

Patogênese da aterosclerose

2ª. Parte

The pathogenesis of arteriosclerosis

2nd Part

José Manuel Silva*, Maria Monserratt Méndez**,
Elsa Gaspar**

Resumo

Os autores continuam a discutir algumas das teorias da aterogênese, abordando, nesta segunda parte, a evidência científica que fundamenta a teoria imunológica, o papel do cálcio neste processo, a importância da patologia infecciosa, a teoria da fadiga, defendida por Stehbens, e a determinância da teoria hemodinâmica. Por fim, conclui-se pela interdependência de todas as teorias e hipóteses que, em conjunto e com maior ou menor peso relativo, desembocam na doença aterosclerótica, cuja manifestação clínica precoce todos receamos.

Palavras chave: aterosclerose, patogênese, teorias

Abstract

The authors carry on the discussion about some of the theories concerning atherogenesis, reviewing, in this second part, the scientific evidence of the immunologic theory, the role of calcium in this process, the importance of infections, the fatigue hypothesis of Stehbens, and the role of hemodynamics. Finally the overall conclusion is that all theories contribute to atherogenesis, with more or less relative weight.

Key words: atherosclerosis, pathogenesis, theories

4. Etiopatogenia (continuação)

Na primeira parte deste trabalho abordou-se sumariamente a cronologia da doença aterosclerótica, para depois se iniciar a revisão, integrada na evolução da placa de ateroma, de várias teorias da aterogênese, tendo sido já referenciadas as teorias da resposta à retenção, da resposta à lesão, monoclonal, da encrustação, lipídica e oxidativa.

A presença na placa de ateroma de células envolvidas na defesa do organismo constituiu a base da *teoria imunológica* na etiopatogênese da aterosclerose. Esta hipó-

tese tem sido reforçada com numerosos dados em seu favor. A faculdade de perturbações do sistema imune provocarem ou facilitarem o rápido desenvolvimento de lesões ateroscleróticas é ilustrada pela aterosclerose prematura característica das doenças autoimunes e das coronárias de corações transplantados^{1,2,3,4,5}, que se atribui a lesão endotelial crônica mediada por anticorpos citotóxicos⁶ e linfócitos T⁷, e pela aterogenicidade experimental de complexos imunes circulantes⁸. Talvez fosse de esperar uma aterosclerose disseminada, mas a verdade é que, por razões desconhecidas, a aterosclerose experimental com base em fenómenos autoimunes desencadeia lesões ateroscleróticas regionais e não generalizadas⁹, razões estas que poderão estar dependentes de fenómenos hemodinâmicos.

O sistema imunitário celular parece ter um papel fundamental na aterogênese experimental, visto que ratos atímicos (*nude mice*), não desenvolvem lesões ateroscleróticas¹⁰. Para além disso, os linfócitos T nas placas de ateroma encontram-se activados^{2,11} e as células da parede vascular e os leucócitos que invadem as lesões ateroscleróticas produzem mediadores da inflamação e da imunidade². A terapêutica com ciclosporina evita o recrutamento de células T para as placas ateroscleróticas e reduz a acumulação de células espumosas e a extensão da formação de placas em coelhos hipercolesterolémicos¹². Mais dramáticos parecem ser os resultados conseguidos com o tranilast, um fármaco já em utilização clínica no Japão como anti-alérgico oral, que parece diminuir a reestenose pós aterectomia *in vivo* e o desenvolvimento aterosclerótico em coelhos watanabe, um êxito parcialmente mediado pela inibição directa da activação imunológica dos monócitos/macrófagos e células T na placa de ateroma¹³.

Se bem que o sistema imunitário humoral não pareça essencial para a aterogênese¹⁰, poderá, pelo menos, ser mais um factor co-responsável pela sua progressão. Autoanticorpos citotóxicos contra um sistema antigénico específico da célula endotelial, só partilhado pelos monócitos, estão presentes em 46% dos doentes com doença vascular significativa, contra apenas 9% dos controlos e 0% dos jovens⁹, e são extraordinariamente frequentes em doentes com patologia vascular periférica⁶. Foram elaborados anticorpos anti-LDL modificados (essencialmente por oxidação e também por glicação) que reagem com partículas lipoproteicas extraídas das lesões ateroscleróticas¹⁴; para além disso, estes anticorpos foram detectados dentro das próprias lesões ateroscleróticas¹⁵ e em circulação^{16,17,18}, cujo título se poderá correlacionar com a progressão¹⁹ e extensão¹⁷ da doença aterosclerótica, o que também contribui para provar que existe oxidação *in vivo*. No Helsinki Heart Study, o tercil superior dos níveis destes anticorpos conferiu um risco duas vezes e meia superior ao do tercil inferior para um acidente cardíaco isquémico²⁰.

Complexos de imunoglobulinas/lipoproteínas podem afec-

* Professor Auxiliar de Medicina Interna

** Interno do Internato Complementar de Medicina Interna
Serviço de Medicina II dos HUC

Recebido para publicação 22.07.99

tar consideravelmente o metabolismo das lipoproteínas circulantes e tecidulares e serem responsáveis por xantomose, doença isquémica e arco corneano²¹; um doente com mieloma múltiplo e normolipidémico, com uma paraproteinemia IgG anti apoB100, desenvolveu numerosos xantomatos cutâneos²². Complexos imunes de LDL activam os monócitos através do receptor Fc γ , aumentando dramaticamente a sua resposta aterogénica, que inclui estimulação da oxidação das LDL, indução do receptor *scavenger* e produção de TNF α ²³. A concentração de complexos autoimunes anticorpo-lipoproteínas é doze vezes mais elevada em doentes com DCI do que em indivíduos saudáveis²⁴.

Podem ser induzidas lesões ateroscleróticas em coelhos normocolesterolémicos através da imunização com a *heat-shock protein* 65²⁵. Existirá uma forte correlação entre os níveis circulantes de anticorpos anti-*heat-shock protein* 65 e a aterosclerose carotídea, independentemente dos outros factores de risco clássicos²⁵. Quando as células endoteliais são agredidas por factores como a tensão mecânica, a hiperlipidemia, a homocisteína, toxinas, infecções, anóxia ou radicais livres, expressam *heat-shock proteins*, conferindo maior capacidade de resistência das células endoteliais à agressão, o que leva alguns autores a postular que a resposta imune subsequente, dirigida contra estas proteínas de *stress*, seria um mecanismo central na iniciação ou amplificação das lesões ateroscleróticas^{25,26,27,28}. Proteínas de *stress*, que podem evocar respostas autoimunes, têm sido encontradas em elevadas concentrações nas placas de ateroma humanas e animais^{25,29,30}. Em face da extraordinária similitude das *heat shock proteins* bacterianas e humanas, uma resposta imune inicial dirigida contra antígenos bacterianos poderia levar a uma resposta imunológica cruzada contra os seus homólogos humanos, hipótese que, a ser verdadeira, apontaria para os microrganismos como agentes etiológicos da aterosclerose³¹. Para além das *heat shock proteins* e das lipoproteínas modificadas, vários são os antígenos passíveis de estimular a imunidade humoral e celular na placa de ateroma, como macromoléculas derivadas de restos celulares, neoantígenos e vírus².

A presença do complexo terminal C5b-9 e receptores para o sistema do complemento sugerem a activação deste sistema dentro da placa², quer como resultado da deposição de complexos antígeno-anticorpo², quer pela ligação de anticorpos a antígenos *in situ*^{14,16} quer ainda por cristais de colesterol ou fracções lipoproteicas³², sobretudo quando oxidadas³³. A activação do complemento pode iniciar e amplificar respostas inflamatórias na parede vascular, visto que os produtos gerados neste sistema promovem a adesão endotelial, migração e activação dos leucócitos^{2,32}.

Mas as reacções imunes também poderão ter uma finalidade protectora. Quando activadas, as células endoteliais, as células musculares lisas e os macrófagos da placa aterosclerótica expressam todos HLA-DR, significando

capacidade de apresentação antigénica aos linfócitos T, os quais manifestam o VLA-I (*very late activation antigen-I*), traduzindo um estado de activação crónica de baixo grau que pode induzir a síntese de interferon γ ¹¹ citocina que inibe a proliferação das células musculares lisas, impedindo a evolução da lesão³⁴. Esta hipótese é suportada pela observação de que a depleção em linfócitos T agrava a aterosclerose^{11,35}. Mas, considerando a multitude de efeitos do interferon γ e outras citocinas, é demasiado cedo para tentar concluir qual o efeito final de uma resposta imune a nível da placa de ateroma¹¹.

Essencialmente como consequência da descoberta dos moduladores dos canais do cálcio, emergiu recentemente a hipótese do cálcio como um factor primário na aterogénese³⁶. Efectivamente, o aumento do cálcio nas artérias normais, que acompanha o envelhecimento e que pode ter um componente genético³⁷, é acentuado pelos factores de risco *major* de doença coronária isquémica, como o tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e obesidade^{38,39,40}, e, potencialmente, pelo consumo de leite, devido ao facto da lactose facilitar a absorção de cálcio pelo intestino¹. Não admira que a presença de calcificações coronárias em indivíduos assintomáticos esteja associada com um aumento do risco de DCI com significado clínico^{39,42}.

