

## Exercício: gatilho para o infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca

Claudio Baptista<sup>1</sup>, Nabil Ghorayeb<sup>2</sup>, Giuseppe Dioguardi<sup>2</sup>, Patricia Smith<sup>2</sup>, André Chiga<sup>2</sup> e Daniel Daher<sup>2</sup>

A realização de exercício físico tem evidenciado, por vários estudos documentados, seus benefícios na prevenção de doenças cardiovasculares (DCV)<sup>1-3</sup>. Paradoxalmente, o exercício poderá desencadear eventos cardíacos graves, como o infarto agudo do miocárdio (IAM) e a morte súbita (MS)<sup>4</sup>. O incentivo à prática de exercícios, notadamente nestas últimas duas décadas, através de várias campanhas – tanto de órgãos públicos como também de privados e sociedades médicas, dentre estas a Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte e outras representativas de várias especialidades médicas – tem estimulado a população em geral à realização de atividades físicas, em caráter preventivo primário ou secundário, como parte integrante de um tratamento clínico. Recentemente, a *American Heart Association* identificou o estilo sedentário como fator de risco para DCV, com a mesma importância que a hipertensão arterial, o fumo e hipercolesterolemia<sup>5</sup>.

Durante a prática de exercícios, as complicações temidas, como o IAM e a MS, vêm merecendo análises mais específicas através de trabalhos para identificar os possíveis mecanismos desencadeantes desses eventos que, embora raros, não podem ser encarados como um evento casual<sup>6</sup>. Intrigante é o fato de que o surgimento dessas síndromes agudas coronárias, como o IAM e a MS, apareçam em situações cotidianas que fazem parte habitual na vida dessas pessoas e que são expostas às mesmas condições no seu dia-a-dia. Perguntamos, portanto, por que o IAM, que surge durante o sono, ou sentado em casa ou no trabalho, ou dirigindo, ou em condições de estresse mental e também durante ou após um exercício físico, não surgiu em outras semelhantes ocasiões, pois, como acima mencionado, essas pessoas vivenciam as mesmas situações em seu cotidiano. Que mecanismos fisiopatológicos estariam alterados?

Descrições de gatilhos que desencadeiam o IAM já foram feitas em 1910 pelos autores russos Obraztsov e Strazhesko, em três situações interessantes e aplicáveis ao momento atual:

1. Centro Olímpico de Treinamento e Pesquisa – São Paulo.  
2. Seção Cardioesporte, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.

**Endereço para correspondência:**

Rua Borges Lagoa, 1.231, conj. 94  
04038-033 – São Paulo, SP

1) subida de escadas (estresse físico); 2) após conversa desagradável; 3) após caloroso jogo de cartas (estresse emocional)<sup>7</sup>. Em 1793 é descrita a autópsia de Sir James Hunter, famoso cirurgião inglês (Hunter's Canal em Londres em sua homenagem) e que morreu subitamente após uma violenta discussão com o administrador do hospital onde trabalhava<sup>8</sup>.

Vamo-nos ater mais especificamente ao exercício como gatilho para esses eventos. Estudos epidemiológicos recentes referem que a MS durante sua prática não é um fato casual, como já mencionado, pois sobrecargas agudas de exercício podem ser gatilhos para uma PCR<sup>4</sup>. O estudo MILIS (*Multi-center Investigation of Limitation of Infarct Size Study*) envolvendo 849 pacientes com IAM, pesquisou os possíveis gatilhos para este e evidenciou: após forte emoção, em 18,8%; após exercício moderado, em 14,4%; e exercício intenso, em 8,7%<sup>9</sup>. O TIMI II (*Thrombolysis in Myocardial Infarction Study*) também referiu aparecimento do IAM durante moderado ou intenso exercício em 18,7% dos pacientes<sup>10</sup>. Interessante observação nesse trabalho foi a avaliação de preditores multivariáveis nos casos de associação exercício e MS, sendo destacados: 1) ausência de dor precordial 48h antes do IAM; 2) precordialgia relacionada com o exercício nas três últimas semanas anteriores ao IAM; 3) sexo masculino; 4) ausência de dor precordial em repouso nas últimas três semanas. Quando três a quatro preditores estavam associados, a possibilidade de IAM crescia de 0%, sem nenhum preditor, até 25,3% e 31,6%, respectivamente.

