser possível que o desbalanceamento geral do SNA seja uma das causas de ED (12).

Levando-se em conta os estudos acima e nossa postulação de que a predominância do simpático seja o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica (13, 14), nós temos de presumir que a predominância do simpático seja realmente o vínculo entre a ED e a doença cardiovascular.

*Enquanto o canário está cantando, está tudo bem. No entanto, um canário morto é um alarme para um problema maior

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

Referências

1. Chiurlia E et al. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 46:1503-6
2. Dong JY et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease. Meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58:1378-1385
3. Andersson K, Stief C. Penile erection and cardiac risk: pathophysiologic and pharmacologic mechanisms. *Am J Cardiol*. 2000 Jul 20;86(2A):23F-26F
4. Meldrum DR et al. The link between erectile and cardiovascular health: the canary in the coal mine. *Am J Cardiol*. 2011 Aug 15; 108(4): 599-606
5. Horasanli K et al. Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction? *Asian J Androl*, 2008; 10(1):28-35
6. Gupta PB et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*, 2011. Published online September 12.
7. Junemann KP et al. Neurophysiological aspects of penile erection: the role of the sympathetic nervous system. *Br J Urol*, 1989 Jul;64(1):84-92
8. Pagani M. Hypertension, stress and erectile dysfunction: potential insights from the analysis of heart rate variability. *Curr Med Res Opin*, 2000; 16 Suppl1:s3-8
9. Diederichs W et al. The sympathetic role as an antagonist of erection. *Urol Res*. 1991;19(2):123-6
10. Allard J, Giuliano F. Central nervous system agents in the treatment of erectile dysfunction: how do they work? *Curr Urol Rep* 2001 Dec;2(6):488-94
11. Lavie P et al. Cardiac autonomic function during sleep in psychogenic and organic erectile dysfunction. *J Sleep Res*. 1999 Jun;8(2):135-42
12. Lee JY et al. Heart rate variability in men with erectile dysfunction. *Int Neurourol J* 2011;15:87-91. Full free text at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3138849/pdf/inj-15-87.pdf>
13. Stuckey BG, Walsh JP ET al. Erectile dysfunction predicts generalised cardiovascular disease. Evidence from a case control study. *Atherosclerosis* 2007, 194(2):458-64
14. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.”, (Ver pág. 77)
15. Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica, Carlos Monteiro (Ver pág. 61)

O impacto positivo do humor e negativo do estresse sobre a função vascular

O estresse crônico é correlacionado com aumentos do cortisol e catecolaminas, hormônios do estresse. Existe uma forte evidência científica vinculando estados emocionais negativos como a depressão, ansiedade ou raiva, com um risco aumentado na doença cardiovascular. Porém, muito menos é conhecido sobre a associação entre estados emocionais positivos, o tão chamado eustresse, como o riso e a felicidade. O mais agradável de todos os tipos de riso está associado com o humor e é especificado como riso jovial.

A esse respeito existem alguns estudos feitos pelo Dr. Berk e colegas, da Universidade de Loma Linda, demonstrando que em comparação com estresse crônico o riso jovial reduziu os níveis de cortisol em 39%; adrenalina em 70% e dopac em 38%. A conclusão em um desses trabalhos foi de que o humor parece atenuar as catecolaminas e a recorrência do infarto do miocárdio (IM) e conseqüentemente pode ser um efetivo adjuvante no cuidado pós-infarto (1, 2, 3).

De outro lado o Dr. Michael Miller, da Universidade de Maryland, apresentou um estudo junto ao Congresso da Sociedade Européia de Cardiologia, realizado em 2011 (4), o qual enfatizou o vínculo entre a função endotelial e o riso. Seu estudo mostrou que quando as pessoas riem seus principais vasos sanguíneos se dilatam permitindo um fluxo sanguíneo mais fácil, o que indica um reduzido risco de eventos cardíacos.

A idéia do Dr. Miller de estudar emoções positivas como, por exemplo, o riso, aconteceu a partir de estudos que mostraram que o estresse mental leva os vasos sanguíneos a se contraírem. Seu primeiro estudo sobre senso de humor e doença arterial coronária foi publicado em 2001 (5). Em outro trabalho, publicado em 2009 (6), falou sobre os testes feitos para confirmar a hipótese de que o riso jovial também afeta favoravelmente a vasodilatação fluxo-mediada

do endotélio dependente (FMD). Dessa forma, os voluntários foram randomizados para duas diferentes fases em um estudo cruzado randomizado. Uma fase incluiu assistir um filme ou segmento de comédias populares (ex: Saturday Night Live) enquanto a segunda fase foi a de se assistir um filme conhecido por promover o estresse mental (ex: O segmento de abertura do “Resgate do Soldado Ryan”). A avaliação da vasoreatividade do endotélio dependente foi realizada através do uso de ultra-som de alta resolução da artéria braquial, também referida como teste de reatividade da artéria braquial (BART). Um total de 160 medidas BART foi realizado o que demonstrou um efeito divergente após se assistir um filme que provocou estresse mental comparativamente com o riso jovial. Especificamente, uma redução de 35% no FMD comparada com a linha base seguiu o estresse mental enquanto ocorreu um aumento de 22% no FMD em resposta ao riso (7). Em 2008 o Dr. Miller e seus colegas, em uma apresentação oral intitulada “Emoções positivas e o endotélio: A música alegre melhora a saúde vascular?”, feita durante as seções científicas acontecidas na Associação Americana do Coração, concluíram que os benefícios cardiovasculares da música são similares aqueles encontrados nos estudos prévios quanto ao riso jovial (8)

Em 2010 o Dr. Sugawara e seus colegas confirmaram os achados do Dr. Miller dizendo que seus resultados sugeriram que o riso jovial provocado por filmes cômicos induz a um impacto positivo sobre a função vascular (9).

Novamente, em apresentação feita pelo Dr. Miller no ESC, 2011 (4), ele informou que os voluntários assistiram segmentos de um filme cômico em um dia, tal como “Quem vai ficar com Mary” e no outro assistiram ao segmento de abertura do “Resgate do Soldado Ryan”). Quando os voluntários do estudo assistiram ao estressante filme, seu endotélio desenvolveu uma resposta potencialmente não saudável chamada de vaso-constricção, reduzindo o fluxo sanguíneo. De uma forma geral, nesse tempo, mais do que

300 medidas foram feitas com uma diferença de 30-50% no diâmetro do vaso sanguíneo entre as fases do riso e do estresse mental (4).

Nós pensamos que os estudos acima dão uma evidência adicional para nossa teoria da acidez na aterosclerose (10), que 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 conseqüência.

Referências

1. Berk LS, Tan SA and Berk B. Cortisol and catecholamine stress hormone decrease is associated with the behavior of perceptual anticipation of mirthful laughter. *The FASEB Journal*. 2008; 22;946.11
2. Tans SA, Berk LS et al. Humor as an adjunct therapy in cardiac rehabilitation, attenuates catecholamines and myocardial infarction recurrence. *Adv Mind Body Med* 2007; 22(3-4): 8-12
3. Berk LS et al. The neuroendocrine and stress hormone changes during mirthful laughter. *Am J Med Sci* 1989;6:390-396
4. Miller M. Laughter and vascular function, ESC 2011.
5. Clark A, Seidler A, Miller M. Inverse association between sense of humor and coronary heart disease. *Int J Cardiol*. 2001 Aug; 80(1):87-8
6. Miller M, Fry WF. The effect of mirthful laughter on the human cardiovascular system. *Med. Hypothesis* 2009; 73(5):636 . Full free text at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2814549/pdf/nihms-154943.pdf>
7. Miller M, Mangano C, Park Y, et al. Impact of cinematic viewing on endothelial function. *Heart* 2006; 92:261-262
8. Miller M, Beach V, Mangano C, Vogel RA. Positive emotions and the endothelium: Does joyful music improve vascular health? American Association Scientific Sessions, on 11/11/2008
9. Sugawara et al. Effect of mirthful laughter on vascular function. *Am J Cardiol* 106:856-9 (2010).

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

10. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

Comentário adicional

Os trabalhos mencionados acima, desenvolvidos por Michael Miller, confirmam estudos prévios sugerindo que a ativação simpática com elevação das catecolaminas circulantes (adrenalina, etc.), causam vasoconstrição das artérias coronárias e consequente redução no fluxo sanguíneo. De outro lado é interessante notar que o aumento no lactato (ou decréscimo no pH sanguíneo) pode evocar relaxamento no músculo liso vascular e aumento no fluxo sanguíneo (1).

Essas forças opostas trabalhando na seqüência, com a hiperatividade do simpático levando a acidose metabólica, podem, em nossa opinião, ser reconciliadas no sentido de parcialmente explicar a ocorrência do resultante estiramento/relaxamento anormal das artérias coronárias, que ocorre em diferentes direções, simultaneamente, produzindo aterosclerose (2).

Referências

1. Celotto AC, Capellini VK et al. Effects of acid-base imbalance on vascular reactivity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2008) 41:439-445 Full free text at <http://www.scielo.br/pdf/bjmb/v41n6/7099.pdf>
2. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

É o colesterol LDL claramente e de forma inequívoca um fator de risco causal para o infarto do miocárdio?

Tenho o prazer de compartilhar o seguinte ponto de vista do Dr. David Diamond*, cientista, pesquisador e professor da University of South Florida - e nosso colega no THINCs – a respeito da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de sua relação com a incidência do infarto do miocárdio:

"Se fosse assim tão simples então a redução do LDL, por qualquer meio, reduziria e até eliminaria a ocorrência do infarto do miocárdio (IM), permitindo que as pessoas vivessem mais. No entanto, os níveis séricos de colesterol foram reduzidos através de tratamentos muito antes das estatinas serem desenvolvidas, primeiro com óleo de milho, e depois com a cirurgia gastrointestinal e colestiramina e depois com as estatinas, incluindo Baycol e torcetrapib, que reduziu o LDL e até mesmo aumentou a lipoproteína de alta densidade (HDL). Baycol e torcetrapib foram muito eficazes como agentes redutores do LDL, mas também foram muito eficazes em matar pessoas, razão pela qual eles não estão mais no mercado. Assim, diminuir os níveis de LDL, por si só, não é suficiente para reduzir a incidência do infarto do miocárdio e permitir que alguém sobreviva ao tratamento.

A pergunta deveria ser, porque níveis elevados de LDL estão associados ao IM? A resposta é que o LDL não é o "mau colesterol", que prejudicaria as paredes dos vasos sanguíneos e "obstruiria as artérias", como os anúncios das companhias farmacêuticas incorretamente colocam. Parte do problema é que o LDL se torna glicado pela glicose, o que distorce suficientemente a lipoproteína de forma que ela não pode se ligar ao receptor LDL. A molécula de LDL glicada então se acumula no sangue e se torna oxidada. É a LDL oxidada que contribui para a deterioração da parede do vaso sanguíneo, e não o LDL (normal) nativo. Como impedir o açúcar de glicar o LDL? Mantendo o açúcar baixo no sangue através de exercícios e uma dieta baixa em carboidratos - 2 estratégias bastante simples, que nunca foram comparadas cabeça-a-cabeça com as estatinas, em ensaios clínicos para reduzir a doença coronária arterial, tal-

vez porque os resultados seriam desinteressantes para as empresas farmacêuticas que patrocinam esse tipo de pesquisa.

A outra maneira de olhar para o LDL e IM é que, quando o LDL torna-se oxidado e glicado ele torna-se ineficaz em fazer o que supostamente deveria fazer, que é matar as bactérias (sim, LDL é uma parte do sistema imunológico) e construir novas células. Em resposta à crescente concentração de LDL oxidado (ineficaz), o fígado produz mais LDL, aumentando assim a concentração de LDL no soro total. Este é real motivo porque os níveis totais de LDL podem estar correlacionados com a incidência do infarto do miocárdio, mas na verdade é a sinergia entre as dietas altas de açúcar e LDL oxidado (e pressão arterial elevada), que causa danos às paredes arteriais.

Então, não é que o LDL seja inerentemente aterogênico. A molécula de LDL é uma parte essencial de ótima saúde, servindo para trabalhar com glóbulos brancos para matar agentes patogênicos e para reconstruir tecidos danificados. É a oxidação do LDL que, precipitado pelo estresse, tabagismo, falta de exercício e uma dieta rica em açúcar, que é aterogênico. A literatura sobre esse assunto é vasta, sendo que cito no final deste pequeno artigo alguns trabalhos que mostram que os níveis de LDL oxidado são muito melhores indicadores de doença coronária arterial do que o LDL nativo (1, 2, 3).

*Eu fiz uma revisão de apenas uma pequena parte dos milhares de artigos médicos e dezenas de livros que li sobre este assunto. Com base na minha leitura, e as conclusões dos peritos nesse campo, há boas razões para ser cético sobre as reivindicações que as estatinas têm melhorado a saúde cardíaca, na ausência de efeitos colaterais significativos. Na minha recente palestra** eu revi evidências devidamente comprovadas, publicadas em revistas médicas altamente respeitadas, de extensos efeitos colaterais adversos das estatinas, diferente do que é geralmente relatado nos trabalhos de pesquisa patrocinados pelas companhias farmacêuticas. Para uma redução relativamente pequena de eventos cardíacos na população tratada, o custo das estatinas tanto no sentido financeiro quanto em termos de melhoria insuficiente na saúde geral e sobrevida não tem justificativa."*

* David Diamond, Ph.D, é professor do Depts de Psicologia e Farmacologia Molecular e Fisiologia, Centro de Pesquisa pré-clínica e clínica em PTSD. Diretor, USF Neuroscience Collaborative, 4202 E. Fowler Ave (PCD 4118G), Tampa, FL 33620. Sua homepage é <http://psychology.usf.edu/faculty/diamond/>

** O artigo que resume a sua palestra e inclui o vídeo on-line está em <http://www.cas.usf.edu/news/s/176/>

Referências:

1. Margareta Kristenson, Bo Ziedén, et al. Antioxidant state and mortality from coronary heart disease in Lithuanian and Swedish men: concomitant cross sectional study of men aged 50. *BMJ* 1997;314:629–33
2. Christa Meisinger, Jens Baumert, et al. Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein, a Strong Predictor for Acute Coronary Heart Disease Events in Apparently Healthy, Middle-Aged Men From the General Population. *Circulation* 2005;112:651-657
3. Huiling Huang, Weiyi Mai, Dan Liu, et al. The oxidation ratio of LDL: A predictor for coronary artery disease. *Disease Markers* 24 (2008) 341–349

Comentário

Na teoria da acidez na aterosclerose apoiamos a existência de uma ligação entre a oxidação do LDL e o pH ácido, apresentando diferentes estudos comprovando esse relacionamento (1).