As lesões ateroscleróticas, desde cerca de 20% das estrias lipídicas⁴³ até às tardias placas fibrosas, vão acumulando cálcio, que pode atingir quase 50% do peso seco das placas coronárias⁴⁴, o que poderá estar relacionado com a aparência de que as células endoteliais produzem substâncias capazes de induzir a transformação osteoblástica das células parenquimatosas pluripotenciais⁴⁵ e com a elevada expressão de genes reguladores da calcificação nas placas ateroscleróticas^{43,46}. Tanto o TGF β como o 25-hidroxicolesterol oxidado (um dos lípidos oxidados que se encontram nas placas de ateroma) são potentes estimuladores das células calcificantes que surgem nas zonas de aterogénese⁴⁷. Curiosamente, a deposição de cálcio parece requerer a prévia acumulação de ésteres de colesterol⁴³, talvez na dependência parcial da vitamina D que as lipoproteínas transportam para a parede arterial⁴⁷, verificando-se que o conteúdo em cálcio das placas aparenta diminuir, acompanhando a regressão da aterosclerose, em resposta a colesterolemias relativamente baixas⁴⁰. A lipoproteína(a) forma pequenos agregados na presença de cálcio^{48,49}, o que aumenta a sua captação pelos macrófagos⁴⁹.

O excesso de cálcio na parede arterial pode levar à destruição das fibras elásticas⁴³ com deterioração das propriedades elásticas das grandes artérias, como a aorta e as respectivas ramificações, e consequente aumento da tensão arterial sistólica⁴¹. Outros processos dependentes do cálcio e envolvidos na aterogénese incluem a agregação plaquetar, adesão e infiltração monocitária/macrofágica, libertação de factores de crescimento, proliferação e mi-

gração celular, síntese e secreção de proteínas e colagénio, necrose endotelial e aumento da tensão de cisalhamento relacionado com a hipertensão arterial^{50,51}. Por outro lado, a suplementação de cálcio pode interferir com o ciclo entero-hepático dos ácidos biliares, que seriam quelados pelo cálcio⁵², o que poderia induzir um maior consumo hepático de colesterol.

Os moduladores dos canais do cálcio interferem com uma grande variedade de mecanismos celulares que jogam um papel saliente na patogénese da doença vascular crónica, confirmando a importância do cálcio neste processo^{53,54}. Em primeiro lugar, se bem que sem unanimidade entre os estudos, os moduladores dos canais do cálcio reduzem o desenvolvimento da aterosclerose experimental em coelhos e outros animais alimentados com dietas hipercolesterolemiantes^{50,51,55,56} e os ensaios clínicos em humanos com moduladores dos canais do cálcio demonstram uma diminuição significativa do desenvolvimento de novas lesões coronárias^{53,57}, o que não aconteceu no estudo Prevent com a amlodipina⁵⁸. Em segundo lugar, os antagonistas do cálcio poderão estimular os receptores das LDL⁵⁹, inibir a captação e estimular a libertação dos lípidos pelos monócitos-macrófagos⁵³, interferir com a activação celular induzida por factores de crescimento e hormonas vasoactivas (diminuindo a replicação anormal das células musculares lisas arteriais⁶⁰ e reduzindo a acumulação de proteínas anormais da matriz⁶¹), limitar a agregação plaquetar e a secreção de tromboxano⁵⁴, atenuar a aderência dos elementos figurados do sangue ao endotélio⁵⁴, ter uma actividade citoprotectora (impedindo um excessivo influxo de cálcio⁶²) e anti-oxidante⁶³ e melhorar o fluxo sanguíneo nos *vasa vasorum*⁶⁴.

“Existem suficientes razões, acreditamos, para considerar a aterosclerose como uma macroangiopatia infecciosa crónica que é agravada pela hipercolesterolemia e outros reconhecidos factores de risco, que transformariam em aterosclerose aquilo que, em circunstâncias normais, seria uma resposta reparativa à lesão. ... A hipótese viral pode reconciliar aparentes conflitos epidemiológicos e elucidar a história natural da aterosclerose”⁶⁵. Sem dúvida alguma, apesar da dificuldade da interpretação dos dados epidemiológicos devido à frequência da infecção vírica na população geral, a *teoria infecciosa* da aterosclerose dispõe de fortes argumentos a sustentá-la^{65,66,67}. Os vírus suspeitos de jogarem um papel decisivo na patogénese da aterosclerose pertencem ao grupo herpes, vírus DNA capazes de persistir em estado latente no hospedeiro e reactivar-se para desencadear acessos infecciosos^{66,67,68,69}.

O primeiro sinal da possível ligação entre uma infecção vírica e a doença aterosclerótica terá provindo dos trabalhos de G. E. Burch et al., ao verificar-se que vírus Coxsackie B4 inoculados em ratos produziam lesões arteriais com degenerescência celular endotelial focal na aorta e artérias coronárias⁷⁰. Estes dados foram confirmados posteriormente

por outros investigadores, que comprovaram que vírus Coxsackie B3 inoculados em ratos aumentavam em 75% a acumulação de colesterol no coração e em 92% na aorta, com um aparente incremento de 38% das células expressando antigénios de histocompatibilidade classe II⁷¹. Mas foram os trabalhos de C. Fabricant et al. em 1973 e 1978⁷², demonstrando que um vírus herpes felino produzia cristais de colesterol e glóbulos de gordura em cultura de células e que vírus herpes da doença de Marek induziam lesões ateroscleróticas na aorta e coronárias de galinhas (White Leghorn P.), que desencadearam um enorme entusiasmo nesta linha de investigação.

Sabe-se hoje que os vírus herpes simplex (HSV) e o citomegalovírus (CMV) são capazes de infectar e multiplicar-se nas células endoteliais e musculares lisas arteriais^{68,73,74,75}, o que pode levar não só à destruição destas, com reparação ineficaz, mas igualmente a perturbações menores do seu funcionamento. Perturbações estas que podem incrementar a adesividade para leucócitos e plaquetas^{76,77,78}, levar à produção de citocinas⁷⁶ e factores de crescimento⁷⁹, induzir receptores para as imunoglobulinas G (fragmento Fc) e complemento (C3)^{68,74,80}, estimular a actividade pró-coagulante do endotélio (nomeadamente por diminuição da síntese de prostaciclina e sulfato de heparano^{76,78,81,82}), diminuir a síntese de colagénio e fibronectina pelo endotélio (o que perturbaria a sua integridade e mecanismo de reparação^{83,84}) e suscitar a transformação espumosa das células musculares lisas arteriais em cultura (as quais adquirem alterações bioquímicas e citopatológicas características da aterosclerose^{74,85}), talvez devido à inibição da síntese de proteínas pela célula hospedeira (incluindo a hidrolase dos ésteres de colesterol)⁷⁶.

O estudo de Framingham não detectou nenhuma associação entre o risco de doença coronária e antecedentes de infecção herpética clínica, mas a virulência e tropismo arteriais destes vírus podem estar dissociadas das suas outras afinidades e o citomegalovírus não foi considerado⁶⁸. Em favor desta última hipótese, num grupo de transplantados cardíacos em que se demonstrou a associação de infecção por CMV e aterosclerose do transplante, não se verificou qualquer diferença significativa na taxa de desenvolvimento de doença aterosclerótica entre doentes com infecção sintomática e assintomática⁸³. Aliás, a maioria das infecções por vírus herpes são transmitidas assintomaticamente⁶⁹. No estudo ARIC, o espessamento assintomático da carótida mostrou uma associação modesta com a infecção prévia por CMV⁸⁶ e uma significativa e independente relação gradativa com os níveis de anticorpos anti-CMV⁸⁷. Contudo, no Reino Unido, a prevalência de anticorpos anti-CMV é mais elevada nos negros do que nos brancos, exactamente o contrário do padrão da mortalidade por DCI⁸⁸, o que, sem afastar a hipótese vírica, pelo menos realça a importância dos outros factores de risco. Finalmente, a prevalência das infecções por vírus herpes

umenta com a idade, num padrão evolutivo paralelo ao da doença aterosclerótica⁸⁹, de tal modo que poucos seres humanos escapam ao seu contacto⁶⁹. Assim sendo, não pode considerar-se inesperada a extremamente elevada prevalência de DNA de CMV na parede vascular de doentes com aterosclerose clínica⁹⁰, pelo que a associação epidemiológica entre a presença de anticorpos antivíricos e a doença aterosclerótica pode ser apenas uma associação espúria devido à grande frequência de ambas as situações².

Outros dados observacionais têm contribuído para a teoria vírica. Doentes submetidos a vários tipos de cirurgia vascular, por sintomas clínicos de doença aterosclerótica, apresentaram uma prevalência de anticorpos anti-CMV superior à de um grupo controlo (90 vs 74%) e uma superior percentagem de títulos elevados anti-CMV (57 vs 26%, $p < 0.001$)⁹¹; na mesma população não se encontraram diferenças significativas para o HSV-2 e HSV-1, nem qualquer correlação dos títulos de anticorpos com os níveis de colesterol total e triglicéridos. O CMV será um factor de risco para o desenvolvimento de doença coronária oclusiva nos transplantes cardíacos^{83,92}, se bem que nem todos os autores apresentem os mesmos resultados⁹³. Anticorpos anti-CMV são mais frequentes em diabéticos ateroscleróticos do que em diabéticos sem aterosclerose (69,6% vs 44,2%; $p < 0.03$)⁹⁴.