Nas hipóteses de gatilhos foi mostrado IAM, MS, AVC (acidente vascular cerebral) e isquemia miocárdica transitória registrarem proeminente variação circadiana, com aumento de frequência no período matinal<sup>11</sup>. O estudo ONSET<sup>12</sup> investigou em 53 hospitais gatilhos para o IAM, num total de 1.250 pacientes. Passavam por um questionário em entrevista específica para informarem suas atividades realizadas 2h antes do IAM e nas 2h no mesmo horário no dia anterior ao evento, totalizando 26h de cobertura. Destacaram-se as seguintes constatações:

– Incidência 2,3 vezes maior nas duas primeiras horas após o despertar pela manhã, do que em outras horas do dia; não houve diferença quanto à presença de fumo, diabetes e hipertensão arterial, bem como quanto a sexo e idade.

– Risco relativo 4,6 vezes maior até 2h após exercício intenso (> 6 MET).

– Esses riscos estavam atenuados naqueles que se utilizaram de betabloqueadores e/ou *Aspirina* (AAS), em relação aos não usuários<sup>13</sup>.

– A raiva, outra variável apontada, em que estabeleceram uma escala de 1 a 7 para sua avaliação, sendo três vezes maior o risco quando referida na escala em valores superiores a 3.

– Não houve associação com o uso de cafeína.

– O sinergismo entre os gatilhos, por exemplo, exercício físico e fumo: os riscos estavam potencializados.

O estudo TRIMM<sup>14</sup>, conduzido na Alemanha também apontou resultados semelhantes quanto aos gatilhos mencionados no ONSET. Outras variáveis, como personalidade do tipo A por sua maior hostilidade, estão mais associadas ao IAM. Situações de modificações psicossociais críticas, como nas guerras<sup>15</sup> e em catástrofes<sup>16</sup>, aumentam a frequência de mortalidade por eventos cardiovasculares. Variações sazonais também evidenciam indiretamente situações de gatilhos para o IAM, com aumento de sua presença durante o inverno e decréscimo no verão, observados nos Estados Unidos e comparados em igual período sazonal com a Austrália<sup>17</sup>.

Nos estudos MILIS, TIMI II, ONSET e TRIMM, o exercício aparece como fator desencadeante, gatilho, para IAM. São desafiantes, apesar de estudos importantes realizados nesta área específica, os mecanismos que se processam em consequência desses gatilhos e que culminam no evento cardiocirculatório final. A MS durante a prática de exercício aponta, abaixo dos 35 anos, as cardiopatias estruturais como a miocardiopatia hipertrófica e as anomalias das artérias coronárias como as mais frequentes, bem como a displasia arritmogênica de ventrículo direito<sup>18</sup> e outras não estruturais, como as miocardites, nas quais os mecanismos fisiopatológicos que culminam neste evento fatal estão ligados a estas alterações estruturais e ainda mecanismos não totalmente definidos na gênese da MS, sendo, porém, a isquemia e as arritmias graves os mais envolvidos nessa participação. Acima dos 35 anos a doença aterosclerótica coronária (DAC) está presente em cerca de 80% a 90% dos casos de MS e o exercício<sup>19</sup> como substrato anatômico, em suas apresentações clínicas sintomáticas ou não. Entretanto, tanto os indivíduos “aparentemente sadios” como os portadores de DAC documentada que se exercitam regularmente o fazem em seu cotidiano em ocasiões idênticas, nas mesmas condições de intensidade e, portanto, expostos a esse mesmo estresse físico em dias diferentes, sem desenvolver um evento cardiocirculatório, por vezes fatal, até que subitamente o fazem. Temos relatos de pessoas que tiveram MS jogando tênis, futebol, ou no *jogging*, etc., e que praticavam rotineiramente essas atividades. Os principais fatores relacionados com a MS e exercício são: presença ou não de DCV de base; intensidade do exercício; idade; sexo masculino; bem como níveis de atividades físicas habituais, sedentarismo<sup>20</sup>.