Referência

1. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.”, disponível no Infarct Combat Project (Ver pág. 77)

Tensão tangencial hemodinâmica, calcificação e aterosclerose

A calcificação na aterosclerose ocorre nos locais de placas ateroscleróticas onde existe uma combinação de necrose celular, inflamação e deposição de colesterol.

A calcificação ectópica vascular era vista até recentemente como uma passiva conseqüência da idade. Embora seja reconhecido que a calcificação ectópica vascular represente uma conseqüência de um processo desregulado, a etiologia molecular específica permanece obscura. Existem idéias conflitantes a respeito dos mecanismos subjacentes a calcificação cardiovascular, e a importância patológica e de prognóstico continuam uma matéria de discussão (1). A osteoporose, que está associada com a deficiência de cálcio, tem sido também associada em muitos estudos com a aterosclerose, com achados de que a densidade mineral dos ossos declina enquanto a placa aterosclerótica aumenta. Nós discutimos sobre esse assunto durante o ano passado advogando a acidose como o vínculo entre essas duas doenças (2).

A calcificação coronária arterial (CAC) medida por tomografia computadorizada (CT scans) tem sido considerada como uma confirmação radiográfica da aterosclerose, predizendo eventos cardiovasculares, e avaliados como uma medida substituta nos testes randomizados. Todavia, em um estudo publicado em 2009 a taxa anual de CAC medida em 10 ensaios se observou uma taxa de 17% a qual foi vista como moderada para pacientes com doença renal crônica e aqueles recebendo diálise. Esse estudo não observou consistência ou efeito reprodutível de qualquer terapia nesses resultados. Os dados sugeriram aos autores que a CAC talvez não seja um alvo substituto adequado para os ensaios de tratamento em pacientes com doença cardiovascular ou renal quando medido após 12 meses ou relatado em bases anuais (3).

Não obstante, um estudo bastante recente pelo MESA (Multi Eth-

nic Study of Atherosclerosis) mostrou que mesmo em pacientes saudáveis com lipoproteína de baixa densidade no colesterol (LDL-C) há uma associação com efeitos adversos na doença coronária se o CT scan demonstra um acúmulo de cálcio nas suas artérias coronárias. De 5.627 participantes os quais não estavam recebendo qualquer terapia de redução de lipídeos na linha de base 3.714 (66%) tiveram um LDL-C 130mg/dl. Entre as pessoas com um baixo LDC-C, idade mais avançada, sexo masculino, hipertensão, diabetes e baixa lipoproteína de alta densidade (HDL-C) foram associadas com eventos adversos (4).

É interessante notar que um aumentado conteúdo de cálcio nas dietas suplementadas com colesterol houve um decréscimo na aterosclerose em coelhos. Também, alguns estudos epidemiológicos sugeriram que altos níveis de cálcio na água potável podem decrescer a aterosclerose (5).

Tensão tangencial hemodinâmica e calcificação

Um recente estudo desenvolvido na Suíça, tendo como alvo investigar a morfologia regional da placa e usando ultra-som intravascular e histologia virtual nas bifurcações da artéria coronária, achou que segmentos na parede contralateral da bifurcação a qual foi previamente identificada como regiões com baixa tensão tangencial, não somente exibiram uma alta carga na placa, mas também um maior grau de calcificação (6). Um relacionamento análogo foi sugerido em estudos prévios indicando que forças mecânicas têm um papel na calcificação da válvula aórtica. Já que o depósito de cálcio ocorre quase exclusivamente nas superfícies dos folhetos da válvula aórtica foi colocada a hipótese de que os padrões adversos dos fluidos da tensão tangencial na superfície aórtica dos folhetos AV promovem calcificação (7,8,9)

Na teoria da acidez na aterosclerose a tensão tangencial hemodinâmica é um importante passo no processo levando a aterogênese (10).

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

Referências

1. Johnson RC, Leopold JA and Loscalzo J. Vascular calcification: Pathological mechanisms and clinical implications. *Circulation Research* 2006; 99: 1044 - 1059. Full free text at <http://circres.ahajournals.org/content/99/10/1044.full>
2. Acidez: O vínculo entre a aterosclerose e a osteoporose. (Ver pág. 69)
3. McCullow PA and Chinnayan KM. Annual progression of coronary calcification in trials of preventive therapies: A systematic review. *Arch Intern Med* 2009, 169 (22):2064-70. Full free text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/169/22/2064>
4. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol*, 2011;58:364-374
5. HSU HH and Culley NC. Effects of dietary calcium on atherosclerosis, aortic calcification, and icterus in rabbits fed a supplemental cholesterol diet. *Lipids in Health and Disease* 2006, 5:16. Full free text <http://www.lipidworld.com/content/5/1/16>
6. Toggweiler S, Urbanek N, Schoenenberger AW, Erne P. Atherosclerosis, 2010 Oct;212(2):524-7
7. Hoehn D, Sun L and Sucusky P. Role of pathologic shear stress alterations in aortic valve endothelial activation. *Cardiovascular Engineering and Technology* 2010, V1;N2: 165-178. Full free text at <http://www.springerlink.com/content/f777qk521r48237/>
8. Ge L, Sotiropoulos F. Direction and magnitude of blood flow shear stresses on the leaflets of aortic valves: is there a link with valve calcification? *J Biomech Eng* 2010 Jan;132(1): 014505
9. Yap CH, Saikrishnan N, Tamilselvan G and Yoganathan AP. Experimental measurement of dynamic fluid shear stress on the aortic surface of the aortic valve of the aortic valve leaflet. *Biomech Model Mechanobiol*, 2011 Mar 18
10. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

Tanto a restrição quanto um alto consumo de sal podem resultar em doença cardiovascular

Por séculos o sal foi visto como essencial para a saúde humana. Nos últimos anos têm acontecido uma intensa discussão quanto aos benefícios ou potencial dano na redução do consumo de sal (Cloreto de sódio), pela população em geral. Um antigo defensor da redução de sal é o Dr. Graham MacGregor da Queen Mary University of London, Londres, UK. No lado oposto existe um crescente número de médicos que não concordam com uma restrição generalizada no consumo de sódio. Um deles é o Dr. Michael Alderman do Albert Einstein College of Medicine, Nova York, EUA, que diz que os dados disponíveis não providenciam suporte para qualquer recomendação universal para um nível em particular de cloreto de sódio na dieta (1, 2).

De qualquer forma é importante enfatizar que uma redução geral no consumo de sal na dieta pode ser conseguida apenas através da redução do conteúdo do cloreto de sódio dos alimentos processados, os quais significam cerca de 75% a 80% do cloreto de sódio consumido diariamente (3). Mesmo o sal de mesa atualmente consumido é industrialmente processado com os minerais essenciais removidos quase completamente.

Recentemente um estudo Europeu questionou a necessidade de se reduzir o consumo de sal na população em geral e refutou as estimativas geradas por computador quanto as vidas e custos de cuidados na saúde que seriam salvos pela redução no consumo de sódio. Os autores ressaltaram que os estudos prévios onde nos quais as recomendações para a redução no consumo de sal foram baseadas são todos de curto prazo, testes de intervenção controlada, nos quais existem reduções na pressão sangüínea de pacientes hipertensos e um pequeno decréscimo na pressão sangüínea de voluntários normotensos, com a redução de sódio, e esses estudos foram extrapolados para a população como um todo. Os autores

também notam que a presunção de que um consumo mais baixo de sal iria no longo prazo reduzir a pressão sangüínea, não foi confirmada em estudos longitudinais baseados na população. O achado mais controverso neste estudo prospectivo, que envolveu 3681 participantes sem doença cardiovascular, foi de que o consumo reduzido de sódio - da forma como foi medida por 24-horas a extração de sódio - foi associada com uma aumentada mortalidade cardiovascular. No estudo os autores disseram que o mecanismo fundamental que explicaria a associação inversa entre a mortalidade cardiovascular e a extração de sódio na urina por 24 horas, poderia ser que um consumo de sal baixo o suficiente para decrescer a pressão sangüínea também aumentou a atividade do nervo simpático, decresceu a sensibilidade à insulina, ativou o sistema renina-angiotensina e estimulou a secreção de aldosterona (4).

Esse estudo Europeu não foi o primeiro a achar que uma dieta com baixo conteúdo de sódio seja prejudicial à saúde. O estudo NHANES, publicado em 2006, constituído de uma amostra com 7154 participantes, descobriu que uma dieta com baixo teor de sódio foi associada com a estimulação do sistema nervoso simpático, e com um aumento nos resultados de mortalidade na doença cardiovascular e por todas as causas. Outros testes de curto prazo também observaram a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e no sistema nervoso simpático, um decréscimo na sensibilidade à insulina, e aumentos nas concentrações do colesterol LDL, triglicérides e de ácido úrico (6).

Graham MacGregor, convidado para discutir o estudo pelo *Heartwire* (7), demonstrou irritação a respeito dos comentários sobre os possíveis mecanismos adjacentes citados no estudo Europeu, (4), dizendo “Nós mostramos em nossa meta-análise que reduzindo o sal nos montantes que estamos recomendando não há aumento na atividade do simpático, existe um trivial aumento na renina, e nenhuma evidência de quaisquer efeitos adversos, nenhum significado fisiológico seja o que for.”

O Dr. MacGregor também havia reagido em 2003 (8), em uma correspondência para o *Jornal Circulation*, quanto aos achados feitos por Grassi e colegas nos efeitos da modesta redução de sal na atividade simpática (9).

De outro lado, por causa dos níveis de noradrenalina no plasma durante um alto consumo de sal permanecerem inalterados em pacientes sensitivos ao sal, mas reduzidos em pacientes normais e nos pacientes hipertensivos não sensitivos ao sal, foi sugerido que esses relacionamentos anormais no consumo de sal, teriam origem na atividade simpática (10). É interessante notar sobre a descoberta feita há vários anos de que uma dieta com alto teor de sódio pode deprimir a função barorreflexa, levando ao estímulo da ativação simpática (11).

Tendo em vista que tanto a restrição quanto um maior consumo de sódio na dieta podem ser deletérios à saúde humana, não partilhemos da opinião quanto a uma restrição indiscriminada no consumo de sódio ao nível da população, e como uma recomendação universal, seja uma boa solução para ajudar na prevenção da doença cardiovascular. Na nossa idéia o balanço de sal no organismo deve ser pensado de acordo com requerimentos individuais.

Além de tudo porque acreditamos que a predominância do simpático seja o fator primário na cascata de eventos levando a doença cardiovascular, de acordo com nossa teoria da acidez na aterosclerose (12).

Referências

1. He FJ and MacGregor GA, . How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42:1093-1099. Full free text at <http://hyper.ahajournals.org/cgi/reprint/42/6/1093>
2. Michael H. Alderman, Evidence Relating Dietary Sodium to Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 25, No. 3, 256S–261S (2006). Full free text at http://www.jacn.org/content/25/suppl_3/256S.full
3. Klaus D et al. Salt restriction for the prevention of cardiovascular disease. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(26):457-62. Full free text at

<http://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=77388>

4. Stolarz-Skrypek K, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 2011; 305:1777-1785
5. Cohen HW, et al. Sodium Intake and Mortality in the NHANES II Follow-up Study. *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 275.e7-275.e149.
6. Jurgens G, Graudal NA. Effects of low sodium data versus high sodium diet on blood pressure, renin aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; Issue 1. Art. No.: CD004022
7. New Salt paper causes controversy. *Heartwire*, May 3, 2011 (<http://www.theheart.org>)
8. He FJ and MacGregor GA. Salt intake and sympathetic activity. *Circulation* 2003 Apr 29; 107 ((16): 108 author reply. Full free text at <http://circ.ahajournals.org/ggi/reprint/107/16/e108>
9. Guido Grassi, et al. Short- and Long-Term Neuroadrenergic Effects of Moderate Dietary Sodium restriction in Essential Hypertension. *Circulation.* 2002;106: 1957-1961. Full free text at <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/106/15/1957>
10. Campese VM, et al. Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int.*, 1982; 21: 371-378
11. MA Creager, et al. Sodium depresses arterial baroreceptor reflex function in normotensive humans. *Hypertension* 1991;17;989-996
12. Carlos ETB Monteiro, "Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese (Ver pág. 77)

Comentário adicional

Há poucos dias um novo estudo (1) mostrou que pessoas que consomem muito sal e pouco potássio em sua dieta tiveram um significativo aumento no risco de óbito por doença cardiovascular comparado com aqueles que tiveram uma mais baixa relação entre sódio e potássio. O estudo, que teve uma média de 14,8 anos de follow-up, coletando dados sobre 12.267 pessoas, não é o primeiro estudo a achar uma associação entre alta pressão sanguínea e altos níveis de consumo de sal e baixos níveis de ingestão de potássio. No entanto, a Dra. Elena Kuklina, co-autora desse estudo, disse ao *Heartwire* (2) que esse é o primeiro grande estudo nacional avaliando sódio e potássio ao mesmo tempo. Ela também disse que "As maiores implicações de seus achados são de que uma

dieta balanceada em ambos os nutrientes é importante. As pessoas deveriam tentar reduzir o sódio em particular através do consumo menor de alimentos processados, mas também deveriam aumentar a ingestão de potássio".

A Dra. Kublina também enfatizou junto ao Heartwire que as pessoas precisam entender sobre o maciço impacto que o processamento tem quanto aos alimentos. Ela cita, por exemplo, que 100 g de carne de porco não processada contém 61 mg de sódio e 340 mg de potássio, mas transformando isso em presunto altera essa relação significativamente, a um rendimento colossal de 921 mg de sódio e, de outro lado, reduz o conteúdo de potássio a 240 mg.

Falando sobre os resultados desse estudo o Dr. David Brownstein, um colega no THINCs, fez uma interessante observação dentro de nosso fórum interno, sobre o alto consumo de sal dependendo do seu tipo, se sal refinado ou não refinado. O Dr. David disse que "Sal refinado carece de potássio. O uso de sal refinado leva ao desbalanceamento de sódio/potássio. Isso pode ser retificado pelo uso de sal não refinado o qual contém tanto sódio (menores montantes se comparado com sal refinado) e potássio. Esse artigo arrematou, deveria ser intitulado de 'Os problemas com sal refinado: A deficiência de potássio'.

Eu concordo com o Dr. David Brownstein, nessa sua opinião. Principalmente levando-se em consideração quanto a importância das alterações na atividade sódio/potássio conforme expressadas em nosso trabalho sobre a teoria da acidez na aterosclerose (3).

Referências

1. Yang Q, Liu T, Kuklina EV et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults. Prospective data from the Third National Health and Examination Survey. Arch Intern Med 2011, 171 (13):1183-91
2. Sodium/potassium ratio important for health. Heartwire, July 11, 2011
3. Carlos ETB Monteiro, "Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese (Ver pág. 77)

A elevação do ácido láctico: o vínculo entre a artrite reumatóide e a aterosclerose?