M. G. Hendrix et al.⁹⁵ encontraram uma percentagem semelhante, cerca de 55%, de amostras vasculares contendo DNA de CMV em doentes ateroscleróticos e controlos, aparentemente contradizendo a sua eventual participação na aterogénese^{90,95,96}. Todavia, os mesmos autores, utilizando técnicas mais sensíveis (como a *Polymerase Chain Reaction*), detectaram DNA de CMV em 90% das amostras vasculares de doentes com aterosclerose grave e apenas em 53% das amostras de doentes com aterosclerose ligeira⁹⁷. Outros estudos demonstraram a existência de genomas virusais em 100% de codornizes japonesas susceptíveis à aterosclerose e em apenas 60% das que lhe são resistentes⁹⁸ e detectaram a localização preferencial de CMV e HSV nas áreas de lesão aterosclerótica em humanos vítimas de acidentes traumáticos⁷⁵.

Obviamente, a detecção de fragmentos de vírus do grupo herpes na parede arterial não é conclusiva quanto ao seu papel patogénico na aterosclerose^{73,91}. Uma hipótese atraente é que a parede arterial poderia ser um dos locais de latência dos vírus^{73,75,95}, nomeadamente do CMV^{95,96,99}, o candidato mais provável a ter um papel patogénico significativo na aterosclerose⁶⁸, com activações sucessivas promovendo níveis mais elevados de anticorpos e mecanismos inflamatórios locais que levariam ao desenvolvimento de um processo aterosclerótico^{91,95}. Um mecanismo possível da lesão vascular seria a reactividade imunológica cruzada entre sequências similares do genoma do CMV e do genoma humano⁸³. A própria hipercolesterolemia po-

deria diminuir as defesas do organismo e propiciar o êxito de uma infecção vírica^{100,101}. Concordante com a teoria monoclonal de Benditt e Benditt^{102,103}, células da placa exibem alterações moleculares semelhantes às observadas na transformação oncogénica, o que poderia estar relacionado com a conhecida associação de vírus do grupo herpes com neoplasias humanas e o seu conhecido potencial para transformar células^{69,75,76}. Alterações no genoma humano, provocadas por substâncias químicas mutagénicas ou vírus, poderiam estar envolvidas na génese de, pelo menos, algumas lesões ateroscleróticas humanas^{76,103}.

Apesar de tudo, não existe, ainda, nenhuma evidência directa ligando as respostas imunes celulares ou humorais contra vírus do grupo herpes e o desenvolvimento de doença aterosclerótica^{2,91}. Além do mais, os quatro postulados de Henle-Koch, que permitem incriminar formalmente um microrganismo como causa de uma doença específica, estão longe de serem satisfeitos⁶⁸.

Para além dos referidos, outros vírus e agentes infecciosos poderão contribuir para a patogénese da aterosclerose^{65,104,105,106,107,108}. Ultimamente, quer como resultado de estudos experimentais em animais, quer em consequência dos resultados obtidos em doentes com doença coronária isquémica crónica tratados com macrólidos, tanto em termos da redução do número de acidentes isquémicos, como da melhoria de alguns marcadores da inflamação, as atenções têm-se concentrado muito particularmente sobre a *Chlamydia pneumoniae*^{109,110,111,112,113}. Curiosamente, a *heat-shock protein* 60 humana exhibe uma apreciável homologia e reactividade imunológica cruzada com a da *Chlamydia pneumoniae*. Uma associação interessante, mas que permanece rodeada de muita controvérsia¹¹⁴, tal como, aliás, a imputada à chlamydia¹¹⁵, é aquela atribuída ao *Helicobacter pylori*^{107,116}.

Stehbens¹¹⁷ é um defensor acérrimo da *teoria da fadiga*, segundo a qual a combinação das alterações degenerativas e reparativas dos vasos sanguíneos são consequência de fadiga mecânica da parede, induzida hemodinamicamente, pelo que a acumulação lipídica seria apenas uma das manifestações da doença, com um papel na patogénese semelhante ao de outros constituintes murais, como o colagénio, a elastina, os proteoglicanos, etc.. Efectivamente, se os classicamente considerados factores de risco de aterosclerose precedem as manifestações clínicas da doença, a verdade é que a tensão hemodinâmica será a única a preceder verdadeiramente o início das alterações ateroscleróticas da parede arterial. Para este autor, a doença arterial da hipercolesterolemia familiar heterozigótica ou dos coelhos watanabe seria uma xantomatose, com acumulação maciça de células espumosas. Por sua vez, a doença aterosclerótica, por excelência, um destino inexorável de todos os seres humanos, que afecta mesmo mamíferos herbívoros e aves, seria caracterizada, fundamentalmente, por uma proliferação fibromuscular da íntima, o aconteci-

mento chave para a produção de lesões estenosantes¹¹⁸, e acumulação de restos celulares em locais particularmente sujeitos à tensão hemodinâmica. No centro destes dois extremos encontrar-se-iam lesões mistas, próprias dos níveis de colesterolemia da civilização ocidental.

Na linha das teses de Stehbens está a verificação, num excelente estudo histológico de placas carotídeas sintomáticas de que existe uma notável correlação entre os factores de risco e determinado padrão morfológico das placas ateroscleróticas¹¹⁹. Um padrão granulomatoso discriminava os doentes hipertensos e o sexo feminino, um padrão fibroso correlacionava-se significativamente com a diabetes e a idade, a hipercolesterolemia estava associada às placas xantomatosas e o tabagismo a um padrão trombótico¹¹⁹.

Sem dúvida alguma, independentemente de todos os factores de risco/factores causais, as razões condicionantes da localização das “áreas de predilecção” têm uma importância nuclear na patogénese da aterosclerose. Não admira, pois, que se verifique um interesse científico cada vez mais acentuado no papel das várias modalidades de *stress* hemodinâmico na etiologia e patogénese da aterosclerose¹²⁰. Efectivamente, estando toda a árvore vascular sujeita aos factores de risco de um modo sensivelmente igual, não é de estranhar que seja a dinâmica do fluxo sanguíneo a “escolher” as zonas que serão preferencialmente afectadas^{121,122}. Os segmentos proximais das artérias coronárias constituem uma dessas “áreas de predilecção” nos humanos; se assim não fosse, se toda a extensão das artérias coronárias estivesse afectada de um modo mais ou menos homogéneo, os *by-pass* coronários seriam impossíveis. A maior evidência da dramática relevância da *teoria hemodinâmica* na aterogénese é dada pela coincidência do padrão de distribuição das lesões com o padrão dos campos de forças mecânicas actuando sobre a parede vascular, sendo claro que estes condicionam definitivamente as células vasculares, incluindo o fluxo iónico, activação enzimática, indução de genes, síntese de proteínas e alterações estruturais e funcionais¹²³, e podem decuplicar a penetração de colesterol na parede arterial¹²⁴. Em coelhos submetidos a uma dieta rica em colesterol, até mesmo a manipulação mecânica do exterior de uma artéria está associada com infiltração celular da íntima¹²⁵.

São fundamentalmente de quatro tipos as forças mecânicas que actuam sobre a parede vascular^{123,126}: 1) tensão de cisalhamento; 2) tensão mecânica, perpendicular à parede, ou radial, compressora, devida fundamentalmente à pressão arterial; 3) tensão interna da parede, tratora, dependente da aderência da parede a estruturas vizinhas, em que a pressão pulsátil do sangue pode causar tensões circunferenciais e longitudinais, que variam no tempo; 4) tensão interna de cisalhamento, secundária ao fluxo do líquido intersticial da parede vascular.

Uma tensão mecânica excessiva desencadeia um espes-

samento e endurecimento da parede arterial, reduzindo a *compliance* e o diâmetro do lúmen¹²⁷. É bem conhecido o efeito de *remodeling* vascular resultante da adaptação da parede arterial à hipertensão arterial, com alterações estruturais, como a hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas da íntima e da média de pequenas e grandes artérias, aumento da síntese e deposição de colagénio, elastina e glicosaminoglicanos, com espessamento da parede, diminuição da *compliance* arterial, perda de microvasos (rarefacção anatómica), disfunção endotelial e aumento da permeabilidade local, com consequências potencialmente severas na autoregulação cardiovascular e na aterogénese^{128,129,130}. Parte destes efeitos serão mediados pela angiotensina II, capaz de induzir a expressão de proto-oncogenes e factores de crescimento¹³¹, promover hiperplasia e hipertrofia das células musculares lisas vasculares e aumentar o conteúdo intracelular de cálcio, a expressão da preproendotelina e a síntese proteica¹³²; várias linhas de evidência implicam a angiotensina II na patogénese da aterosclerose^{133,134} e o bloqueio do sistema renina-angiotensina atenua a aterogénese em algumas espécies animais, independentemente do efeito antihipertensivo^{134,135}.

Há que ter em atenção que uma tensão hemodinâmica severa pode levar ao desenvolvimento de lesões atroficas e não de lesões proliferativas¹²².