A artrite reumatóide (AR) é considerada uma doença sistêmica inflamatória auto-imune. No entanto, o que desencadeia o início da AR continua desconhecido.

Pacientes com AR têm uma alta prevalência aterosclerótica pré-clínica, independentemente dos fatores de risco tradicionais, sugerindo que a inflamação crônica e, possivelmente, a severidade da doença são aterogênicas nessa população (1).

A respeito desse assunto um editorial publicado no *Jornal Circulation* em 1999 discutiu sobre as muitas similaridades partilhadas pela AR e aterosclerose (2).

Investigações recentes acharam que o processo aterosclerótico começa bastante cedo no curso da AR, com o estudo revelando um significativo aumento na espessura da íntima-média, um indicador de aterosclerose, em apenas 18 meses (3).

Outro recente estudo achou um rápido aumento no risco do infarto do miocárdio na sequência do diagnóstico de AR nos pacientes diagnosticados com a doença entre 1995 a 2006 (4).

Estudando sobre a matéria nós procuramos por estudos que investigaram disfunção autônoma cardiovascular em doenças reumáticas. Embora existam poucos estudos realizados nessa direção, nós pudemos verificar que a atividade do sistema nervoso simpático pode estar elevado na AR, comparativamente com pacientes saudáveis (5, 6). De acordo com nosso ponto de vista a predominância do simpático é o fator primário na cascata de eventos que induz a elevação no ácido láctico e ambiente ácido gerando a aterogênese (7, 8).

Também descobrimos um estudo dos anos 80 mostrando altos valores de lactato em soropositivos AR e também na artrite induzida por cristais, com o autor sugerindo que a medida do lactato sinovial poderia ser um confiável indicador para diferenciação das

artrites inflamatórias (9). Em paralelo, o montante de lactato liberado pelo miocárdio foi mostrado estar relacionado com a severidade da doença da artéria coronária (10, 11).

Indo mais fundo em nossa pesquisa ficamos bastante surpreso com a seguinte informação contida em um trabalho publicado em 1924 (12), intitulado “The alleged role of lactic acid in arthritis and rheumatoid conditions”, que diz:

“Richardson, em 1858, publicou os resultados de extensos experimentos em cães nos quais a injeção de largas quantidades de ácido láctico, intraperitoneal, foi seguida por um severo envolvimento das articulações. A condição das articulações foi similar aquela vista na artrite aguda, com Richardson sugerindo que a síndrome artrítica era devida a uma acumulação do ácido no organismo. Essa teoria encontrou suporte adicional em 1877, quando Foster relatou que a administração de ácido láctico pela boca em dois pacientes diabéticos resultou em articulações dolorosas e inchadas. As dores e inchaços persistiram enquanto a administração de ácido láctico foi continuada e desapareceu prontamente após o ácido ser descontinuado. Esses experimentos iniciais aparentemente nunca foram repetidos ou estendidos, mas exerceram alguma influência na formação de hipóteses quanto a esta doença”.

Este trabalho de 1924 fortalece nossos pensamentos colocados no artigo “Antigos experimentos com coelhos e cães providenciam poderosa evidência para a Teoria da Acidez na Aterosclerose ” onde foi mostrado que cães e coelhos alimentados com ácidos podem desenvolver lesões ateroscleróticas (13).

Referências

1. Roman M. J, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 249-256. Full free text at <http://www.annals.org/content/144/4/249.full.pdf+html>
2. Vincenzo Pasceri and Edward Yeh. Editorial, “A tale of two diseases - Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis“, *Circulation*, 1999; 100:2124-2126. Full free text at

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

- <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/circulationaha;100/21/2124>
3. Sodergren et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R158. Full free text at <http://arthritis-research.com/content/12/4/R158>
 4. Holmqvist M. E. et al. Rapid increase in myocardial infarction risk following diagnosis of rheumatoid arthritis amongst patients diagnosed between 1995 and 2006”, *J Intern Med* 2010; 268:578-585.
 5. Aydemir , V. Yazisiz et al. Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2010) 19, 255—261.
 6. Dekkers JC et al. Elevated sympathetic nervous system activity in patients with recently diagnosed rheumatoid arthritis with active disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jan-Feb;22(1):63-70.
 7. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
 8. Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica. , Carlos Monteiro (Ver pág. 61)
 9. Gobelet C and Gerster J. C. Synovial fluid lactate levels in septic and non-septic arthritides. *Annals of the Rheumatic diseases*, 1984, 43, 742-745.
 10. G. Jackson, Lynne Atkinson, M. Clark, B. Crook, P. Armstrong, and S. Oram, Diagnosis of coronary artery disease by estimation of coronary sinus lactate. *British Heart Journal*, 1978, 40, 979-983 Full free text at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC483520/>
 11. Gertz EW, Wisneski JA, Neese R, Bristow JD, Searle GL, Hanlon JT: Myocardial lactate metabolism: evidence of lactate release during net chemical extraction in man. *Circulation* 1981, 63: 1273-1279. Full free text at <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/63/6/1273>
 12. F . A Cajori et al. The alleged role of lactic acid in arthritis and rheumatoid conditions. *Arch Intern Med*. 1924;34(4):566-572.
 13. Antigos experimentos com coelhos e cães providenciam poderosa evidência para a Teoria da Acidez na Aterosclerose , Carlos Monteiro (Ver pág. 51)

O potencial efeito positivo da melhoria na atividade barorreflexa na prevenção e tratamento da aterosclerose

A função barorreflexa ou reflexo barorreceptor é um dos mecanismos homeostáticos do organismo para regular a pressão sanguínea através do controle da frequência cardíaca, força das contrações do coração e diâmetro dos vasos sanguíneos. Os mais importantes barorreceptores arteriais estão localizados no seio da carótida e no arco aórtico. Esses barorreceptores respondem ao estiramento da parede arterial de forma que se a pressão arterial subitamente aumentar, as paredes desses vasos expandem passivamente, estimulando a ativação desses receptores. No caso da pressão sanguínea arterial cair subitamente, o estiramento diminuído das paredes arteriais leva a uma redução na ativação do receptor. A perda da influência estabilizadora do controle vagal aumenta a susceptibilidade de influências simpáticas. De outro lado o resultado da melhoria barorreflexa é a inibição do sistema nervoso simpático e ativação do sistema nervoso parassimpático.

É interessante notar o dano ou redução da sensibilidade barorreflexa em frente de alguns fatores chave para a aterosclerose, doença cardiovascular e acidente vascular cerebral, como por exemplo, o envelhecimento, a ingestão de açúcares, em especial nas dietas com alto conteúdo de frutose, e o fumo.

Relacionados à aterosclerose existem alguns estudos mostrando que na ateromatose bilateral da carótida (1) e em uma maior espessura da íntima-média da carótida (2), a sensibilidade barorreflexa é reduzida ou danificada.

Nessa direção um estudo publicado em 2005 indicou que a disfunção barorreflexa arterial promove o desenvolvimento da aterosclerose em ratos, e que a inflamação pode estar envolvida no processo (3). Os mesmos autores demonstraram em uma mais recente publicação de que baixas doses de ketanserina, um anti-hipertensivo, preveniu o desenvolvimento da aterosclerose em

ratos e coelhos espontaneamente hipertensivos, pelo menos em parte, através da intensificação da sensibilidade barorreflexa arterial (4). Outras drogas anti-hipertensivas como betabloqueadores podem intensificar a sensibilidade barorreflexa (5) com efeitos positivos na aterosclerose (6). Os glicosídeos cardíacos, que representam outra classe de remédios, também aumentam o controle barorreflexo cardiopulmonar da atividade simpática (7), o qual é provavelmente responsável pelos potenciais efeitos da digital na aterosclerose (6,8,9).

Ao lado das drogas mencionadas acima existem alguns estudos recentes sugerindo que ácidos graxos poliinsaturados - ômega-3 (19), cacau (10), vitaminas como, por exemplo, vitamina C (11,12), vitamina E (13) e ácido fólico (14,15), a parte de exercícios aeróbicos (16,17) e da respiração lenta (18), melhoram a sensibilidade barorreflexa com possíveis efeitos positivos no tratamento e prevenção da aterosclerose, de acordo com o ponto de vista da teoria da acidez (6), onde a predominância simpática é o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica.

Referências

1. Nasr N et al. Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis. *Stroke*;36:1891-1895
2. Gianoros PJ et al. Greater intima-media thickness in the carotid bulb is associated with reduced baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens*. 2002; 15(6): 486-491
3. Cai GJ et al. Arterial baroreflex dysfunction promotes atherosclerosis in rats. *Atherosclerosis*, 2005 Nov; 183(1):41-7
4. Yu YS et al. Effects of low-dose ketanserin on atherosclerosis in rats and rabbits. *Can J Physiol Pharmacol* 2010 Nov;88(11):1054-60
5. Truijen J et al. Baroreflex sensitivity is higher during acute psychological stress in healthy subjects under B-adrenergic blockade. *Clin Sci (Lond)*, Feb 2011; 120(4):161-167
6. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
7. Schobel HP et al. 1991. Contrasting effects of digitalis and dobutamine on baroreflex sympathetic control in normal humans, *Circulation* V84, 1118-1129. Texto gratuito em <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/84/3/1118>

8. Jagielska J. et al. Digitoxin elicits anti-inflammatory and vasoprotective properties in endothelial cells: Therapeutic implications for the treatment of atherosclerosis?, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.019
9. Kolkhof P et al. Cardiac glycosides potently inhibit C-reactive protein synthesis in human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010 Mar 26;394(1):233-9. Epub 2010 Mar 3.
10. Akita M et al., Effects of cacao liquor polyphenols on cardiovascular and autonomic nervous functions in hypercholesterolaemic rabbits. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008 Dec;103(6):581-7.
11. Kevin D. Monahan et al, Ascorbic acid increases cardiovagal baroreflex sensitivity in healthy older men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H2113–H2117, 2004.
12. Gianfranco Piccirillo et al., Influence of Vitamin C on Baroreflex Sensitivity in Chronic Heart Failure. *Hypertension.* 2003; 41:1240-1245.
13. Peter Studinger et al., Effect of vitamin E on carotid artery elasticity and baroreflex gain in young, health adults. *Autonomic Neuroscience*, V 113, I1, Pages 63-70; 2004
14. Béchir M et al., Folic Acid Improves Baroreceptor Sensitivity in Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*;45:44–48), 2005
15. Xiu-juan MA et al, Clonidine, moxonidine, folic acid, and mecobalamin improve baroreflex function in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin* 2007 Oct; 28 (10): 1550–1558
16. Deley G et al., Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training. *Hypertension*, 2009;53:826-832
17. Effects of long-term exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2011 Mar;25(3):217-27
18. Carlos Monteiro, Respiração lenta aumenta a sensibilidade barorreflexa e reduz a atividade simpática com benéficos efeitos sobre a doença cardiovascular. (Ver pág. 42)
19. Radaelli A, Cazzaniga M, Viola A, et al. Enhanced baroreceptor control of the cardiovascular system by polyunsaturated fatty acids in heart failure patients *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1600-1606. Texto gratuito em <http://content.onlinejacc.org/cgi/reprint/48/8/1600.pdf>

A infecção através de bacteremia leva a hiperatividade do simpático e então ao processo aterosclerótico

Pesquisas sugerem há bastante tempo que a infecção pode ser a causa ou promover aterosclerose. Essa idéia é suportada por muitos relatos e estudos epidemiológicos (1).

Entretanto, os principais testes usando antibióticos falharam em provar seus efeitos de proteção na prevenção secundária da doença arterial coronária (2).

A doença periodontal, uma das mais comuns infecções crônicas de bactérias, pode representar um cenário favorável para verificar a conexão entre infecção e aterosclerose/doença cardiovascular.

Os primeiros pesquisadores a indicar um relacionamento entre infecções orais e aterosclerose foram Mattila e colegas. Em seu estudo publicado em 1989 eles identificaram a doença periodontal como um independente preditor de um elevado risco de infarto do miocárdio (3).

Muitos estudos estão sugerindo uma fonte oral para a bactéria associada à placa aterosclerótica, com a demonstração da presença de patogênicos periodontais viáveis nas placas ateroscleróticas (4, 5, 6, 7). Relativamente a esse ponto uma interessante hipótese foi proposta em 2004 de que a infecção periodontal poderia levar a breves episódios de bacteremia com a inoculação da placa aterosclerótica por patogênicos periodontais tais como *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Tannerella forsythensis* (8).

Relacionada a esse assunto uma recente revisão de estudos diz que procedimentos clínicos por dentistas nos dentes e periodontica, junto com a escovação diária feita por pacientes, produz uma bacteremia transitória, a qual pode causar uma infecção secundária em um tecido ou órgão distante, inclusive artérias. Para os autores dessa revisão é evidente que ambos os procedimentos cirúrgicos endodônticos e instrumentação não cirúrgica de raiz de canal du-

rante endodontia podem produzir bacteremia transitória. Também enfatizaram que a extração de dente causa bacteremia em 100% das vezes (9)

Coincidentemente, um estudo publicado no mês passado revelou dados de pacientes do Medicaid mostrando que os riscos de eventos cardiovasculares adversos aumentam agudamente no mês seguinte ao tratamento invasivo dental e então gradualmente retornam ao normal após 6 meses (10)

Contudo, uma importante informação é deixada de lado pela maioria dos investigadores estudando a conexão entre a infecção oral e aterosclerose/doença cardiovascular. Eles não tomam em consideração de que o sistema nervoso simpático é intensamente ativado durante a bacteremia. Isso foi demonstrado por estudos mostrando que o tônus do simpático rapidamente aumenta após injeção experimental ou infusão de bactérias e similarmente durante bacteremia em humanos (11, 12, 13, 14).

Além disso, em uma revisão sistemática publicada em 2007, cerca de 57% dos estudos mostrou uma relação positiva entre estresse/fatores psicológicos e doença periodontal (15). Esses resultados são reforçados por um estudo bastante recente indicando que o sistema nervoso simpático é envolvido no desenvolvimento da periodontite e que o bloqueio dos beta-receptores no tecido periodontal por um simpatolítico (propranolol) inibiu a diferenciação entre osteoclastos e preveniu perda de osso alveolar induzido por *Porphyromonas gingivalis* (16)

Dentro do ponto de vista da teoria da acidez na aterosclerose a predominância do simpático é o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica. Portanto, pensamos que a infecção através da bacteremia pode ser adicionada a longa lista de fatores de risco para aterosclerose/doença cardiovascular, como mencionado no trabalho sobre a teoria da acidez e em outros artigos prévios publicados nesse blog (17).

Referências

1. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis. Emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999;100:20–8.
2. Anderson JL. Infection, antibiotics and atherothrombosis: end of the road or new beginnings?, *N Eng J Med* 2005;352:1706-1709
3. Mattila K, Nieminen MS, Valtonen VV, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989;298:779–82.
4. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 71:1554–1560, 2000
5. Stelzel M, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* DNA in aortic tissue by PCR. *J Periodontol* 73:868–870, 2002
6. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Jr, Progulsk-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:e17–e18, 2005
7. Gaetti-Jardim E, Jr, Marcelino SL, Feitosa AC, Romito GA, Avila-Campos MJ. Quantitative detection of periodontopathic bacteria in atherosclerotic plaques from coronary arteries. *J Med Microbiol* 58:1568–1575, 2009
8. Giacona MB, Papapanou PN, Lamster IB, Rong IL, D'Agati VD, Schmidt AM, and Lalla E. *Porphyromonas gingivalis* induces its uptake by human monocytes/macrophages and promotes foam cell formation in vitro. *FEMS Microbiol Letter*. 241, 95-101, 2004
9. Cotti E, Dessi C, Piras A, Mercurio G. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *International Journal of Cardiology*, 2010, doi 10.1016/j.ijcard.2010.08.011
10. Minassian C, D'Aiuto F, Hingoriani AD, Smeeth L. Invasive dental treatment and risk for vascular events. A self-controlled case series. *Ann Intern Med* 2010; 153:499-506
11. Palsson J, Ricksten SE, Delle M, Lundin S. Changes in renal sympathetic nerve activity during experimental septic and endotoxin shock in conscious rats. *Circ Shock* 1988; 24:13341.
12. Jones SB, Kovarik MF, Romano FD. Cardiac and splenic norepinephrine turnover during septic peritonitis. *Am J Physiol* 1986; 250:R8927.
13. Leinhardt DJ, Arnold J, Shipley KA, Mughal MM, Little RA, Irving MH. Plasma NE concentrations do not accurately reflect sympathetic nervous system activity in human sepsis. *Am J Physiol* 1993; 265:E2848.
14. Straub RH, Pongratz G, Weidler C, Linde HJ, Kirschning CJ, Glück T, Schölmerich J, Falk W. Ablation of the sympathetic nervous system decreases gram-negative and increases gram-positive bacterial dissemination: key roles for

tumor necrosis factor/phagocytes and interleukin-4/lymphocytes. *Infect Dis.* 2005 Aug 15;192(4):560-72.

15. Daiane C. Peruzzo, Bruno B. Benatti, Glaucia M.B. Ambrosano, Getúlio R. Nogueira-Filho, Enilson A. Sallum, Márcio Z. Casati, and Francisco H. Nociti Jr. A Systematic Review of Stress and Psychological Factors as Possible Risk Factors for Periodontal Disease. *Journal of Periodontology*, August 2007, Vol. 78, No. 8, Pages 1491-1504

16. Okada Y, Hamada N, Kim Y, Takahashi Y, Sasaguri K, Ozono S, Sato S. Blockade of sympathetic b-receptors inhibits Porphyromonas gingivalis-induced alveolar bone loss in an experimental rat periodontitis model. *Arch Oral Biol.* 2010 Jul;55(7):502-8.

17. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

Associação da anormalidade nos lipídeos com a produção anormal de lactato e a progressão da doença arterial coronária

A associação dos níveis aumentados dos lipídeos com o lactato anormal no metabolismo pode fornecer um eficiente teste de triagem para a detecção da doença arterial coronária (1). De fato, foi demonstrado que a anormalidade dos lipídeos no plasma e a produção de lactato no miocárdio, no tempo do estudo inicial, foram significativamente associadas com uma progressão arteriográfica subsequente (2).

Em nossa opinião o aumento nos lipídeos do plasma, apresentado nesses estudos, poderia ser uma resposta à injúria do endotélio arterial, relacionado com uma aumentada liberação de lactato. O conceito da resposta à injúria é suportado pela teoria da acidez na aterosclerose (4)

O montante de lactato liberado pelo miocárdio tem-se mostrado estar relacionado com a severidade da doença arterial coronária em diversos estudos (1,2,3). Um desses estudos (3) demonstrou heterogeneidade do metabolismo de lactato miocárdico em repouso

nos pacientes com doença coronário-miocárdica. Lactato foi liberado ou produzido pelo miocárdio quando não existia nenhuma evidência de isquemia e a diferença de lactato no seio coronário mostrando extração líquida de lactato global.

Referências

1. G. Jackson, Lynne Atkinson, M. Clark, B. Crook, P. Armstrong, and S. Oram, Diagnosis of coronary artery disease by estimation of coronary sinus lactate. *British Heart Journal*, 1978, 40, 979-983. Texto gratuito em <http://circ.ahajournals.org/content/47/3/455.full.pdf>
2. Bemis CE, Gorlin R, et al. Progression of coronary artery disease: A clinical arteriographic study. *Circulation*, Vol XLVII, March 1973. Texto gratuito em <http://circ.ahajournals.org/content/47/3/455.full.pdf>
3. Gertz EW, Wisneski JA, Neese R, Bristow JD, Searle GL, Hanlon JT: Myocardial lactate metabolism: evidence of lactate release during net chemical extraction in man. *Circulation* 1981, 63: 1273-1279. Texto gratuito em <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/63/6/1273>
4. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

Os níveis de ácido láctico no plasma e de desidrogenase láctica (LDH) aumentam com a idade?

Loiseleur e Morel foram os primeiros a relatar em 1931 sobre o aumento na concentração de ácido láctico no plasma com a idade (1). Contudo, em um estudo realizado por Gottfried, Pelz e Clifford, publicado em 1961, não foi observada nenhuma diferença nos níveis de ácido láctico no plasma entre um grupo de 49 homens e mulheres acima de 70 anos de idade e um grupo de controle abaixo de 50 anos de idade (2).

Davis e colegas em estudo publicado em 1966 também relataram que o ácido láctico no plasma não aumenta com a idade. Em dois grupos de pacientes ambulatoriais com idade média de 67 anos, totalizando 544 indivíduos que estavam aparentemente livres de doenças agudas, a análise de regressão para tanto o ácido láctico no

plasma quanto ao LDH não revelou qualquer mudança significativa (3).

Contrastando com os relatos de Gottfried (2) e Davis (3), um estudo por Nagamine e Shima publicado em 1989 indicou a partir de análises químicas no plasma, obtido de 1822 homens e de 1870 mulheres, que os valores para o LDH foram maiores nas mulheres acima de 50 anos de idade. Quando homens e mulheres foram combinados as faixas de referências normais para o LDH tenderam a ser elevadas. Os valores para o colesterol total e triglicérides alcançaram um pico em certa idade (4).

Tomando em vista os resultados conflitantes nos trabalhos acima mencionados, pensamos que novas investigações são necessárias em ordem de definitivamente esclarecer se o ácido láctico no plasma e o LDH aumentam com a idade, se existe correlação com os níveis de colesterol, e sobre uma potencial relação causal, como apregoada pela teoria da acidez na aterosclerose (5).

Lembrando O. J. Pollak, 1952:

“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

Referências

1. Loiséleur J and R Morel. Influence de l'age et de L'état fonctionnel du foie sur la lacticémie. C. R. Soc. Biol, Paris, 106:35-37, 1931
2. Gottfried S. P., et al. Carbohydrate metabolism in healthy old men over 70 years of age. Amer J. med. Sci, 242: 475-480, 1961
3. Davis R. L., Lawton A. H. et al. Serum lactate and lactic dehydrogenase levels of aging males. J. Gerontology 1966, Oct 21(4):571-4
4. Nagamine Y, Shima K. Changes in normal reference ranges for serum chemical analyses with ageing. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1989 Jan;26(1):31-6.
5. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pag. 77)

Enxaqueca, doença cardiovascular e maior concentração de ácido láctico no plasma

Pessoas com enxaqueca, particularmente aquelas com aura (distúrbios sensoriais ou visuais temporários antes ou durante a dor de cabeça), têm um aumentado risco de mortalidade na doença coronário-miocárdica e derrame (AVC), de acordo com pesquisa publicada nesta semana no *British Medical Journal*. O estudo avaliou o impacto de episódios de enxaqueca na meia-idade em 18.725 homens e mulheres nascidos entre 1907 e 1935 que tomaram parte no Reykjavik Study (estabelecido em 1967 pela Associação de Coração da Islândia). No total, o time de pesquisa explorou cerca de 470.000 pessoas-anos de dados com um seguimento de 26 anos. Sua conclusão foi de que a enxaqueca com aura é um fator de risco independente para a doença cardiovascular e mortalidade por todas as causas em homens e mulheres (1).

O interessante é que os sofredores de enxaquecas têm maior concentração de ácido láctico no plasma (2), um fator de risco decisivo para a doença cardiovascular, conforme a teoria da acidez na aterosclerose (3).

Referências

1. Larus S Gudmundsson, Ann I Scher, Thor Aspelund, Jon H Eliasson, Magnus Johannsson, Gudmundur Thorgeirsson, Lenore Launer and Vilmundur Gudnason. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. Published 24 August 2010, doi:10.1136/bmj.c3966, *BMJ* 2010;341:c3966. Full free text at http://www.bmj.com/cgi/content/full/341/aug24_1/c3966
2. Okada H, Araga S, Takeshima T, Nakashima K. Plasma lactic acid and pyruvic acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache*. 1998 Jan;38(1):39-42.
3. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

Respiração lenta aumenta a sensibilidade barorreflexa e reduz a atividade simpática com benéficos efeitos sobre a doença cardiovascular

O controle da respiração tem sido usado como uma estratégia efetiva para acalmar frente a situações estressantes na vida diária durante séculos. O conselho habitual para respirar profundamente sob circunstâncias emocionais tais como estresse, ansiedade e raiva é uma clara indicação disso, ainda que nós não paremos normalmente para considerar a conexão entre nossa respiração e os estados emocionais. Sobre o assunto existe um estudo realizado no Japão onde 241 homens e mulheres completaram o questionário concernente a eventos estressantes na vida real e estratégias de relaxamento que eles usaram para superar esses eventos estressantes. O resultado claramente mostrou que a maioria das estratégias usadas foi a de respiração profunda. Cerca de 60% dos indivíduos relataram que usaram o controle da respiração para acalmar em sua situação estressante. Muitos indivíduos responderam essa questão dizendo que a técnica de respiração abdominal (diafragmática) foi uma efetiva estratégia para acalmar (1).

O relaxamento através de respirações lentas (menos do que 10 ciclos por minuto), usados nas técnicas de ioga e meditação, tem sido pensado por um longo tempo ter efeitos positivos na redução da pressão sangüínea.

Estudos básicos que suportam essas observações clínicas e empíricas e procurando esclarecer o relacionamento entre relaxamento e funções respiratórias começaram nos anos 70. Um trabalho publicado na revista *Psychosomatic Medicine* em 1996 referiu muitos estudos básicos na discussão sobre os usos terapêuticos da respiração lenta na atenuação de respostas autônomas cardíacas em pacientes com distúrbios de ansiedade (2).

Entretanto, apesar das muitas observações clínicas sugerindo esta direção, a ciência médica em geral, particularmente na cardiologia,

tem negligenciado sobre a influência da respiração e de seu relacionamento com o sistema nervoso autônomo e o coração na sua ponderação sobre os fatores de risco cardíaco.

Afortunadamente, estudos recentes estão jogando mais luz e evidências sobre o assunto, dando novas bases para o estabelecimento científico a respeito do vínculo entre estados emocionais e a respiração. Seus achados mostram que a ativação simpática e a desativação do parassimpático estão implicadas na patogênese da hipertensão, apnéia do sono obstrutiva, e da insuficiência cardíaca congestiva, e que a respiração contribui de forma importante para decrescer a hiperatividade simpática e a melhoria da sensibilidade barorreflexa (3 - 13).

É interessante noticiar que o Dr. William Davis, cardiologista e autor do “The Heart Scan Blog”, disse recentemente em uma resposta como convidado no artigo do Jimmy Moore ‘Um leitor pergunta ‘O sangue ácido leva a inflamação arterial? Vamos perguntar aos especialistas’ (14): “Um pensamento final: Interessante, a forma mais fácil e rápida de aumentar o estado alcalino do sangue é a de respirar profundamente. A respiração profunda resulta em dióxido de carbono mais baixo no sangue, resultando em uma alcalinização líquida. Não seria engenhoso se pudéssemos estudar e quantificar essa resposta ao longo do tempo e de seus efeitos sobre a doença aterosclerótica?”

Também interessante é que enquanto alguns estudos documentaram maior atividade simpática nervosa total do músculo (MSNA) durante a hipercapnia comparada com hipóxia, outros estudos observaram uma maior resposta do MNSA frente à hipóxia, comparativamente com hipercapnia, em participantes com frequências de respiração espontâneas, lentas e rápidas. Enquanto que os autores foram incapazes de distinguir se a ativação induzida foi quimiorreflexa, respiratória ou cardiovascular seus dados sugerem que a hipercapnia e hipóxia causam distintos padrões de ativação dentro de regiões normalmente associadas com controle simpático (15,

16).

Tomando em vista que o tratamento com o uso de pressão positiva contínua em via aérea (CPAP) pode reverter os sinais prematuros da aterosclerose (17), pensamos que a prática da respiração lenta pode também contribuir para a prevenção ou regressão da aterosclerose, através da redução da hiperatividade simpática, seja ela estimulada por hipercapnia, hipóxia, ou outros fatores, de acordo com o conceito da teoria da acidez (18, 19).

Ademais, a hipertensão é um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, com os dois processos apresentando alguns mecanismos em comum, sendo o endotélio colocado geralmente como o provável foco central para o efeito de ambas as doenças, com evidências que levam a postulação de que a hipertensão predis põe e acelera a aterosclerose (20).

Comentário

A meditação transcendental não somente reduz o colesterol (21) e a pressão sanguínea (22, 23), mas também reduz o desenvolvimento da aterosclerose (18). Ainda mais interessante é que uma meta-análise de 31 estudos achou que a TM produz uma redução do lactato no plasma (24, 25). Lactato reduzido no plasma indica profundo relaxamento, já que alta concentração de lactato tem sido associada com situações de stress (como por exemplo, alta ansiedade), e alta pressão sangüínea (20). Mais dados sobre lactato, stress, hipertensão e na redução da aterosclerose em pacientes submetidos à Ioga ou TM veja na monografia sobre a teoria da acidez na aterosclerose (18).

Referências

1. Yutaka Haruki, I Homma, Akio Umezawa, Y Hasaoka. Facilitation and Emotion of Breathing During Changes in Emotion, Chapter by Akio Umezawa, Book *Respiration and Emotion*, Springer, 2001
2. Sakakibara M and Hayano J. Effect of Slowed Respiration on Cardiac Parasympathetic Response to Threat. *Psychosomatic Medicine* 58:32-37 (1996). Full free text at <http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/reprint/58/1/32.pdf>
3. Clark ME, Hirschman R., Effects of paced respiration on anxiety reduction in a clinical population, *Biofeedback Self Regul.* 1990 Sep;15(3):273-84.