Como consequência da viscosidade, a velocidade do sangue junto à parede vascular tem de ser tendencialmente zero¹³⁶; ao grau de aumento da velocidade do sangue para o centro do vaso chama-se *shear rate* (dv/dr), gradiente de velocidade que causa um *shear stress* (τ) sobre o endotélio, paralelo ao fluxo sanguíneo e proporcional à viscosidade (μ), ou seja $\tau = \mu \times dv/dr$. Em regiões de fluxo laminar a tensão de cisalhamento é inversamente proporcional ao cubo do raio, pelo que pequenas variações no raio produzem grandes modificações na referida tensão¹³⁶. Em lesões estenóticas a tensão de cisalhamento aumenta mais do que o esperado pela diminuição do raio, visto que a velocidade junto da parede também aumenta¹³⁶, podendo atingir valores suficientemente elevados para danificar o endotélio e propiciar a ruptura de placas ateroscleróticas¹³⁷. A influência da tensão de cisalhamento sobre a morfologia, metabolismo, actividade sintética e propriedades físicas das células vasculares^{138,139,140,141}, o aumento da expressão dos receptores LDL das células endoteliais em resposta a elevadas tensões de cisalhamento em fluxo laminar *in vitro*¹⁴², o aumento da síntese de DNA e a proliferação das células musculares lisas em cultura em resposta à pressão sem *shear stress*¹²⁰ e a existência de genes endoteliais, como o do PDGF¹⁴³ e do EDRF¹⁴⁴, e canais iónicos regulados pela tensão mecânica e *shear stress*, permitindo ao endotélio actuar como um transdutor de forças hemodinâmicas, podem explicar, pelo menos parcialmente, a relação entre variáveis hemodinâmicas e as “áreas de predilecção”^{145,146,147,148}. Para alguns autores o papel da tensão

de cisalhamento na aterogénese precoce seria o de estimular a síntese intramural de moléculas, tais como os proteoglicanos, que promoveriam a retenção de lipoproteínas¹⁴⁹.

Conquanto tudo apontasse para que fossem as zonas da parede arterial submetidas a elevadas tensões mecânicas (o *stress* tensional nas zonas de ramificação é 400 a 600% superior às restantes zonas da parede arterial¹⁵⁰) e de cisalhamento as mais sensíveis à doença aterosclerótica¹⁵¹, investigações recentes demonstraram a localização preferencial e uma maior velocidade de progressão das lesões na região proximal e anterior das ramificações arteriais e ao longo da “pequena curvatura” dos arcos arteriais. Estas regiões correspondem a áreas de separação do fluxo e baixa tensão de cisalhamento^{123,141,152,153,154,155}.

As células endoteliais de porco, em cultura, libertam endotelina, o mais potente vasoconstritor conhecido e com capacidade para promover a proliferação local das células musculares lisas e fibroblastos^{153,156} alterar a produção de moléculas de adesão¹⁵⁷ e atrair os monócitos¹⁵⁸, em resposta a uma baixa e não a uma elevada tensão de cisalhamento^{159,160}. Em carótidas de coelho, uma baixa tensão de cisalhamento aumenta a expressão da VCAM-1, com maior aderência de monócitos, e diminui a de ICAM-1, o que pode perturbar a adesibilidade das células endoteliais entre si¹⁵⁷. Por outro lado, a produção de prostaciclina é maior nos vasos sujeitos a uma tensão, pressão arterial média e velocidade média do fluxo mais elevadas¹²³. Mais ainda, o fluxo pulsátil da circulação arterial e o seu componente helicoidal expõem as áreas de separação do fluxo a uma tensão de cisalhamento multidireccional e oscilante, alterando a conformação das células endoteliais e aumentando a permeabilidade local^{153,154}; esta, associada à estagnação e inversão subsequentes do fluxo, criaria um clima propício para o desenvolvimento da aterogénese¹⁶¹ como resultado da activação das células endoteliais¹⁶², de um *increased residence time* das partículas e células aterogénicas¹⁶³ e facilitação da proliferação das células musculares lisas¹⁴¹. Aliás, uma elevada tensão de cisalhamento, laminar e unidireccional, promove uma rápida circulação das partículas e células potencialmente aterogénicas¹⁶³, não permite a adesão de monócitos¹⁵⁷ e é benéfica para o desenvolvimento de *tight-junctions* e de *glycocalyx* nas células endoteliais, incrementando as propriedades anti-aterogénicas da parede vascular^{162,164}.

A parede arterial dispõe de mecanismos, dependentes do endotélio, para regular a tensão mecânica e de cisalhamento a que é sujeita, mantendo-as dentro de limites estreitos^{123,163,165,166}. Um aumento do fluxo leva a um aumento do raio¹⁶⁶, um processo dependente do endotélio com libertação de prostaciclina e EDRF¹⁶⁷, até ser restaurada a tensão de cisalhamento basal, cerca de 15 dyn/cm²¹⁶⁶, enquanto que uma diminuição da tensão de cisalhamento abaixo do valor basal provoca uma diminuição do raio do vaso com correspondentes ajustamentos na composição

da parede¹⁶⁸. Uma dilatação intravascular excessiva¹⁶⁹ ou uma resposta desproporcionada a uma baixa tensão de cisalhamento¹⁴¹, com facilitação da proliferação das células musculares lisas e exagerado espessamento da parede, poderiam contribuir para a aterogénese¹⁴⁰. Um exemplo vivo deste fenómeno é o espessamento da íntima que se desenvolve nos enxertos vasculares sobredimensionados¹²⁵. Como resultado destes fenómenos adaptativos, com alargamento compensatório das artérias, podem estar presentes lesões ateroscleróticas extensas antes de se verificar a sua protrusão para o lumen do vaso¹⁶⁵, não admirando que, num estudo prospectivo de Marisa Trabulo et al.¹⁷⁰, mais de 50% dos enfartes do miocárdio tenham ocorrido em artérias sem lesão angiográfica anterior.

5. Classificação das lesões ateroscleróticas

A American Heart Association propôs uma nova classificação para as lesões ateroscleróticas¹⁷¹. Resumidamente, as características histológicas fundamentais dos diversos tipos de lesões são:

Tipo I ou lesão inicial: presença de macrófagos isolados e células espumosas.

Tipo II ou estria lipídica: acumulação intracelular de lípidos.

Tipo III ou lesão intermédia: aparecimento de pequenos depósitos lipídicos extracelulares.

Tipo IV ou ateroma: crescimento de um núcleo de lípidos extracelulares.

Tipo V ou fibroateroma: desenvolvimento de uma ou várias camadas fibróticas ou lesões predominantemente fibróticas ou calcificadas.

Tipo VI ou lesão complicada: lesão com defeitos/rupturas superficiais e/ou com hemorragia intraplaca ou depósitos trombóticos.

Habitualmente as lesões evoluem, sucessivamente, de I a VI, mas as lesões tipo IV podem passar directamente a VI e uma mesma lesão pode flutuar entre os tipos V e VI.

Recentemente, numa comunicação oral, H. Sary sugeriu um aditamento a esta classificação; com a intervenção hipolipemiante, enquanto as lesões tipo I a III poderiam regredir totalmente, as lesões tipo IV a VI evoluíam para lesões tipo VII, predominantemente calcificadas, ou tipo VIII, nas quais os depósitos de colagénio substituíam o conteúdo lipídico¹⁷².

6. Aterosclerose acelerada

As alterações ateroscleróticas que se seguem à angioplastia, *bypass* coronário venoso e transplante cardíaco constituem as chamadas síndromas de aterosclerose acelerada, nas quais, em contraste com a aterosclerose espontânea, o acontecimento crítico primário parece ser uma mais extensa lesão endotelial, de causa mecânica ou imunológica, seguida de intenso envolvimento plaquetar e trombótico, com predomínio da proliferação de células musculares lisas^{1,3,173}. Apesar da hiperlipidemia poder ter uma

participação importante nestes fenómenos^{174,175,176,177,178}, a verdade é que nenhum fármaco hipolipemiante, com excepção do probucol, conseguiu reduzir os processos de reestenose precoce pós-angioplastia.

7. Nota final

Sem dúvida alguma, a complexidade da patogénese da aterosclerose continua a ser assustadora. Mantém-se sem resposta a interrogação do motivo por que alguns doentes atingidos por uma aterosclerose severa não aparentam factores de risco importantes, enquanto outros, acumulando vários desses factores, não manifestam nenhum sintoma de doença arterial¹⁷⁹.

Que o colesterol não explica tudo é um dado adquirido. Muitos animais herbívoros desenvolvem estrias lipídicas e placas fibrosas⁶⁵. No homem muitas lesões proliferativas precoces não contêm células espumosas¹⁸⁰. O declínio de doença coronária isquémica aguda na Europa, durante a II Guerra Mundial, associado à diminuição da ingestão de gorduras saturadas, parece ter sido acompanhado por um aumento paradoxal da gravidade da aterosclerose coronária⁶⁵. A DCI é tripla nos Sérvios em relação aos Japoneses, uns e outros com colesterolemias em torno de 160 mg/dl¹⁸¹. Os Cretenses, com colesterolemias médias de 200 mg/dl, morrem quinze vezes menos de DCI do que os Italianos ou Gregos continentais com valores idênticos de colesterol¹⁸¹. A DCI diminuiu no Japão, Israel e Suíça, sem redução concomitante do consumo de gorduras saturadas. Nos EUA, a diminuição verificada foi atribuída a um melhor controlo da hipertensão arterial, uma diminuição do tabagismo, consumo de menos gorduras saturadas e mais de insaturadas e aumento do exercício físico¹⁴⁶; na Suécia, pelo contrário, apesar da redução dos factores de risco, a DCI tem aumentado, o que poderá ter a ver com o aumento da prevalência de obesidade nos homens suecos ou com o aparecimento de factores de risco desconhecidos¹⁴⁶. Muitos doentes com hipercolesterolemia familiar heterozigótica não aparentam mortalidade prematura¹⁸². No Lyon Diet Heart Study¹⁸³, um estudo de prevenção secundária em doentes pós-enfarte do miocárdio, a instituição de uma dieta mediterrânica típica, rica em ác. α -linolénico, permitiu uma redução de 60% na mortalidade total, de 80% na mortalidade cardíaca e de 70% nos enfartes não fatais, sem que se verificassem dife-

renças significativas no perfil lipídico, tensão arterial e IMC entre o grupo experimental e o grupo controlo.