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

4. Meles E, Giannattasio C, et al. Nonpharmacologic treatment of hypertension by respiratory exercise in the home setting, *Am J Hypertens*. 2004 Apr;17(4):370-4
5. Grossman E, Grossman A, et al. Breathing-control lowers blood pressure, *Hum Hypertens*. 2001 Apr;15(4):263-9.
6. Viskoper R, Shapira I et al. Nonpharmacologic treatment of resistant hypertensives by device-guided slow breathing exercises. *Am J Hypertens*. 2003 Jun;16(6):484-7.
7. Schein MH, Gavish B, et al. Treating hypertension with a device that slows and regularises breathing: a randomised, double-blind controlled study, *J Hum Hypertens*. 2001 Apr;15(4):271-8.
8. Elliot WJ, Izzo JL Jr, et al. Graded blood pressure reduction in hypertensive outpatients associated with use of a device to assist with slow breathing. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004 Oct;6(10):553-9; quiz 560-1.
9. Oneda B, Ortega KC et al. Sympathetic nerve activity is decreased during device-guided slow breathing, *Hypertension Research* **33**, 708-712 (July 2010) | doi:10.1038/hr.2010.74
10. Anderson DE, McNeely JD, Windham BG. Regular slow-breathing exercise effects on blood pressure and breathing patterns at rest, *J Hum Hypertens*. 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]
11. Joseph CN, Porta C, et al. Slow Breathing Improves Arterial Baroreflex Sensitivity and Decreases Blood Pressure in Essential Hypertension, *Hypertension* 2005;46;714-718; originally published online Aug 29, 2005
12. Narkiewicz K et al. Sympathetic Neural Outflow and Chemoreflex Sensitivity Are Related to Spontaneous Breathing Rate in Normal Men. *Hypertension* 2006;47;51-55; originally published online Dec 12, 2005
13. Bernardi L, Porta C, Slow Breathing Increases Arterial Baroreflex Sensitivity in Patients With Chronic Heart Failure, *Circulation* 2002;105;143-145
14. Jimmy Moore “A Reader Asks ‘Does Acidic Blood Lead To Arterial Inflammation?’ Let’s Ask The Low-Carb Experts!”, published at <http://lavinlavidalowcarb.com/blog/?p=7270>, in February 10, 2010:
15. Bernardi L, Gabutti A et al. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity, *Journal of Hypertension*, V 19;I 12 - pp 2221-2229, 2001
16. Steinback C. et al. Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovagal and sympathetic function, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: R402-R410, 2009
17. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–712.

18. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
19. Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica. , Carlos Monteiro. (Ver pág. 61)
20. Hipertensão, aterosclerose, stress e ácido lático, Carlos Monteiro. (Ver pág. 72)
21. Cooper M, Aygen M. Transcendental Meditation in the management of hypercholesterolemia, *Journal of Human Stress* 1979; 5:24-27
22. Schneider RH, Staggars F, Alexander C, et al. A randomized controlled trial of stress reduction for hypertension in older African Americans. *Hypertension* 1995; 26: 820-827
23. Alexander C, Schneider RH, Staggars F. A trial of stress reduction for hypertension in older African Americans (part II); sex and risk factor subgroup analysis, *Hypertension* 1996; 28:228-237
24. Michael C. Dillbeck, David W Orme-Johnson. Physiological differences between meditation and rest. *American Psychologist*, Vol 42(9), Sep 1987, 879-881
25. The Effects of the Transcendental Meditation Technique on Common Risk Factors and Overall Health. Adapted from Chalmers, R. *Scientific Research on Maharishi's Vedic Approach to Health: Part I Transcendental Meditation Introduction and Overview of Research*, January 1998, at <http://www.tm.cme.edu/article.pdf>

Apnéia obstrutiva do sono: Hipóxia intermitente leva a hiperatividade simpática e então ao processo aterosclerótico

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (OSA) é causada pelo colapso das vias aéreas superiores durante a inspiração gerando hipoxemia, hipercapnia, acidose, ativação do sistema nervoso simpático, e de distúrbios no despertar do sono.

Um acúmulo de evidências mostra que a OSA é um fator de risco para a doença cardiovascular o que é suportado por estudos de associação epidemiológica. Estudos longitudinais de grupos também providenciam evidências de que pacientes com apnéia obstrutiva do sono severa, não tratada, têm um aumentada taxa de eventos cardiovasculares. A prevalência de doença arterial coronária é de 3 a 5 vezes maior em pacientes com OSA comparativamente

com grupos de controle (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

A aterosclerose é reconhecida como o estágio precursor da doença coronário-miocárdica.

Um trabalho bastante recente publicado no *Circulation* (8), de longe o maior estudo realizado até o presente momento sobre o assunto, mostrou que a síndrome da apnéia obstrutiva de moderada a severa aumenta o risco da doença coronário-miocárdica ou de óbito em cerca de 70% em homens abaixo da idade de 70, mas não aumenta o risco para homens ou mulheres acima de 70. Um total de 1927 homens e de 2495 mulheres com 40 anos de idade e livres de doença coronária-miocárdica e de insuficiência cardíaca no tempo da linha de base, com relação à polissonografia, foram seguidos por uma média de 8.7 anos, neste estudo epidemiológico prospectivo longitudinal.

Um aumento na espessura da íntima-média da carótida (IMT) e ocorrência de placas foi relatada em pacientes com OSA sem qualquer significante co-morbidade comparada como o grupo de controle (9, 10, 11, 12).

A prevalência de hipertensão é bastante alta e a incidência de hipertensão aumenta conforme o número de eventos apnéicos e hipopnéicos aumenta por hora. A associação de OSA e hipertensão têm efeitos aditivos no desenvolvimento de aterosclerose. A hipertensão durante o dia desenvolve de secundários a persistentemente elevados estados simpáticos (13). Em um recente estudo de 94 pacientes de meia idade, a espessura da íntima-média da artéria carótida foi positivamente relacionada com a pressão sanguínea sistólica e índices de apnéia e hipopnéia (14).

Mecanismos fisiopatológicos vinculando OSA com a aterosclerose

Pacientes com OSA experimentam intermitente hipoxemia e retenção de CO₂ que modificam as respostas autônomas e hemodinâmicas ao sono (15). De fato, a hipóxia intermitente crônica pode levar a hiperatividade simpática (16, 17). Um estudo demonstrou que em pacientes com eventos apnéicos moderados (duração < 20

segundos), o tratamento com 100% de oxigênio eliminou efetivamente a maior parte dos aumentos na atividade nervosa simpática (25).

É interessante notar que o tratamento com o uso de pressão positiva contínua em via aérea (CPAP) pode reverter os sinais prematuros da aterosclerose (18).

Existe uma crescente evidência de que a hipóxia intermitente é independentemente associada com dislipidemia (19). Em adição a dados clínicos, experimentos em animais também suportam o papel da hipóxia intermitente na patogênese da dislipidemia e respiração desordenada do sono (20, 21, 22).

Os estudos mencionados acima confirmam antigos experimentos realizados em coelhos onde a deficiência de oxigênio foi atingida através da colocação dos animais diariamente em uma câmara com conteúdo reduzido de oxigênio (abaixo de 12%) por 3–6 horas, durante 4 meses. Nesses experimentos foi demonstrado que a hipóxia prolongada traz uma alta hipercolesterolemia além de intensificar grandemente o desenvolvimento de aterosclerose aórtica e coronária (26).

A demonstração de que a hipóxia intermitente crônica pode levar a hiperatividade simpática e a dislipidemia adiciona mais evidência ao conceito da teoria da acidez (23), com a hipoxemia intermitente se juntando a outros fatores chave para a aterosclerose, como foi discutido recentemente nesse blog (24).

Referências

1. Levy P, Pepin JL, McNicholas WT. Should all sleep apnoea patients be treated? Yes. *Sleep Med Rev* 2002; 6:17–26.
2. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.
3. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and sub therapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;

359: 204–210.

4. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365:1046-1053.
5. Unruh ML, Enright PL, Polak JF, et al. The relationship of sleep apnea to carotid wall thickness among a large cohort of older adults. *Sleep*. 2005;20:A112.
6. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:81-86.
7. Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1910-1913.
8. Daniel J. Gottlieb et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation*, Published online before print July 12, 2010
9. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 613–618.
10. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 3407–3412.
11. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima–media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 625–630.
12. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JMv, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 3407-12.
13. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:385-390
14. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2009; 53 : 64-9.
15. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328 : 303-7.
16. Johnson, T. S., J. B. Young, and L. Landsberg. Sympathoadrenal responses to acute and chronic hypoxia in the rat. *J. Clin. Invest.* 71: 1263-1272, 1983.
17. Greenberg HE, Sica A, Batson D, Scharf SM. Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic responsiveness to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 1999; 86: 298–305, e <http://jap.physiology.org/cgi/content/full/86/1/298>

18. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–712.
19. Drager, Luciano F; Jun, Jonathan; Polotsky, Vsevolod Y. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010 Apr;17(2):161-5.
20. Li J, Grigoryev DN, Y e SQ, Thorne L, Schwartz AR, Smith PL, et al. Chronic intermittent hypoxia upregulates genes of lipid biosynthesis in obese mice. *J Appl Physiol* 2005; 99 : 1643-8.
21. Li J, Thorne LN, Punjabi NM, Sun CK, Schwartz AR, Smith PL, et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. *Circ Res* 2005; 97 : 698.
22. Li J, Savransky V, Nanayakkara A, Smith PL, O'Donnell CP, Polotsky VT. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2007; 102 : 557-63.
23. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
24. Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica. , Carlos Monteiro (Ver pág. 61)
25. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol* 1995;79:581– 8.
26. N. N. Kipshidze. The effect of oxygen deficiency on the development experimental atherosclerosis of the coronary arteries *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, Volume 47, Number 4, 447-453, 1958, DOI: 10.1007/BF00779624

Antigos experimentos com coelhos e cães providenciam poderosa evidência para a Teoria da Acidez na Aterosclerose (1)

Segue resumo de 2 estudos desenvolvidos no início do século passado mostrando que coelhos e cães alimentados com ácidos podem desenvolver lesões ateroscleróticas:

1) Experimentos de Oswald Loeb, um conhecido professor de farmacologia e cientista da Universidade de Gotinga - Alemanha, demonstraram em estudo publicado em 1913, que coelhos e cães alimentados com ácido láctico resultaram em lesões ateroscleróti-

cas nesses animais (2). O livro “Arteriosclerose e hipertensão“ (3), escrito pelo Dr. Louis M Warfield (Johns Hopkins), mostrou os seguintes comentários sobre os experimentos de Oswald Loeb: “Oswald Loeb produziu mudanças nas artérias de coelhos alimentando-os com lactato de sódio (ácido láctico). Seus controles alimentados com outros ácidos se tornaram caquéticos, mas não mostraram mudanças arteriais. Ele encontrou a seguir que em 100 gm. de sangue humano existia normalmente de 15 a 30 mg. de ácido láctico. Após um trabalho árduo ele achou cerca de 150 gm. A arteriosclerose seria na verdade devida a presença de ácido láctico livre na circulação. Ele teve sucesso também em produzir lesões da íntima em um cão alimentado por um longo tempo com dieta pobre em proteína, mais ácido láctico e lactato de sódio.”

2) O médico I. Adler, dos Laboratórios do Conselho de Saúde de Nova York, disse em seu trabalho intitulado “Estudos sobre a Aterosclerose Experimental” (4), publicado em 1913, que uma observação casual pelo Dr. P. A. Levene sugeriu o procedimento simples de adicionar ácido hidrolórico na comida dos cães e como consequência produzir uma hiperacidez crônica. Isto levou Adler a incluir cães alimentados com ácidos em seus experimentos. Ele disse em seu trabalho que ainda que somente 2 cães tenham sido alimentados com ácido hidrolórico, apresentando afecções escleróticas, a possibilidade não pode ser negada, especialmente em vista dos numerosos resultados negativos com outros métodos, que esses resultados positivos não seriam meras coincidências, mas seriam provavelmente devido ao ácido hidrolórico. Referindo-se ao final de sua publicação quanto aos cães alimentados com ácidos apresentando lesões ateroscleróticas ele colocou “que o estudo estava sendo continuado e definitivas conclusões seriam prematuras naquele estágio; mas talvez pudesse ser permitido, mesmo naquele momento, aventurar a declaração de que com toda a probabilidade a teoria que baseia a aterosclerose como uma etiologia puramente mecânica não se provaria defensável”. Continuando

disse que "Se fatores mecânicos participassem de alguma forma, e se isso se confirmar, e em qual extensão, permaneceria a ser comprovado e que parecia quase certo, pelo menos no nosso presente estado de conhecimento, influências, sujeitas possivelmente a mais ou menos controle dos nervos, são fatores dominantes na etiologia da aterosclerose. Talvez seja descoberto também que o colesterol e suas várias modificações, enquanto indubitavelmente um elemento de importância na aterosclerose de coelhos e seres humanos, possa não ser o único fator etiológico predominante". Ele termina dizendo que "Se houver comprovação de que um procedimento tão simples quanto adicionar certa proporção de ácido hidrocloreto na comida de cães seja suficiente para produzir lesões dos vasos sanguíneos estreitamente análogos, se não totalmente idênticas com a aterosclerose humana, uma revisão de nossas teorias presentes se tornarão necessárias".

Em nossa opinião os efeitos gerando lesões ateroscleróticas nesses experimentos foram causados não somente pela hiperacidez crônica nos coelhos e cães, mas também relacionadas a uma aguda ativação do sistema simpático provocada pela ingestão de ácidos.

Referências

1. Carlos ETB Monteiro, "Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese." (Ver pág. 77)
2. Loeb, O., Ueber experimentelle Arterienveraender ungen mit besonderer Beruecksichtigung der Wirkung der Milchsaeure auf Grund eigener Versuche, Deutsch. med. Wchnschr., 1913, xxxix, I819
3. Louis M Warfield, M. D., Third Edition, C. V. Mosby Company, 1920, with Texto gratuito em http://www.archive.org/stream/arteriosclerosis00warfuoft/arteriosclerosis00warfuoft_djvu.txt
4. I. Adler, "Studies in Experimental atherosclerosis - A preliminary report", The Journal of Experimental Medicine, 1913. Texto gratuito em <http://jem.rupress.org/content/20/2/93.full.pdf>

O fumo de cigarros no desenvolvimento e progressão da aterosclerose: É a hiperatividade do sistema simpático, fator chave que explica essa associação?

A hiperatividade do sistema simpático parece, dentro de nosso ponto de vista (1), ser o fator chave no fumo de cigarros como responsável pelo desenvolvimento e progressão da aterosclerose. O fumo de cigarros aumenta de forma aguda o tráfico nervoso simpático pela via eferente, como também a liberação de noradrenalina e adrenalina. Os efeitos adversos do fumo de cigarros estão relacionados a uma mistura de químicos, inclusive da nicotina, a qual tem sido largamente acusada por muitos desses efeitos do fumo sobre o sistema cardiovascular, incluindo o desequilíbrio do sistema autônomo, disfunção endotelial, e desregulação do fluxo sanguíneo coronário. Os efeitos simpático-excitatórios agudos do fumo sobre o sistema cardiovascular são parcialmente mediados pela liberação de catecolaminas, excitação nervosa simpática do músculo e aumento da sensibilidade do receptor químico, consecutivo a estimulação do receptor nicotínico no sistema nervoso autônomo (2).

Tanto o fumante ativo quanto a exposição ambiental ao fumo de tabaco estão associados com a progressão de aterosclerose como é demonstrado pelo índice de espessura da média-intima avaliada por ultrassom (8)

É interessante notar quanto aos resultados de um estudo publicado em 2006 o qual revelou que a administração sublingual de um tablete de 4-mg de Terapia de Reposição de Nicotina exerce efeitos deletérios no sistema cardiovascular e ativação do sistema simpático (3).

Também interessante é o alto conteúdo de açúcar (de até 20% - incluindo xarope de milho com alto nível de frutose) nas marcas populares de cigarros (4,5). Açúcares e outras dietas a base de alto teor de carboidratos, particularmente na forma de carboidratos

com alto índice glicêmico, podem também contribuir para a manutenção da hiperatividade do sistema nervoso simpático, como foi discutido recentemente neste blog (6,7).

Referências

1. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
2. Adamopoulos D, van de Borne P and Argacha JF, New insights into the sympathetic, endothelial and coronary effects of nicotine. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(4): 458-63
3. Najem B et al. Acute cardiovascular and sympathetic effects of nicotine replacement therapy. *Hypertension* 2006; 47:1162-67 Full free text at <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/47/6/1162>
4. Elson LA, Betts TE, Passey RD, The sugar content and the pH of the smoke of cigarette, cigar, and pipe tobaccos in relation to lung cancer. *International Journal of Cancer*, V 9, I 3; 666-675, 1972
5. Stavanja et al. Safety assessment of high fructose corn syrup (HFCS) as an ingredient added to cigarette tobacco. *Exp Toxicol Pathol*, 57(4): 267-81, 2006
6. Koop W. Chronically increased activity of the sympathetic nervous system: our diet-related “evolutionary” inheritance. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* Volume 13, Number 1, 2009
7. Carlos Monteiro, Carboidratos fermentáveis: Um vínculo entre a doença periodontal e a doença cardiovascular? (Ver pág. 55)
8. Howard G et al, Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*, 1998 Jan 14;279(2):119-24. Full free text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/279/2/119.pdf>

Carboidratos fermentáveis: Um vínculo entre a doença periodontal e a doença cardiovascular?

O primeiro trabalho indicando um vínculo entre a doença dental e a doença cardíaca foi escrito por Cleave e Campbell em 1966. No artigo esses pesquisadores postularam que carboidratos excessivamente fermentáveis poderiam levar tanto a doença dental quanto a doenças sistêmicas (1). Yudkin, partilhando da mesma opinião de Cleave, escreveu em 1972: “Minha pesquisa sobre a doença coronária me convenceu além de qualquer dúvida que o açúcar participa de uma considerável parte nessa aterradora epidemia” (2). Enquanto ambos Cleave and Yudkin tinham distintas hipóteses a respeito de quais carboidratos dietéticos causavam doenças sistêmicas, eles estavam unificados quanto à significância de carboidratos dietéticos altamente glicêmicos para as doenças dentais. De acordo com suas hipóteses ambas as doenças dentais e sistêmicas aconteciam devido a uma ingestão em excesso de carboidratos fermentáveis, sendo a doença dental um marcador prematuro de doenças sistêmicas, que deveria primariamente ser prevenida pela restrição de carboidratos fermentáveis.

Hujoel, em um excelente trabalho de revisão publicado em 2009 (3), diz que:

“Em favor da hipótese de Cleave-Yudkin’s está a capacidade de prever e explicar as associações das doenças dental-sistêmicas as quais eram desconhecidas quando a hipótese foi formulada. É conhecido agora, por exemplo, que marcadores do metabolismo anormal da glicose, tais como altos níveis de produtos finais de glicação avançada ou pós-carga de concentração de glicose no plasma, têm sido relacionados a diversos resultados sistêmicos como, por exemplo, a doença cardiovascular (Jandeleit-Dahm and Cooper, 2008). Similarmente, quanto mais a dieta gera uma queda no pH da placa dental, mais ela estimula os níveis de glicose sanguínea, providenciando um elegante modelo de plausibilidade biológi-

ca para a hipótese de Cleave-Yudkin, de que caries dentais são um sinal de alarme para doenças sistêmicas (Lingström et al., 1993)”. Confirmando a hipótese de Cleave-Yudkin, um estudo italiano publicado na semana passada mostrou que uma dieta com carga altamente glicêmica e ingestão de carboidratos de alimentos com alto índice glicêmico aumenta o risco total de doença cardiovascular na mulher, mas não no homem. Na prática o estudo mostrou que mulheres que comem muito mais pão branco, arroz branco, pizza, e outros alimentos ricos em carboidratos, que causam a estimulação do açúcar no sangue, são possivelmente mais de duas vezes de terem risco de desenvolverem doença cardíaca, do que mulheres que ingerem menos desses alimentos. Esse estudo que envolveu 47.749 voluntários (15.171 homens e 32.578 mulheres), os quais completaram o questionário dietético, teve uma duração média de 7.9 anos de seguimento com 463 casos de doença cardiovascular (158 mulheres e 305 homens) identificados. Os autores disseram em seu artigo que uma possível razão para o fracasso de se achar uma associação entre uma dieta altamente glicêmica e doença cardiovascular entre os homens poderia ser que mudanças adversas do colesterol HDL no plasma e níveis de triglicérides, como um resultado da dieta altamente glicêmica, são fatores de risco mais fortes nas mulheres do que nos homens (4).

É interessante notar que dietas com alto teor de carboidratos, particularmente na forma de carboidratos com alto índice glicêmico podem manter o sistema nervoso simpático hiperativo (5). Também que dietas com alto teor de carboidratos podem aumentar significativamente a atividade de desidrogenase láctica no soro sanguíneo (6).

Todos os pontos citados acima fornecem evidências para a nossa teoria da acidez na aterosclerose (6).

Tratamento da doença periodontal na prevenção da aterosclerose

Alguns estudos recentes mostraram que o tratamento da doença periodontal resulta em benefícios para a prevenção da aterosclero-

se. Tonetti e colegas mostraram que no tratamento periodontal intensivo, após 6 meses da terapia, os benefícios na saúde oral foram associados com melhoria na função endotelial (7). Piconi e colegas confirmaram que o tratamento da doença periodontal além de resultar em melhorias na disfunção endotelial também reduz a espessura da íntima-média da carótida. Os autores desse trabalho concluíram que seus resultados oferecem suporte para a hipótese de que a doença periodontal predispõe a aterosclerose, jogando alguma luz sobre os mecanismos possivelmente associados com essa hipótese e reforçando a idéia de que a aterosclerose é uma doença imune-mediada (8).

Uma hipótese alternativa

Tomando em vista que alguns fatores de risco como, por exemplo, hábito de fumar, estresse, genética, aumento na idade, e ingestão de dietas com alto teor de carboidratos contribuem tanto para a periodontite quanto para a doença cardiovascular, nós temos uma hipótese alternativa através dos seguintes mecanismos:

- Uma rua de mão dupla -

1) De um lado o transporte da boca diretamente para a circulação sanguínea, através de via sublingual, de açúcares relacionados a dietas com alto teor de carboidratos, levando a hiperatividade do sistema nervoso simpático e então ao processo aterosclerótico. Essa idéia está baseada no uso regular da via sublingual com difusão diretamente na circulação venosa para rápidos efeitos de remédios, incluindo drogas cardiovasculares.

2) De outro lado as concentrações de saliva representando um mistura de respostas inflamatórias crônicas locais mais a acidez de outras condições do organismo derivadas na sua maior parte de estresse crônico, ao lado de outros fatores causando a acidez e expressados por marcadores de acidez sanguínea, desidrogenase láctica, de atividade do sistema nervoso simpático, e de atividade do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal. A nosso ver essa segunda via pode também contribuir para a doença dental.

Referências:

1. Cleave TL, Campbell GD (1966). Diabetes, coronary thrombosis, and the saccharine disease Bristol; Wright
2. Yudkin J (1972b). Sweet and dangerous; the new facts about the sugar you eat as a cause of heart disease, diabetes, and other killers. New York: P.H. Wyden, Inc.
3. Hujuel P, Dietary Carbohydrates and Dental-Systemic Diseases, J Dent Res 2009; 88; 490. Abstract at <http://jdr.sagepub.com/cgi/content/abstract/88/6/490>
4. Sabina Sieri, Vittorio Krogh, et al . Dietary Glycemic Load and Index and Risk of Coronary Heart Disease in a Large Italian Cohort, EPICOR Study. Arch Intern Med. 2010;170(7):640-647
5. Koop W. Chronically increased activity of the sympathetic nervous system: our diet-related “evolutionary” inheritance. The Journal of Nutrition, Health & Aging Volume 13, Number 1, 2009
6. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
7. Tonetti MS et al. Treatment of Periodontitis and Endothelial Function, NEJM - Volume 356:911-920, March 1, 2007
8. Piconi S et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. FASEB J. 23, 1196–1204 (2009)

O vínculo entre a poluição do ar e a aterosclerose: Qual a correta explicação biológica?

Estudos têm mostrado consistentemente que as exposições de partículas finas (PM) de poluição do ar, tanto em curto prazo quanto no longo prazo, estão associados com diversas doenças cardiovasculares, incluindo isquemia miocárdica e infartos, insuficiência cardíaca, arritmias, derrames e aumentada mortalidade cardiovascular.

Muito recentemente foi publicado estudo em humanos confirmando a associação da exposição da poluição do ar ambiente e aterosclerose através da progressão da espessura da íntima-média

da carótida (1).

Em um recente e interessante trabalho de Robert Brook (2) ele coloca que existem três pressupostos caminhos para explicar os mecanismos biológicos onde a exposição a partículas finas podem ser capazes de mediar eventos cardiovasculares: 1) mecanismos relacionados ao sistema nervoso autônomo: parassimpático desativado e/ou ativação simpática; 2) a liberação de circulação de pró-oxidativos e/ou mediadores pró-inflamatórios dos pulmões (por exemplo citocinas e células imunes ativadas) dentro da circulação sistêmica, seguinte a inalação de partículas finas que, por sua vez, mediam indiretamente as respostas cardiovasculares; e 3) partículas em escala nanométrica e/ou constituintes de partículas solúveis que se transportam dentro da circulação sistêmica após a inalação que então interagem diretamente com o sistema cardiovascular. De acordo com o Robert Brook, ações crônicas de PM e a intensificação de aterosclerose, são mais possíveis de serem induzidas pela geração de estados pró-inflamatórios crônicos (caminho 2).

Tendo em vista os resultados de estudos em humanos mostrando que a contínua exposição de partículas de poluidores do ar pode decrescer a variabilidade na frequência cardíaca (3,4) e levar a um controle do sistema autônomo alterado, com potencial aceleração na progressão de aterosclerose (5,6,7), nos sentimos obrigados, com o devido respeito, a divergir da opinião de Brook a respeito do mecanismo biológico relacionado com a exposição crônica de partículas de poluição do ar e aterosclerose.

Dentro de nosso ponto de vista a hiperatividade do sistema simpático pode dar início ao processo aterosclerótico o qual leva no final ao estado inflamatório como é postulado na teoria da acidez na aterosclerose (6), assunto discutido recentemente em artigo nesse blog (7)

Referências:

1. Nino Kunzli, Michael Jerrett, Raquel Garcia-Esteban, Xavier Basagana, Bernardo Beckermann, Frank Gilliland, Merce Medina, John Peters, Howard N.

- Hodis, Wendy J. Mack. "Ambient Air Pollution and the Progression of Atherosclerosis in Adults." *PloS ONE* 5(2): e9096. doi:10.1371/journal.pone.0009096, February 8, 2010. Full free text at <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0009096>
2. Brook RD, Cardiovascular effects of air pollution. *Clinical Science* (2008) 115, (175–187) Full free text at <http://www.clinsci.org/cs/115/0175/1150175.pdf>
3. Duanping Liao, Yinkang Duan, Eric A. Whitsel, Zhi-jie Zheng, Gerardo Heiss, Vernon M. Chinchilli, and Hung-Mo Lin. Association of Higher Levels of Ambient Criteria Pollutants with Impaired Cardiac Autonomic Control: A Population-based Study, *Am J Epidemiol* 2004;159:768–777
4. C. Arden Pope III, Matthew L. Hansen, Russell W. Long, Karen R. Nielsen, Norman L. Eatough, William E. Wilson, and Delbert J. Eatough. Ambient Particulate Air Pollution, Heart Rate Variability, and Blood Markers of Inflammation in a Panel of Elderly Subjects. *Environmental Health Perspectives*, V 112; N 3: March 2004
5. Heikki V. Huikuri; Vesa Jokinen; Mikko Syväne; Markku S. Nieminen; K. E. Juhani et al, Heart Rate Variability and Progression of Coronary Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 1999;19:1979-1985.
6. Anders Gottsäter , Åsa Rydén Ahlgren, Soumia Taimour and Göran Sundkvist, Decreased heart rate variability may predict the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes *Clinical Autonomic Research* Volume 16, Number 3 / June, 2006
7. J. C. Longenecker, M. Zubaid, K.V. Johny, A.I. Attia, J. Ali, W. Rashed, C.G. Suresh, M. Omar. Association of low heart rate variability with atherosclerotic cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Med Princ Pract* 2009;18:85-92
8. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
9. Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica. , Carlos Monteiro. (Ver pág. 61)

Predominância do sistema nervoso simpático: o fator primário na cascata de eventos levando a espiral aterogênica.

Foi descoberto que a hiperatividade do sistema nervoso simpático (SNS) está associada com a pressão sangüínea e anormalidade nos lípídeos (1,2,3). Nessa direção um recente estudo demonstrou que a hiperatividade do simpático pode favorecer o desenvolvimento de hipertensão sustentada e hipercolesterolemia cedo na vida, e levar a uma aumentada susceptibilidade quanto a complicações vasculares (4).