Alguns autores vão ainda mais longe, pondo a hipótese de que se possa vir a comprovar, um dia, que o teor de colesterol na alimentação é apenas indicador de um determinado padrão alimentar agressivo ou de um *life-style* globalmente anti-fisiológico, causador de doença vascular e, portanto, indesejável, como se fosse a bandeira de um exército devastador¹⁸⁴. Não acreditamos que isso possa vir a acontecer. Como se explicaria, então, o efeito benéfico dos medicamentos quase especificamente hipocolesterolemiantes¹⁸⁵?

Ao contrário do que parecem defender outros autores^{117,122,179}, talvez não seja nunca possível encontrar *a causa* da doença aterosclerótica, pela simples razão de que *a causa* poderá não existir. Como dizia Polybio Serra e Silva¹⁸⁶, já há mais de 20 anos, “Muito embora várias teorias tentem explicar a etiopatogenia desta velhíssima afecção, fica-nos a ideia de que todas elas poderão ser válidas e que a aterosclerose é uma doença da parede da artéria, de etiologia polifactorial, em que sobressaem, dentre tantos outros, como principais factores de risco, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia e o tabagismo”. Estas palavras mantêm-se perfeitamente actuais. O desenvolvimento da aterosclerose depende da presença simultânea de vários factores, cujos efeitos se somam ou potenciam, “as causas”, que poderão ser diferentes de caso para caso, agindo sobre um terreno geneticamente favorável ou menos preparado para lhes resistir. É um pouco como a fibrose pulmonar intersticial, uma forma de reacção do tecido pulmonar comum a mais de 180 doenças, ou uma fractura óssea, em que o resultado final é a fractura, mas a causa pode ser uma osteoporose, uma lesão neoplásica, um traumatismo, uma deficiência congénita, etc..

Infelizmente, persistem ainda mais dúvidas do que certas, consubstanciadas na cada vez mais alargada lista de indiciados nos processos da aterogénese. São hoje conhecidos mais de 300 factores/marcadores de risco¹⁸⁷, o que afasta, talvez irremediavelmente, a esperança de uma operação “artérias limpas”. Nem mesmo com as “vassouradas arteriais” do *ex-libris* de Polybio Serra e Silva.

Bibliografia

1. Ip J H, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman M B, Chesebro J H. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1667-1687.
2. Libby P, Hansson G K. Biology of disease. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991; 64: 5-15.
3. Libby P, Salomen R N, Payne D D, Schoen F J, Pober J S. Functions of vascular wall cells related to the development of transplantation-associated coronary arteriosclerosis. *Transplantation Proc* 1989; 21: 3677-3684.
4. Alonso D, Starek P, Minick C. Studies on the pathogenesis of atheroarteriosclerosis induced in rabbit cardiac allografts by the synergy of graft rejection and hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 1977; 87: 415-442.
5. Bulkley B H, Roberts W C. The heart in systemic lupus erythematosus and the changes induced in it by corticosteroid therapy. *Am J Med* 1975; 58: 243-264.
6. D'Anastasio C, Impallomeni M, McPherson G A D, Clements W G, Howells G L, Brooks P A, Batchelor J R. Antibodies against monocytes and endothelial cells in the sera of patients with atherosclerotic peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1988;

- 74: 99-105.
7. Hailu C, Lianbi Y, Shiming Z, Hongfen L, Lixin W. Immune-mediated accelerated atherosclerosis of failed kidney allografts. 62nd EAS Congress Abstracts 1993, pág 131.
 8. Minick C R, Murphy G E. Experimental induction of arteriosclerosis by the synergy of allergic injury to arteries and lipid rich diet. II. Effect of repeatedly injected foreign protein in rabbits fed a lipid-rich, cholesterol-poor diet. *Am J Pathol* 1973; 73: 265-300.
 9. Cerilli J, Brasile L, Karmody A. Role of the vascular endothelial cell antigen system in the etiology of atherosclerosis. *Ann Surg* 1985; 202: 329-334.
 10. Fyfe A I, Qiao J-H, Lusic A J. The immune system is not essential for the development of aortic atherosclerotic plaques in mice fed an atherogenic diet. Xth International Symposium on Atherosclerosis Abstracts, Atherosclerosis 1994; 109 (1,2): 8.
 11. Stemme S, Hansson G K. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Coronary Artery Dis* 1994; 5: 216-222.
 12. Drew A F, Tipping P G. Cyclosporine treatment reduces early atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1995; 116: 181-189.
 13. Matsumura T, Kugiyama K, Sugiyama S, Ota Y, Doi H, Ogata N, Oka H, Yasue H. Suppression of atherosclerotic development in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits treated with an oral antiallergic drug, tranilast. *Circulation* 1999; 99: 919-924.
 14. Boyd H C, Gown A M, Wolfbauer G, Chait A. Direct evidence for a protein recognized by a monoclonal antibody against oxidatively modified LDL in atherosclerotic lesions from a Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Am J Pathol* 1989; 135: 815-825.
 15. Ylä-Herttua S, Palinski W, Butler S W, Picard S, Steinberg D, Witztum J L. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 32-40.
 16. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T E, Khoo J C, Witztum J L. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
 17. Orekhov A N, Kalenich O S, Tertov V V, Perova N V, Novikov I D, Lyakishev A A, Deev A D, Ruda M Y. Diagnostic value of immune cholesterol as a marker for atherosclerosis. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2: 459-466.
 18. Witztum J, Steinbrecher U, Kesaniemi Y, Fisher M. Autoantibodies to glucosylated proteins in the plasma of patients with diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3204-3208.
 19. Salonen J T, Ylä-Herttua S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, Nyyssönen K, Palinski W, Witztum J L. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-887.
 20. Puurunen M, Mänttari M, Manninen V, Tenkanen L, Alfthan G, Ehnholm C, Vaarala O, Aho K, Palosuo T. Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2605-2609.
 21. Beaumont J L, Doucet F, Vivier P, Antonucci M. Immunoglobulin-bound lipoproteins (Ig-Lp) as markers of familial hypercholesterolemia, xanthomatosis, and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988; 74: 191-201.
 22. Feingold K, Castro G, Ishikawa Y, Fielding P, Fielding C. Cutaneous xanthomas in association with paraproteinemia in the absence of hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1989; 83: 796-802.
 23. Kiener P A, Rankin B M, Davis P M, Yocum S A, Warr G A, Grove R I. Immune complexes of LDL induce atherogenic responses in human monocytic cells. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 990-999.
 24. Denisenko A D, Makovejchuk E G, Vinogradov A G, Kuznetsov A S, Klimov A N. Autoantibodies against oxidized LDL and lipoprotein-antibody (Lp-Ab) autoimmune complexes in human atherosclerosis. Xth International Symposium on Atherosclerosis Abstracts, Atherosclerosis 1994; 109 (1,2): 38.
 25. Xu Q, Willeit T, Marosi M, Kleindienst R, Oberhollenzer F, Kiechl S, Stulnig T, Luef G, Wick G. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. *Lancet* 1993; 341: 255-259.
 26. Kaufmann S H. Heat shock proteins and the immune response. *Immunol Today* 1990; 11: 129-136.
 27. Kleindienst R, Xu Q, Willeit J, Waldenberger F R, Weimann S, Wick G. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing a/b or g/d receptor in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1993; 142: 1927-1937.
 28. Xu Q, Kleindienst R, Waitz W, Dietrich H, Wick G. Increased expression of heat shock protein 65 coincides with a population of infiltrating T lymphocytes in atherosclerotic lesions of rabbits specifically responding to heat shock protein 65. *J Clin Invest* 1993; 91: 2693-2702.
 29. Berberian P A, Myers W, Tytell M, Challa V, Bond M G. Immunohistochemical localization of heat shock protein-70 in normal appearing and atherosclerotic specimens of human arteries. *Am J Pathol* 1990; 136: 71-80.
 30. Xu Q, Wick G. The role of heat shock protein 60 in atherogenesis. 62nd EAS Congress Abstracts 1993, pág 19.
 31. Hansson G K. Immunological markers of atherosclerosis. *Lancet* 1993; 341: 278-279.
 32. Seifert P S, Hugo F, Tranum-Jensen J, Zahringer U, Muhly M, Bhakdi S. Isolation and characterization of a complement-activating lipid extracted from human atherosclerotic lesions. *J Exp Med* 1990; 172: 547-557.
 33. Saito E, Fujioka T, Kanno H, Ueno T, Matsumoto T, Takahashi Y, Watanabe H, Tojihara T, Kanmatsuse K. Influence of oxidized LDL on secretion of the third component of complement (C3) by cultured human peripheral monocyte-derived macrophages. Xth International Symposium Atherosclerosis Abstracts, Atherosclerosis 1994; 109 (1,2): 198.
 34. Hansson G K, Holm J. Interferon-g inhibits arterial stenosis after trauma. *Circulation* 1991; 84: 1266-1272.
 35. Emeson E E, Shen M L. Accelerated atherosclerosis in hyperlipidemic C57BL/6 mice treated with cyclosporin A. *Am J Pathol* 1993; 142: 1906-1915.
 36. Born G. Pathogenesis of atherosclerosis. 62nd EAS Congress Abstracts 1993, p. 53.
 37. Qiao J-H, Xie P-Z, Fishbein M C, Kreuzer J, Drake T A, Demer L L, Lusic A J. Pathology of atheromatous lesions in inbred and genetically engineered mice. Genetic determination of arterial calcification. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 1480-1497.
 38. Fleckenstein A, Frey M, Fleckenstein-Grün G. Antihypertensive and arterial anticalcinotic effects of calcium antagonists. *Am J Med* 1986; 57: 1D-10D.
 39. Teng W, Wong N D, Abrahamson D, Gardin J. Relation of electron beam computed tomography screening for coronary calcium to cardiovascular risk and disease: a review. *Coronary Artery Dis* 1996; 7: 383-389.
 40. Wagner W D, St. Clair R W, Clarkson T B, Connor J R. A study of atherosclerosis regression in macaca mulatta. III. Chemical changes in arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and regressed for 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. *Am J Pathol* 1980; 100: 633-650.
 41. Seely S. The connection between lactose and coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1995; 48: 199-200.
 42. Loecker T, Schwartz R, Cotta C, Hickman J. Fluoroscopic coronary artery calcification and associated coronary disease in asymptomatic young men. *JACC* 1992; 19: 1167-1172.
 43. Bobryshev Y V, Lord R S, Warren B A. Calcified deposit formation in intimal thickenings of the human aorta. *Atherosclerosis* 1995; 118: 9-21.
 44. Fleckenstein A, Frey M, Thimm F, Fleckenstein-Grün G. Excessive mural calcium overload. A predominant causal factor in the development of stenosing coronary plaques in humans. *Cardiovascular Drugs Ther* 1990; 4 (suppl 5): 1005-1013.