De fato, a acumulação de dados coletados em animais e humanos sugerem que a síndrome metabólica está associada com marcadores de hiperatividade adrenérgica. Diversos marcadores de hiperatividade adrenérgica tais como noradrenalina no plasma, a liberação de noradrenalina nos terminais nervosos adrenérgicos, frequência cardíaca e outros, têm mostrado um aumento nas diferentes condições de síndrome metabólica como nos estados de obesidade, hipertensão e de resistência à insulina (5,6). Evidências também têm mostrado que a ativação simpática participa no desenvolvimento de danos de órgãos relacionados à hipertensão, tais como a disfunção diastólica ventricular esquerda (7).

É bem estabelecido que a atividade do SNS seja influenciada também pela ingestão de alimentos, e que a composição da dieta tem um importante papel nesse caso. O que é interessante notar é que, entre os tipos de dieta, a ingestão de carboidratos (amido e açúcares) significativamente aumenta a atividade do SNS, especialmente em carga altamente glicêmica, com efeitos deletérios com relação à saúde humana (8). De outro lado a ingestão de proteínas ou de gorduras não tem um significativo efeito de excitação do simpático (9,10,11).

As evidências acima mencionadas ajudam a fortalecer nossos pontos de vista quanto a teoria da acidez na aterosclerose, onde o estresse contínuo é colocado como o mais importante fator de risco

(12). Entretanto, isso não enfraquece o valor de outros fatores chave como expressado em nossa monografia:

“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.”

Referências

1. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population. *Am J Hypertens* 1997; 10:77–83.
2. Nakao M, Nomura K, Karita K, Nishikitani M, Yano E. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men. *Hypertens Res* 2004; 27:925–931.
3. Arner P, Wahrenberg H, Lonnqvist F, Angelin B. Adipocyte betaadrenoceptor sensitivity influences plasma lipid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13:967–972.
4. Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R and Pessina AC. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *Journal of Hypertension* 2006, 24:1375-1381
5. Mancia G, Bousquet P et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *Journal of Hypertension* 2007, 25 (5):909-920
6. Grassi G, Quarti-Trevano F et al. Cardiovascular risk and adrenergic overdrive in metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007, 17(6): 473-81
7. Grassi G, Seravalle G et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009;53:205-209. Full free paper at <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/53/2/205>
8. Koop W. Chronically increased activity of the sympathetic nervous system: our diet-related “evolutionary” inheritance. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* Volume 13, Number 1, 2009
9. Welle S, Ulavivat U, Campell G. Thermic effect of feeding in men: Increased plasma norepinephrine levels following glucose but not protein or fat consumption. *Metabolism* 1981; 30: 953-958

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

10. Welle SL, Lilavivathana U, Campell RG. Increased plasma nor epinephrine concentrations and metabolic rates following glucose ingestion in man. *Metabolism* 1980; 29: 806-09
11. Tentolouris N, Tsigos D, Perea E et al. Differential effect of high-fat and high carbohydrate isoenergetic meals on cardiac autonomic nervous system activity in lean and obese women. *Metabolism* 2003; 52: 1426-32
12. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

Afinal, o que provoca a elevação dos níveis de colesterol no sangue?

Seguem alguns fatores apontados na literatura médica, além da famigerada, mas errada e simplista idéia de que alimentos baseados em gorduras saturadas causam o desenvolvimento da aterosclerose (1, 22, 23), sugerindo que o estresse, dietas com alto teor de carboidratos e o fumo podem elevar os níveis de colesterol total e de lipoproteínas de baixa densidade:

1. O estresse (Uma resposta física ou emocional que o organismo desenvolve quanto a pressão do mundo externo)
 - a) A ansiedade e a elevação do colesterol (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11)
 - b) A hostilidade e a elevação do colesterol (12, 13, 14)
 - c) Exercícios físicos intensos e a elevação do colesterol (15)
- 2) Dieta a base de alto teor de carboidratos e a elevação do colesterol (16, 17, 18).
- 3) O fumo e a elevação do colesterol (19, 20).

É interessante notar que, especialmente no estresse e na dieta com alto teor de carboidratos existe uma significativa elevação de ácido láctico no sangue, com paralela elevação nos níveis de colesterol no plasma representando, ao nosso ver, uma resposta curativa do organismo à lesão endotelial vascular (21).

Como o Dr. Malcolm Kendrick, nosso colega no "The Internatio-

nal Network of Cholesterol Skeptics (THINCS), costuma dizer: "Os cigarros contêm gorduras? Não, de maneira nenhuma. Então, como pode o fumo de um cigarro, que não contém gordura ou colesterol, depositar gordura e colesterol na parede das artérias. Qual é o mecanismo para que isso aconteça?"

A propósito, em um recente trabalho os autores avaliaram todas as intervenções dietéticas usando colesterol na dieta (CD) ou ovos e apresentaram suas próprias conclusões. Eles assinalaram que os resultados de curto prazo onde existe um aumento do colesterol no plasma com CD deveria ser interpretado com precaução porque eles diferem de efeitos em longo prazo onde não existe relação entre CD e colesterol no plasma (22).

Nota:

Uma recente meta análise de estudos epidemiológicos prospectivos durante 5–23 anos de seguimento de 347.747 pessoas mostrou que não existe significativa evidência para concluir que dietas a base de gorduras saturadas estão associadas com um aumento no risco de doença cardiovascular. Considerações quanto à idade, sexo, e qualidade do estudo não mudaram os resultados (23).

Referências

1. O colesterol é inocente!, ICP em <http://www.infarctcombat.org/polemica-45/icem.html>
- 2) Changes in plasma lipids with psychosocial stress are related to hypertension status and the norepinephrine stress response. Wirtz PH, Ehlert U, Bärtschi C, Redwine LS, von Känel R. *Metabolism*. 2009 Jan;58(1):30-7.
3. Effects of hemoconcentration and sympathetic activation on serum lipid responses to brief mental stress, Elizabeth A. Bachen, Matthew F Muldoon et al, *Psychosomatic Medicine* 64:587-594 (2002)
4. Serum lipids, neuroendocrine and cardiovascular responses to stress in healthy Type A men, Fredrikson M, Blumenthal JA, *Biol Psychol*. 1992 Oct;34(1):45-58
5. Factors associated with the development of panic attack and panic disorder: survey in the Japanese population Kaiya H et al. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Apr;59(2):177-82a

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

6. Changes in mental well-being, blood pressure and total cholesterol levels during workplace reorganization: the impact of uncertainty, Taylor & Francis V15, N1 January 1, 2001: 14-18
7. Examination stress: changes in serum cholesterol, triglycerides and total lipids. Agarwal V, Gupta B, Singhal U, Bajpai SK. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1997 Oct;41(4):404-8.
8. Wives of patients with acute myocardial infarction are at an increased risk of developing coronary artery disease, Papamichael Ch et al, *J Cardiovasc Risk.* 2002 Feb;9(1):49-52
9. Lipid reactivity to stress: I. Comparison of chronic and acute stress responses in middle-aged pilots, Stoney CM et al, *Health Psychol.* 1999 May;18(3):241-250
10. Associations between acute lipid stress responses and fasting lipid levels 3 years later, Andrew Steptoe and Lena Brydon, *Health Psychology* 2005, Vol. 24, No. 6, 601-607
11. Effect of preoperative stress on serum cholesterol level in humans. Sane AS, Kukreti SC, *Experientia.* 1978 Feb 15; 34(2): 213-4
12. Prevalence of hostility in young coronary artery disease patients and effects of cardiac rehabilitation and exercise training, Lavie CJ, Milani RV, *Mayo Clin Proc.* 2005 Mar;80(3):335-42
13. Richards JC, Hof A, Alvarenga M. Serum lipids and their relationships with hostility and angry affect and behaviors in men. *Health Psychol.* 2000 Jul;19(4):393-8.
14. Hostility-related differences in the associations between stress-induced physiological reactivity and lipid concentrations in young healthy women. Suarez EC, Harralson TL. *Int J Behav Med.* 1999;6(2):190-203.
15. Changes in lipoprotein profiles during intense military training. B. L. Smoak, J. P. Norton, E. W. Ferguson and P. A. Deuster. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol 9, Issue 6 567-572
16. Metabolic effects of dietary fructose in healthy subjects. Swanson JE, Laine DC, Thomas W, Bantle JP. *Am J Clin Nutrition* 1992;55:851-6
17. Blood lipids, lipoproteins, apoproteins, and uric acid in men fed diets containing fructose or high-amylose cornstarch. Reiser S. Powell AS, Scholfield DI. Panda P. Ellwood KC. Canary II. *Am J Clin Nutr* 1989;49:832-9.
18. Hallfrisch J, Reiser S, Prather ES. Blood lipid distribution of hyperinsulinemic men consuming three levels of fructose. *Am J Clin Nutr* 1983;37:740-8.
19. The Relationship Between Smoking, Cholesterol, and HDL-C Levels in Adult Women. Bert H. Jacobson; Steven G. Aldana; Troy B. Adams; Michael Quirk; Haworth, *Women & Health*, Volume 23, Issue 4 July 1996 , pages 27 - 38
20. Smoking and smoking cessation -- the relationship between cardiovascular

disease and lipoprotein metabolism: a review. Chelland Campbell S, Moffatt RJ, Stamford BA. *Atherosclerosis*. 2008 Dec;201(2):225-35

21. Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

22. Conti AA, Dilaghi B, Modesti PA, Nozzoli C: New evidence in cardiovascular medicine, general practice and public health. *Intern Emerg Med* 2009, 4:343–345.

23. Patty W Siri-Tarino, Qi Sun, Frank B Hu, and Ronald M Krauss. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* doi: 10.3945/ajcn.2009.27725.

January 13.

O vínculo entre a psoríase e a aterosclerose: Um mistério não resolvido?

Durante os últimos anos diversos estudos relataram que pacientes com psoríase têm maior possibilidade com relação a fatores de risco cardiovasculares tradicionais, como por exemplo, hiperlipidemia, hipertensão, diabetes, obesidade, serem fumantes, e de terem uma história de infarto do miocárdio prévio (1, 2).

Um estudo bastante recente sugeriu que os pacientes com psoríase têm maior propensão para doença da artéria coronária, doença vascular cerebral e doença vascular periférica, resultando em uma aumentada mortalidade. Esse estudo comparou taxas de doenças cardíacas, de doenças relacionadas a acidente vascular cerebral, de doenças vasculares periféricas e de óbito entre 3.236 pessoas com psoríase (a maioria eram homens entre 50-60 anos) e 2.500 pessoas sem essa condição. O total de pessoas com psoríase era aproximadamente o dobro com probabilidade de serem diagnosticados com doença cardíaca, acidente vascular cerebral ou doenças vasculares periféricas. Mais ainda, 19.6% das pessoas com psoríase faleceram durante o estudo, comparativamente com 9.9% dos participantes os quais não tinham psoríase (3).

Na realidade, muitos estudos recentes estão mostrando a prevalên-

cia de aterosclerose subclínica em pacientes com psoríase, comparados a pacientes saudáveis, através de um marcante aumento na espessura da íntima-média da carótida, medida pela ultrasonografia (4,5,6,7,8).

Também, um dos estudos mostrou que a aterosclerose subclínica nos pacientes com psoríase está significativamente associada com o aumento nos níveis de açúcar e de triglicérides (6)

Outros estudos têm mostrado que sistemas metabólicos podem sofrer distúrbios na associação com psoríase, com muitos componentes formados em excesso de glicose, como por exemplo ácido láctico (9). É interessante notar que Boyd e Menter descobriram que 13 (62%) de 21 pacientes com eritroderma, a mais severa forma de psoríase, tiveram uma elevada desidrogenase láctica no plasma (10). Outro estudo indicou um desvio da atividade enzimática da desidrogenase láctica em eritrócitos nos pacientes com psoríase na direção de LDH2 e LDH1, e conseqüentemente uma produção de energia ampliada por oxidação nesses pacientes com psoríase, quando comparada com os pacientes sem psoríase (11).

De acordo com pesquisadores o mecanismo pelo qual a aterosclerose prematura se desenvolve na psoríase permanece como um mistério não resolvido, se tornando o foco corrente para uma ulterior elucidação da fisiopatologia subjacente conectando estas duas doenças (12).

Tomando em vista os achados acima penso que a teoria da acidez pode oferecer um válido e potencial mecanismo fisiopatológico para explicar o vínculo da psoríase com a aterosclerose (13).

Referências

- 1) Matthew Meier and Pranav B. Sheth, Clinical Spectrum and Severity of Psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. Basel, Karger, 2009, vol 38, pp 1–20.
- 2) Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2009 Dec 27.

- 3) Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG.. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol.* 2009 Jun;145(6):700-3.
- 4) El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, El-Nour N. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Nov 2
- 5) Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, Seyfeli E, Inandi T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Jan;23(1):1-6.
- 6) Tam LS, Shang Q, Li EK, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Wong KC, Li TK, Yu T, Zhu TY, Kun EW, Yip GW, Yu CM. Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1322-31.
- 7) Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, Bitterman H, Feld J, Rimar D, Rosner I. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):877-82.
- 8) Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007 Aug 15;57(6):1074-80.
- 9) Meynadier J, Guillhou JJ, The biochemistry of psoriasis. *Ann Dermatol Syphigr (Paris).* 1976;103(5-6):525-45.
- 10) A. Boyd, A. Menter, Erythrodermic psoriasis: Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1989, Volume 21, Issue 5, Pages 985-991
- 11) Malina L, Volek V, Bielicky T. The activity of lactate dehydrogenase in the erythrocytes in psoriasis. *Z Haut Geschlechtskr.* 1969 Oct 1;44(19):877-9.
- 12) Shelling ML, Federman DG, Prodanovich S, Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease: an unsolved mystery. *Am J Med.* 2008 May;121(5):360-5.
- 13) Carlos ETB Monteiro, "Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese." (Ver pág. 77)

Acidez: O vínculo entre a aterosclerose e a osteoporose

Embora a prevalência de que tanto a aterosclerose quanto a osteoporose aumentem com a idade, várias e cumulativas evidências indicam, desde as pesquisas iniciais (1, 2), uma mais direta relação entre essas duas condições. Confirmando esta associação, muitos estudos recentes têm mostrado um aumento na espessura da íntima-média da carótida, um marcador para a aterosclerose, entre mulheres quando desenvolvem osteoporose (3, 4).

Um estudo bastante recente relatou que a fratura da bacia é entre duas e cinco vezes mais comum em pessoas com doença cardiovascular do que aquelas sem história da doença. Os pesquisadores deste estudo também acharam que os bisfosfonatos não somente diminuem a progressão da osteoporose, mas também previnem o desenvolvimento da aterosclerose e reduzem a taxa total de mortalidade (5). A respeito desse ponto, é interessante notar que os bisfosfonatos podem reduzir uma elevada produção de ácido láctico no organismo (6) o que permite ao conceito da teoria da acidez (7) tornar-se uma forte explicação para o vínculo entre a aterosclerose e a osteoporose, tendo em vista a proposição de A. Wachman e D.S. Bernstein feita em 1968 (8), e endossada por outros (9), de que o corpo extrai mineral dos ossos para neutralizar desafios ácidos ou alcalinos.

A propósito, um editorial publicado no *New England Journal of Medicine* (Bone, Acid, and Osteoporosis, *New England Journal of Medicine*, V 330:1821-1822, June 23, 1994) traz a seguinte citação e comentários:

"A vida é uma luta, não contra o pecado, não contra a força do dinheiro, não contra o malicioso magnetismo animal, mas contra os íons de hidrogênio" (Mencken H L. *Exeunt omnes*. *Smart Set*. 1919; 60: 138–145). Essas palavras escritas por H.L. Mencken sobre o significado da vida e da morte, também podem ser aplicados a luta do esqueleto saudável contra os efeitos deletérios do ácido

retido.

Referências:

- 1) Dent CE, Engelbrecht HE, Godfrey RC. Osteoporosis of lumbar vertebrae and calcification of abdominal aorta in women living in Durban. *Br Med J*. 1968;4:76-79.
2. Fujita T, Okamoto Y, Sakagami Y, Ota K, Ohata M. Bone changes and aortic calcification in aging inhabitants of mountain versus seacoast communities in the Kii Peninsula. *J Am Geriatr Soc*. 1984;32:124-128
- 3) J. Tamaki , M. Iki, Y. Hirano, Y. Sato, E. Kajita, S. Kagamimori, Y. Kagawa and H. Yoneshima. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study , *Osteoporosis International*, V 20, N 1 / January, 2009
- 4) Hiroyuki Sumino, Shuichi Ichikawa, Shu Kasama, Takashi Takahashi, Hiro-nosuke Sakamoto, Hisao Kumakura, Yoshiaki Takayama, Tsugiyasu Kanda, Masami Murakami and Masahiko Kurabayashi, Relationship between Carotid Atherosclerosis and Lumbar Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women, *Hypertension Research* (2008) 31, 1191–1197;
- 5) Ulf Sennerby, Håkan Melhus, Rolf Gedeberg, Liisa Byberg, Hans Garmo, Anders Ahlbom, Nancy L. Pedersen, Karl Michaëlsson. Cardiovascular Diseases and Risk of Hip Fracture, *JAMA*. 2009;302(15):1666-1673.
- 6) Norman H. Bell and Ralph H. Johnson. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis, *Endocrine*, Volume 6, Number 2 / April, 1997.
- 7) Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
- 8) Wachman A, Bernstein DS. Diet and osteoporosis. *Lancet*. 1968;1:958–9.
- 9) Frances A. Tylavsky, Lisa A. Spence Laura Harkness. The Importance of Calcium, Potassium, and Acid-Base Homeostasis in Bone Health and Osteoporosis Prevention. *J. Nutr.* 138: 164S–165S, 2008 full free paper at <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/138/1/164S>

Lactato como causa de dano secundário no acidente vascular cerebral isquêmico

A aterosclerose das artérias carótidas é a principal causa do acidente vascular cerebral (derrame) isquêmico. O aumento na espessura da íntima-media da artéria carótida é um marcador de aterosclerose e também um preditor com relação ao acidente vascular cerebral isquêmico, o qual representa mais do que 80% dos acidentes vasculares cerebrais, sendo o restante devido a hemorragia.

Estudo recente envolvendo 187 pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo ou ataque isquêmico transitório (1) indicou que lactato no fluido cérebro-espinhal, mas não no sangue, é um marcador de confiança com relação a crise metabólica no acidente vascular cerebral isquêmico e uma possível causa de dano neural secundário no infarto cortical resultando em uma desfavorável evolução na fase subaguda do derrame e um pobre resultado no longo prazo.

Entretanto, alguns pesquisadores acreditam que o lactato total no sangue, como medido nesse estudo, diferentemente do lactato medido no plasma, é uma duvidosa medida de lactato sistêmico (2).

É interessante notar que um estudo desenvolvido em 2004 achou que 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 (3).

Mais interessante é que glicosídeos cardíacos, além de terem efeitos anti-ateroscleróticos, como já foi discutido nesse blog (4, 5), também podem proporcionar neuroproteção cerebral em frente a um acidente vascular cerebral isquêmico e na prevenção de sua ocorrência (6).

Referências

1) Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA, Brouns R, Sheorajpanday R, Wauters

- A, Surgeloose DD, Mariën P, DE Deyn PP. Clinica Chimica Acta 397 (2008) 27–31
- 2) The Lactic Acid Response to Alkalosis in Panic Disorder: An Integrative Review Richard J. Maddock, M.D.J Neuropsychiatry Clin Neurosci 13:1, Winter 2001. Full free paper at <http://neuro.psychiatryonline.org/cgi/content/full/13/1/22>
- 3) Huang Y, McNamara JO. 2004. "Ischemic Stroke: "Acidotoxicity" Is a Perpetrator", Cell, Volume 118, Issue 6 , 17 September, Pages 665-666
- 4) Os efeitos anti-ateroscleróticos dos glicosídeos cardíacos, Carlos Monteiro. (Ver pag. 76)
- 5) Carlos ETB Monteiro, "Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese. (Ver pág. 77)
- 6) Glicosídeos Cardíacos na Prevenção de Derrame, Carlos Monteiro, <http://www.infarctcombat.org/polemica-43/icem.html>

Hipertensão, aterosclerose, stress e ácido láctico

A hipertensão é considerada como um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose, com os dois processos apresentando alguns mecanismos em comum, sendo o endotélio colocado geralmente como o provável foco central para o efeito de ambas as doenças, com evidências que levam a postulação de que a hipertensão predis põe e acelera a aterosclerose, sendo a doença coronário-miocárdica a principal causa de óbito em pacientes hipertensivos.

De outro lado o stress é um dos fatores sugeridos como causa da hipertensão e sua redução pode ajudar a reduzir uma elevada pressão sanguínea. Coincidentemente o stress pode também contribuir para o desenvolvimento e subseqüentes complicações da aterosclerose, o que é evidenciado em diversos estudos (1).

O mecanismo apontado na teoria da acidez na aterosclerose (1), como fator desencadeante, em ambos os processos, se refere a elevação no ácido láctico. É interessante notar que o ácido láctico no plasma sanguíneo pode ter uma elevação significativa durante

situações de estresse, e até servindo como indicador de níveis de estresse (2, 3). Também, dietas com alto teor de carboidratos podem aumentar significativamente a atividade de desidrogenase láctica no soro sanguíneo (4,5). De outro lado, na hipertensão, a concentração de ácido láctico no sangue venoso e no arterial pode ser significativamente elevada, como demonstrou estudo realizado há quase 45 anos atrás (6), cujos resultados foram confirmados recentemente através de estudo envolvendo 2066 adultos idosos que participaram do Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI Study, onde foi acessada a associação de lactatos com a prevalência de hipertensão, tendo sido observada uma gradual associação dos lactatos no plasma e hipertensão. A conclusão principal dos autores foi de que a alta concentração de lactatos no plasma foi independentemente associada com a probabilidade de hipertensão (7).

O aumento no consumo de bebidas adoçadas com açúcar tem sido associado com um elevado risco de obesidade, síndrome metabólica e diabetes tipo 2, de acordo com estudos anteriores. No entanto, o efeito de bebidas adoçadas com açúcar quanto à pressão sanguínea continua incerto.

Uma pesquisa recente (8) encontrou que reduzindo bebidas adoçadas com açúcar e o consumo de açúcar pode ser uma importante estratégia dietética para reduzir a pressão sanguínea e promover uma redução de outras doenças relacionadas à pressão sanguínea. Os pesquisadores usaram dados de 810 adultos, entre 25 à 79 anos, com pré-hipertensão (entre 120/80 e 139/89 mm Hg) e I estágio de hipertensão (entre 140/90 e 159/99 mm Hg) que participaram no estudo PREMIER, um estudo de intervenção comportamental de 18 meses com o foco em perda de peso, exercício, e uma dieta saudável como um meio de prevenir e controlar alta pressão no sangue.

Referências

- 1) Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)
- 2) 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.
- 3) Hall JB, Brown DA. 1979. Plasma glucose and lactic acid alterations in response to a stressful exam. *Biol Psychol.* May;8(3):179-88.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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 em <http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/148/3676/1482>
- 7) Abstract 5003: Association of Blood Lactate with Hypertension: The Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study. J Hunter Young; Stephen O Crawford; Frederick L Brancati; Ron C Hoogeveen; Muhammad Amer; Christie M Ballantyne; Maria I Schmidt; Brad C Astor; Josef Coresh, *Circulation.* 2008;118:S_1129.), http://circ.ahajournals.org/cgi/content/meeting_abstract/118/18_MeetingAbstracts/S_1129-a
8. Reducing Consumption of Sugar-Sweetened Beverages Is Associated With Reduced Blood Pressure. A Prospective Study Among United States Adults, Liwei Chen, Benjamin Caballero, Diane C. Mitchell, Catherine Loria, et al. *Circulation.* Published online before print May 24, 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911164 at <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/CIRCULATIONAHA.109.911164v1>

Os efeitos anti-ateroscleróticos dos glicosídeos cardíacos

Estudo recente comprova que os glicosídeos cardíacos têm efeitos anti-ateroscleróticos (1). Isto já tinha sido previsto pela teoria da acidez na aterosclerose, pois esses cardiotônicos têm propriedades de redução do ácido láctico no sangue e de resposta simpático-inibidora específica através do bloqueio no excesso de produção de catecolaminas (2). Também compatível com o conceito da teoria da acidez a conclusão dos autores do presente estudo dizendo que baixas concentrações de digitoxina ajudariam a evitar efeitos colaterais e poderiam representar uma opção terapêutica específica para o tratamento da doença cardiovascular, tal como a aterosclerose.

Referências

- 1) Digitoxin elicits anti-inflammatory and vasoprotective properties in endothelial cells: Therapeutic implications for the treatment of atherosclerosis?, Joanna Jagielska, Gustavo Salguero, Bernhard Schieffer, Udo Bavendiek, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.03.019
- 2) Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese. (Ver pág. 77)

Efeitos potenciais anti-ateroscleróticos dos inibidores da bomba de protons.

Estudo mostrou que cristais de fosfato de cálcio de um micron ou menos no diâmetro causaram rápidos aumentos na concentração intracelular de cálcio, um efeito que foi inibido pelo inibidor da bomba de protons do lisosoma, bafilomycin A1. Bafilomycin A1 também bloqueou a morte celular nos músculos lisos vasculares. Isso sugeriu aos autores que os cristais de fosfato de cálcio são rapidamente degradados nos lisosomas e que a subsequente acidificação levaria a liberação do cálcio dentro das células (1). Em recente estudo, procurando-se demonstrar que quando macró-

fagos na subintima entram em contato com agregados de LDL forma-se um compartimento extracelular, ácido e hidrolítico (a lysosomal synapse), bafilomycin A1 bloqueou a produção de colesterol livre nesse compartimento (2)

Outro estudo discutiu sobre os efeitos potenciais anti-ateroscleróticos dos inibidores da bomba de prótons (3).

Esses estudos fortalecem a teoria da acidez na aterosclerose (4)

Referências

- 1) Calcium Phosphate Crystals Induce Cell Death in Human Vascular Smooth Muscle Cells: A Potential Mechanism in Atherosclerotic Plaque Destabilization, Alexandra E. Ewence et al, *Circ. Res.* 2008;103;e28-e34; em <http://circres.ahajournals.org/cgi/content/full/103/5/e28>
- 2) Macrophages Create an Acidic Extracellular Hydrolytic Compartment to Digest Aggregated Lipoproteins, Haka, A.S., I. Grosheva, E. Chiang, A.R. Buxbaum, B.A. Baird, L.M. Pierini and F.R. Maxfield. *Mol. Biol. Cell*, in press 2009, em <http://www.molbiolcell.org/cgi/reprint/E09-07-0559v1>
- 3) The potential anti-xanthoma and anti-atherosclerotic effects of proton pump inhibitors, M. R. Namazi, MD and M. Sharifian, MD. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2008) 33, 579–580
- 4) Carlos ETB Monteiro, “Ambiente ácido evocado por estresse crônico: Um novo mecanismo para explicar aterogênese.” (Ver pág. 77)

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

Carlos E. T. B. Monteiro

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>

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 conseqüência.

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 lactato. 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 mio-gênica 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 inadequada, 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 sangüínea.

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

- a) um aumento mais alto na pressão sangüínea 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, consequentemente 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 sangüínea durante o estresse psicológico

predizem subsequente 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 transitente (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, têm 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 têm 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 simpatomolítica (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 sanguínea (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- κ B, providenciando um possível uso terapêutico nas doenças inflamatórias, como por exemplo na aterosclerose (58). A ativação do fator de transcrição NF- κ B, 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 sanguíneo 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 sanguínea, em resposta a quantidade retida de sal (69);
- g) A ingestão de glicose, frutose, e de outros açúcares pode ter um efeito de elevação no ácido láctico sanguíneo 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 cardiotóxicas 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 atheroscleroticas. 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

Como etapa final nesse processo as mudanças no pH podem levar a forças mecânicas (64, 65, 66, 67) sobre o ácido 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 consequência 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 pro-

gressão 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 simpatomolíticas 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 eliminassem a doença arterial cardíaca até o final do século 20. Mais tarde, entretanto, essa previsão otimista precisou de uma revisão. As doenças cardiovasculares são espera-

das 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 consequentemente levando a seu maior uso, mas sem providenciar significativos benefícios à saúde. Também que as estatinas têm 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 coronário-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*, 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 coronário-miocárdica da mesma forma como a insulina se relaciona ao diabetes.

Parece que na terapia através da digital, “menos é mais!”. Lembrando 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,

Teoria da Aidez na Aterosclerose: Novas Evidências

- 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. Neshar 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. Sophocleus 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-miocardiópatia 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

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

- 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

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

- <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.fasebj.org/cgi/reprint/4/9/2652.pdf>
 72. Mesquita QHde. 1982. Aspectos angiográficos coronários e ventriculográficos do primeiro infarte 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/bjnbr/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*.

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

- Summer;29(2):52-9
97. Jerlich A et al. 1999. Correlation of low-density lipoprotein modification by myeloperoxidase with hypochlorous 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?Su mID=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.

Teoria da Acidez na Aterosclerose: Novas Evidências

- 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, Kerbrie 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 hyperten-

- sion: 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 Makedssi 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 re-

- perfused 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.