45. Stanford W P, Boström K, Watson K E, Demer L L. Osteoinduction of a pluripotent mesenchymal cell line (C3H10T1/2) by endothelial cell-conditioned media. Xth International Symposium on Atherosclerosis Abstracts, Atherosclerosis 1994; 109 (1,2): 194
46. Shanahan C, Cary N, Metcalfe J, Weissberg P. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994; 93: 2393-2402.
47. Watson K, Demer L. The atherosclerosis-calcification link?. Curr Op Lipidol 1996; 7: 101-104.
48. Dahlen G, Ericson C, Berg K. In vitro studies of the interaction of calcium ions and other divalent cations with the Lp(a) lipoprotein and other isolated serum lipoproteins. Clin Genet 1978; 14: 115-124.
49. Tanaka S, Yashiro A, Tasaki H, Nakashima Y. Enhanced macrophage uptake of lipoprotein(a) after Ca²⁺-induced aggregate-formation. Lipids 1998; 33: 385-392.
50. Haria M, Wagstaff A J. Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. Drugs 1995; 50: 560-586.
51. Nayler W G. The antiatherosclerotic effect of the calcium antagonists and their implications in hypertension. Am Heart J 1993; 125: 626-629.
52. Baron J, Beach M, Mandel J, Stolk R, Haile R, Sandler R, Rothstein R, Summers R, Snover D, Beck G, Bond J, Greenberg E. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med 1999; 340: 101-107.
53. Fisher M, Grotta J. New uses for calcium channel blockers. Therapeutic implications. Drugs 1993; 46: 961-975.
54. Haller H. Calcium antagonists and cellular mechanisms of glomerulosclerosis and atherosclerosis. Am J Kidney Dis 1993; 21 (suppl 3): 26-31.
55. Henry P D. Calcium antagonists as antiatherogenic agents. Ann N Y Acad Sci 1988; 522: 411-419.
56. Holzgreve H, Bürkle B. Anti-atherosclerotic effects of calcium antagonists. J Hypertension 1993; 11 (suppl 1): S55-S59.
57. Lichtlen P R, Hugenholtz P G, Rafflanbeul W, Hecker H, Jost S, Deckers J W, on behalf of the INTACT group investigators. Retardation of angiographic progression of coronary artery disease by nifedipine. Results of the international Nifedipine trial on antiatherosclerotic therapy (INTACT). Lancet 1990; 335: 1109-1113.
58. Ferguson J J. Meeting highlights. Circulation 1999; 99: 2486-2491.
59. Borcherding S M, Meeves S G, Klutman N E, Howard P A. Calcium-channel antagonists for prevention of atherosclerosis. Ann Pharmacotherapy 1993; 27: 61-67.
60. Ko Y, Totzke G, Graack G H, Heidgen F J, Brickwedde M K, Düsing R, Vetter H, Sachinidis A. Action of dihydropyridine calcium antagonists on early growth response gene expression and cell growth in vascular smooth muscle cells. J Hypertension 1993; 11: 1171-1178.
61. Salerno S M, Zugibe F T. Calcium channel antagonists. What do the second-generation agents have to offer? Postgrad Med 1994; 95: 181-190.
62. Zwieten P A. Protective effects of calcium antagonists in different organs and tissues. Am Heart J 1993; 125: 566-571.
63. Kramsch D. Atherosclerosis progression/regression: lipoprotein and vessel wall determinants. Atherosclerosis 1995; 118 (suppl): S29-S36.
64. Collins P, Fox K. The pathogenesis of atheroma and the rationale for its treatment. Eur Heart J 1992; 13: 560-565.
65. Mozar H N, Bal D G, Farag S A. The natural history of atherosclerosis: an ecologic perspective. Atherosclerosis 1990; 82: 157-164.
66. Melnick J L, Adam E, DeBakey M E. Cytomegalovirus and atherosclerosis. Eur Heart J 1993; 14 (suppl K): 30-38.
67. Visser M R, Vercellotti G M. Herpes simplex and atherosclerosis. Eur Heart J 1993; 14 (suppl K): 39-42.
68. Capron L. Virus et athérosclérose. Rev Prat (Paris): 1990; 40: 2227-2233.
69. Straus S E. Introduction to herpesviridae. Em: Principles and practice of infectious diseases, Mandell, Douglas, Bennett (eds.), Churchill Livingstone, New York 1990, 3^a ed., pp 1139-1144.
70. Burch G E. Viruses and arteriosclerosis. Am Heart J 1974; 87: 407-412.
71. Ilbäck N-G, Mohammed A, Fohlman J, Friman G. Cardiovascular lipid accumulation with coxsackie B virus infection in mice. Am J Pathol 1990; 136: 159-167.
72. Fabricant C G, Fabricant J, Litrenta M M, Minick C R. Virus induced atherosclerosis. J Exp Med 1978; 148: 335-340.
73. Gyorkey F, Melnick J L, Guinn G A, Gyorkey P, Debakey M E. Herpes viridae in the endothelial and smooth muscle cells of the proximal aorta of atherosclerotic patients. Exp Mol Pathol 1984; 40: 328-339.
74. Hajjar D, Pomerantz K, Falcone D, Weksler B, Grant A J. Herpes simplex virus infection in human arterial cells. Implications in arteriosclerosis. J Clin Invest 1987; 80: 1317-1321.
75. Yamashiroga H M, Ghosh L, Yang R, Robertson L. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. Am J Pathol 1988; 130: 71-79.
76. Kaner R J, Hajjar D P. Viral genes and atherosclerosis. Em: Luisi A J, Rotter J I, Sparkes R S. (eds.): Molecular genetics of coronary artery disease. Candidate Genes and processes in atherosclerosis. Monogr Hum Genet, Karger, Basel 1992; 14: 62-81.
77. Span A, Van Boven C, Bruggeman C A. The effect of CMV infection on the adherence of polymorphonuclear leucocytes to endothelial cells. Euro J Clin Invest 1989; 19: 542-548.
78. Visser M R, Tracy P B, Vercellotti G M, Goodman J L, White J G, Jacob H S. Enhanced thrombin generation and platelet binding on herpes simplex virus-infected endothelium. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85: 8227-8230.
79. Lemström K B, Aho P T, Bruggeman C A, Häyry P J. Cytomegalovirus infection enhances mRNA expression of platelet-derived growth factor-BB and transforming growth factor-β1 in rat aortic allografts. Arterioscl Thromb 1994; 14: 2043-2052.
80. Visser M R, Jacobs H S, Goodman G L, McCarthy J B, Furcht L T, Vercellotti G M. Granulocyte-mediated injury to herpes simplex virus-infected human endothelium. Lab Invest 1989; 60: 296-304.
81. Key N S, Vercellotti G M, Winkelmann JC, Moldow C F, Goodman J L, Esmon N L, Esmon C T, Jacob H S. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 7095-7099.
82. Van Dam-Mieras M, Bruggeman C, Muller A, Debie W, Zwaal RF. Induction of endothelial cell procoagulant activity by cytomegalovirus infection. Thromb Res 1987; 47: 69-75.
83. Visser MR, Vercellotti GM, McCarthy JB, Goodman JL, Herbst TJ, Furcht LT, Jacob H S. Herpes simplex virus inhibits endothelial cell attachment and migration to extracellular matrix proteins. Am J Pathol 1989; 134: 223-230.
84. Macarek E J, Friedman H M, Kefalides N A. Herpes simplex virus type 1 infection of endothelium reduces collagen and fibronectin synthesis. Lab Invest 1985; 53: 280-286.
85. Etingin O, Hajjar D. Evidence for cytokine regulation of cholesterol metabolism in herpesvirus-infected arterial cells by the lipoygenase pathway. J Lipid Res 1990;31:299-305.
86. Sorlie P D, Adam E, Melnick S L, Folsom A, Skelton T, Chambless L E, Barnes R, Melnick. Cytomegalovirus/Herpesvirus and carotid atherosclerosis: the ARIC study. J Med Virology 1994; 42: 33-37.
87. Nieto F, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick J, Comstock G, Szklo M. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. Circulation 1996; 94: 922-927.

88. Haines A, Peckham C, Imeson J, Singh M. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291-293.
89. Melnick J L. Viroses e aterosclerose. *Vector* 1991; 6: 1-4.
90. Melnick J L, Hu C, Burek J, Adam E, DeBaKey M E. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994; 42: 170-174.
91. Adam E, Melnick J L, Probstfield J L, Petrie B L, Burek J, Bailey K R, McCollum C H, DeBaKey M E. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291-293.
92. McDonald K, Rector T S, Braulin E A, Kubo S H, Olivari M T. Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Am J Cardiol* 1989; 64: 359.
93. Sharples L D, Caine N, Mullins P, Scott J P, Solis E, English T A, Large S R, Schofield P M, Wallwork J. Risk factor analysis for the major hazards following heart transplantation - rejection, infection, and coronary occlusive disease. *Transplantation* 1991; 52: 244-252.
94. Banga J D, Visseren F L J, Bouter K P, Hoekstra J B L, Pon M J, Erkelens D W. Atherosclerosis and cytomegalovirus in patients with diabetes mellitus. 62nd EAS Congress Abstracts 1993, pág 28.
95. Hendrix M G R, Dormans P H J, Kitslaar P, Bosman F, Bruggeman C A. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients. *Am J Pathol* 1989; 134: 1151-1157.
96. Hendrix M G R, Daemen M, Bruggeman C A. Cytomegalovirus nucleic acid distribution within the human vascular tree. *Am J Pathol* 1991; 138: 563-567.
97. Hendrix M G R, Salimans M M M, Van Boven C P A, Bruggeman C A. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 23-28.
98. Pyrzak R, Shih C H. Detection of specific DNA segments of Marek's disease herpes virus in japanese quail susceptible to atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1987; 68: 77-85.
99. Melnick J L, Dreesman G R, McCollum C H, Petrie B L, Burek J, DeBaKey M E. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet* 1983; 2: 644-647.
100. Kos W L, Loria R M, Snodgrass M J, Cohen D, Thorpe T G, Kaplan A M. Inhibition of host resistance by nutritional hypercholesterolemia. *Infect Immun* 1979; 26: 658-667.
101. Loria R M, Kibrick S, Madge G E. Infection of hypercholesterolemic mice with coxsackievirus B. *J Infect Dis* 1976; 133: 655-662.
102. Benditt E P, Benditt J M. Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 1753.
103. Benditt E P. Origins of human atherosclerotic plaques. The role of altered gene expression. *Arch Pathol Lab Me* 1988; 112: 997-1001.
104. Csonka E, Bayer P I, Buki K, Varady G. Influence of the measles virus on the proliferation and protein synthesis of aortic endothelial and smooth muscle cells. *Acta Microbiol Hung* 1990; 37: 193-200.
105. Gabaldón M, Capdevila C. Adhesion of leukocytes to the aortic endothelium of conventional, specific pathogen free (SPF) and hypercholesterolemic SPF rats. *Atherosclerosis* 1989; 75: 83-92.
106. Melnick S L, Shahar E, Folsom A R, Grayston J T, Sorlie P D, Wang S-P, Szklo M. Past infection by chlamydia pneumoniae strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. *Am J Med* 1993; 95: 499-504.
107. Miragliotta G, Del Prete R, Mosca A. Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 751.
108. Saikku P, Mattila K, Nieminen M S, Huttunen J K, Leinonen M, Ekman M-R, Mäkelä P H, Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, twar, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-985.
109. Grayston J. Antibiotic treatment trials for secondary prevention of coronary artery disease events. *Circulation* 1999; 99: 1538-1539.
110. Anderson J, Muhlestein J, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, Hall S, Brady J, Egger M, Horne B, Lim T. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for chlamydia pneumoniae infection. The azithromycin in coronary artery disease: elimination of myocardial infection with chlamydia (ACADEMIC) Study. *Circulation* 1999; 99: 1540-1547.
111. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G, Tien T, Ceriani G, Tarsia P, Arosio C, Ranzi M. Treatment of helicobacter pylori and chlamydia pneumoniae infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 1555-1559.
112. Bartels C, Maass M, Bein G, Malisius R, Brill N, Bechtel J, Sayk F, Feller A, Sievers H-N. Detection of Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus in occluded saphenous vein coronary artery bypass grafts. *Circulation* 1999; 99: 879-882.
113. Dechend R, Maass M, Gieffers J, Dietz R, Scheiderei C, Leutz A, Gulba D. Chlamydia pneumoniae infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF-kB and induces tissue factor and PAI-I expression. A potential link to accelerated arteriosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1369-1373.
114. Cammarota G, Pasceri V, Papa A, Cianci R, Gasbarrini A, Fedeli P, Cremonini F, Fedeli G, Maseri A, Gasbarrini G. Helicobacter pylori infection and ischaemic heart disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30 Suppl 3: S304-306.
115. Epstein S, Zhu J. Lack of association of infectious agents with risk of future myocardial infarction and stroke. Definitive evidence disproving the infection/coronary artery disease hypothesis?. *Circulation* 1999; 100: 1366-1368.
116. Birnie D, Holme E, McKay I, Hood S, McColl K, Hillis W. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998; 19: 387-394.
117. Stehbins W E. The lipid hypothesis of atherogenesis. R G Landes Company, Austin 1993, 185 pp.
118. Smith E B. Fibrinogen, fibrin, and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. *Clin Haematol* 1986; 15: 357-370.
119. Spagnoli L, Mauriello A, Palmieri G, Santeusano G, Amante A, Taurino M. Relationship between risk factors and morphological patterns of human carotid atherosclerotic plaques. A multivariate discriminant analysis. *Atherosclerosis* 1994; 108: 39-60.
120. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Hayashi M, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Pressure promotes DNA synthesis in rat cultured vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 1975-1980.
121. Gibson C M, Sandor T, Stone P H, Pasternak R C, Rosner B, Sacks F M. Quantitative angiographic and statistical methods to assess serial changes in coronary lumen and implications for atherosclerosis regression trials. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1286-1290.
122. Stehbins W E. The lipid hypothesis and the role of hemodynamics in atherogenesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 119-136.
123. Demer L L. Mechanical factors in artery wall function and atherogenesis. Em: Lusis A J, Rotter J I, Sparkes R S, (eds.): Molecular genetics of coronary artery disease. Candidate Genes and processes in atherosclerosis. *Monogr Hum Genet*. Karger, Basel 1992;14:82-97.
124. Herman I M, Brant A M, Warty V S, Bonaccorso J, Klein E C, Kormos R B, Borovetz H. Hemodynamics and the vascular

- endothelial cytoskeleton. *L Cell Biol* 1987; 105: 291-302.
125. Booth R F G, Martin J F, Honey A C, Hassall D G, Beesley J E, Moncada S. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation. *Atherosclerosis* 1989; 76: 257-268.
 126. Bettencourt M J. Elasticidade e viscoelasticidade no aparelho circulatório. I. Fundamentos físicos. II. Artérias. *Rev Port Cardiol* 1994; 13: 337-354.
 127. Kensey K R. A theory implicating protective adaptation to chronic mechanical injury as the etiology of arterial occlusive disease. *Xth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts*. *Atherosclerosis* 1994; 109 (1.2): 33.
 128. Chobanian A V. The effects of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs on cardiovascular risk factors and atherogenesis. *Clin Cardiol* 1990; 13: VII 43-48.
 129. Gohlke P, Lamberty V, Kuwer I, Bartenbach S, Schnell A, Unger T. Vascular remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 2E-7E.
 130. Levy B I, Michel J B, Salzmann J L, Poitevin P, Devissaguet M, Scalbert E, Safar M E. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the arterial wall of adult spontaneously hypertensive rats. *Am J Cardiol* 1993; 71: 8E-16E.
 131. Doyle A E. ACE inhibition: benefits beyond blood pressure control. *Am J Med* 92 (suppl 4B): 1S-2S.
 132. Rossi GP, Rossi A, Sacchetto A, Pavan E, Pessina A C. Hypertensive cerebrovascular disease and the renin-angiotensin system. *Stroke* 1995; 26: 1700-1706.
 133. Fyhrquist F, Metsärinne K, Tikkanen I. Role of angiotensin II in blood pressure regulation and in the pathophysiology of cardiovascular disorders. *J Human Hypertens* 1995; 9 (suppl 5): S19-S24.
 134. Pepine C J. Angiotensin converting enzyme inhibition and coronary artery disease. *J Hypertens* 1994; 12 (suppl 4): S65-S71.
 135. Schuh J R, Blehm D J, Friedrich G E, McMahon E G, Blaine E H. Differential effects of renin-angiotensin system blockade on atherogenesis in cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest* 1993; 91: 1453-1458.
 136. MacIsaac A I, Thomas J D, Topol E J. Toward the quiescent coronary plaque. *JACC* 1993; 22: 1228-1241.
 137. Gertz S D, Roberts W C. Hemodynamic shear force in rupture of coronary arterial atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1368-1371.
 138. Ando J, Kamiya A. Blood flow and vascular endothelial function. *Front Med Biol Eng* 1993; 5: 245-264.
 139. Colangelo S, Langille B L, Gotlieb A I. Endothelial microfilament distribution in the immediate vicinity of arterial branch sites. *Xth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts*. *Atherosclerosis* 1994; 109 (1.2): 186.
 140. Friedman M H. Some atherosclerosis may be a consequence of the normal adaptive vascular response to shear. *Atherosclerosis* 1990 (82): 193-196.
 141. Sterpetti A V, Cucina A, D'Angelo L S, Cardillo B, Cavallaro A. Shear stress modulates the proliferation rate, protein synthesis, and mitogenic activity of arterial smooth muscle cells. *Surgery* 1993; 113: 691-699.
 142. Sprague E A, Steinbach B L, Nerem R M, Schwartz C J. Influence of a laminar steady-state fluid-imposed wall shear stress on the binding, internalization and degradation of low-density lipoproteins by cultured arterial endothelium. *Circulation* 1987; 76: 648-656.
 143. Resnick N, Sumpio B, Gimbrone M. Endothelial gene regulation by biomechanical forces. *Xth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts*. *Atherosclerosis* 1994; 109 (1.2): 344.
 144. Vanhoutte P M, Rubany G M, Miller V M, Houston D S. Modulation of vascular smooth muscle contraction by endothelium. *Ann Rev Physiol* 1986; 48: 307-320.
 145. Davies P F, Olesen S P, Clapham D E, Morrel E M, Schoen F J. Endothelial communication. State of the art lecture. *Hypertension* 1988; 11: 563-572.
 146. Lansman J B, Hallam T J, Rink T J. Single stretch-activated ion channels in vascular endothelial cells as mechanotransducers?. *Nature* 1987; 325: 811-813.
 147. Lansman J B. Endothelial mechanosensors - going with the flow. *Nature* 1988; 331: 481.
 148. Olesen S P, Clapham D E, Davies P F. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 331: 168-170.
 149. Williams K J, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 551-561.
 150. Thubrikar M J. Pressure-induced wall stress, atherosclerosis, and beta blockers. *Xth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts*. *Atherosclerosis* 1994; 109 (1.2): 265.
 151. Fry D L. Certain histological and chemical responses of the vascular interface to acutely induced mechanical stress in the aorta of the dog. *Circ Res* 1969; 24: 93-108.
 152. Asakura T, Karino T. Flow patterns and spatial distribution of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Circ Res* 1990; 66: 1045-1066.
 153. Gibson C M, Diaz L, Kandarpa K, Sacks F M, Pasternak R C, Sandor T, Feldman C, Stone P H. Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 310-315.
 154. McMillan D E. Blood flow and the localization of atherosclerotic plaques. *Stroke* 1985; 16: 582-587.
 155. Smedby Ö, Jahansson J, Mölgaard J, Olsson A G, Walldius G, Erikson U. Predilection of atherosclerosis for the inner curvature in the femoral artery. A digitized angiography study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 912-917.
 156. Fuster V, Badimon L, Badimon J J, Chesebro J H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2nd of two parts). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-318.
 157. Walpole P L, Gotlieb A I, Cybulsky M I, Langille B L. Expression of icam-1 and vcam-1 and monocyte adherence in arteries exposed to altered shear stress. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 2-10.
 158. Hasdai D, Lerman A. The atherogenic potential of endothelin. *Coronary Artery Dis* 1995; 6: 901-904.
 159. Lerman A, Hildebrand Jr F L, Margulies K B, O'Murchu B, Perrella M A, Heublein D M, Schwab T R, Burnett J C. Endothelin: a new cardiovascular regulatory peptide. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1441-1455.
 160. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, Takaku F, Yanagisawa M, Masaki T, Yazaki Y. Hemodynamic shear stress stimulates endothelin reduction by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 161: 859-864.
 161. Caro C. Arterial fluid mechanics and atherogenesis. *Clinical Hemorheology* 1982; 2: 131-136.
 162. Okano M, Yoshida Y. Influence of shear stress on endothelial cell shapes and junction complexes at flow dividers of aortic bifurcations in cholesterol fed rabbits. *Front Med Biol Eng* 1993; 5: 95-120.
 163. Glagov S, Zarins C, Giddens D, Ku D N. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1018-1031.
 164. Yoshida Y, Mitsumata M, Yamane T, Wang S, Arisaka T, Kawasumi M, Okano M. Influence of flow on endothelial tight junction and extracellular matrix. *Xth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts*. *Atherosclerosis* 1994; 109 (1.2): 343-344.
 165. Glagov S, Weisenberg E, Zarins C K, Stankunavicius R, Kolettis G J. Compensatory enlargement of human atherosclerotic

- coronary arteries. *N Engl J Med*, 1987; 316: 1371-1375.
166. Zarins C K, Zatina M A, Giddens D P, Ku D N, Glagov S. Shear stress regulation of artery lumen diameter in experimental atherogenesis. *J Vasc Surg* 1987; 5: 413-420.
167. Rubanyi G M, Romero J C, Vanhoutte P M. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factors. *Am J Physiol* 1986; 250: H1145-1149.
168. Glagov S, Zarins C K, Giddens D P. Hemodynamics, the structure of the artery wall and atherosclerosis. *Xth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts, Atherosclerosis 1994*; 109 (1,2): 343.
169. Thubrikar M J, Moorthy R R, Deck J D, Nolan S P. Smooth muscle cell proliferation: is it due to endothelial injury or aortic stretch?. *Xth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts, Atherosclerosis 1994*; 109 (1,2): 100.
170. Trabulo M, Silva J A, Mesquita A, Palos J L, Seabra-Gomes R. Valor preditivo da coronariografia na localização da lesão arterial responsável por futuro enfarte do miocárdio. *Rev Port Cardiol* 1996; 15 (1): 11-16.
171. Stary H, Chandler A, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld M, Schwartz C, Wagner W, Wissler R. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1512-1531.
172. Stary H C. Natural history of the human atherosclerotic lesion. *XIth International Symposium on Atherosclerosis' Abstracts, Atherosclerosis 1997*; 134 (1,2): 10-11.
173. Foegh M L. Accelerated cardiac transplant atherosclerosis/chronic rejection in rabbits: inhibition by angiopeptin. *Transplant Proceed* 1993; 25: 2095-2097.
174. Cooke T, Sheahan R, Foley D, Reilly M, D'Arcy G, Jauch W, Gibney M, Gearty G, Crean P, Walsh M. Lipoprotein(a) in restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89: 1593-1598.
175. Eber B, Schumacher M, Tatzber F, Kaufman P, Luha O, Esterbauer H, Klein W. Autoantibodies to oxidized low density lipoproteins in restenosis following coronary angioplasty. *Cardiology* 1994; 84: 310-315.
176. Fishman R F, Kuntz R E, Carrosa J P Jr, Miller M J, Senerchia C C, Schnitt S J, Diver D J, Safian R D, Baim D S. Long-term results of directional coronary atherectomy: predictors of restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1101-1110.
177. Gürlek A, Dagalp Z, Oral D, Ömürlü K, Erol Ç, Akyol T, Tutar E. Restenosis after transluminal coronary angioplasty: a risk factor analysis. *J Cardiovasc Risk* 1995; 2: 51-55.
178. Räisänen-Sokolowski A, Tilly-Kiesi M, Ustinov J, Mennander A, Paavonen T, Tikkanen M J, Häyry P. Hyperlipidemia accelerates allograft arteriosclerosis (chronic rejection) in the rat. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 2032-2042.
179. Capron L. Cause de l'athérosclérose: l'hypothèse virale. *Arch Mal Coeur* 1987; 80^e année (n^o spécial sept.): 51-55.
180. Thompson W D, Smith E B. Atherosclerosis and the coagulation system. *J Pathol* 1989; 159: 97-106.
181. Peres E, Moreira P. Alimentação de adolescentes e prevenção de doenças cardiovasculares. *Endocrinol Metab Nutr* 1993; 2: 267-273.
182. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991; 303: 893-899.
183. Lorgèril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin-J-L, Monjaud I, Guidollet J, Touboul P, Delaye J. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.
184. Reis L, Correia F. Gorduras alimentares e nutrição. *Endocrinol Metab Nutr* 1993; 2: 399-407.
185. Levine G N, Keaney J F Jr, Vita J A. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. Clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-521.
186. Silva P S. Aterogênese experimental no rato. Contribuição para o estudo de um modelo dietético. Dissertação de Doutorado, edição do autor, Coimbra 1972.
187. Cardoso S. Estratégias das medidas preventivas. *Rev Port Cardiol* 1995; 14: 543-550.