Os mecanismos de gatilhos para a isquemia transitória são melhor conhecidos, porém mais limitados no IAM. Um teste ergométrico (TE), por exemplo, positivo e em cargas máxi-

mas ou não e com reconhecida DAC de base, produz uma isquemia transitória, podendo esta ser também documentada através da cintilografia miocárdica, porém sem a ocorrência obrigatória de IAM. Pois essa mesma pessoa durante um esforço físico com intensidade similar poderá desenvolver um IAM. O que se modificou em ambas as situações com o mesmo gatilho? Os estudos vêm demonstrando que alterações da placa aterosclerótica são responsáveis pelo desencadeamento dessas síndromes coronárias agudas com conseqüências para o músculo cardíaco<sup>21-23</sup>. A vulnerabilidade da placa é definida funcionalmente como a suscetibilidade para sua ruptura ou erosão<sup>24</sup>. Os mecanismos propostos para essa vulnerabilidade estão hoje sendo pesquisados e avaliados e já se reconhecem como importantes sua constituição, a integridade de seu revestimento, suprimento de sangue através do *vasa-vasorum* e o espasmo coronário<sup>25-29</sup>. Dentre esses estudos, o de Falk *et al.*<sup>27</sup> refere que a presença de ruptura de placa é responsável por não mais do que 50% dos casos de IAM.

Os achados das variações circadianas relacionadas com a maior frequência de IAM e de gatilhos nos levam ao conceito dos fatores de risco agudos, que se complementam aos tradicionais fatores de risco crônicos (HAS, fumo, hipercolesterolemia). Os fatores de risco agudos são ativados e interagem com um estresse externo (físico ou mental) e, dependendo da resposta individual a este estresse, resulta em aumento dos componentes hemodinâmicos, vasoconstritores e protrombóticos. Como já sabemos, a progressão da lesão aterosclerótica é lenta com o tempo, envolvendo os fatores de risco crônicos, já se desenvolvendo na infância<sup>30</sup>. Entretanto, os fatores de risco agudos (hemodinâmicos, vasoconstritores e protrombóticos) podem ser rapidamente ativados pelo estresse externo. Modelos em animais realizados em coelhos reforçam essas verificações<sup>31</sup>. É possível que o exercício crônico e regular exerça seu efeito protetor modulando e modificando a reatividade aos fatores de risco agudos diante de um estresse externo. O sistema nervoso autônomo, principalmente, o simpático, seria a principal via moduladora. Frente a um estresse externo, caso a ativação dos fatores de risco agudos não ocorresse durante o período de vulnerabilidade da placa, esta não sofreria ruptura e/ou erosão.

Os prováveis mecanismos desencadeantes de MS durante o exercício apontam: 1) a vasoconstrição inapropriada, em que a lesão aterosclerótica alterou a capacidade vasodilatadora; 2) ruptura da placa por forças físicas, como o aumento da PA; 3) alterações na configuração das artérias epicárdicas coronárias levando a estresse de parede por modificações dos volumes durante o exercício (> VDFVE e < VSFVE); 4) placas menores (40% obstrução) podem ser mais vulneráveis durante o exercício, talvez por sua composição lipídica maior<sup>32</sup>. A MS durante a prática de exercício pode dar-se também em coronárias normais<sup>33</sup>.

Em contrapartida, entre os mecanismos principais de proteção do exercício destacamos:

- 1) ação nos fatores de risco crônicos:
  - diminuição do LDL-C e aumento do HDL-C<sup>34</sup>
  - diminuição da PA: aumento da produção de óxido nítrico (NO), diminuição da resistência vascular periférica<sup>35</sup>
  - melhora no grau de resistência à insulina
  - diminuição de peso
  - diminuição de estresse emocional
- 2) ação nos fatores de risco agudos<sup>36</sup>:
  - maior estabilização da placa, com diminuição da vulnerabilidade para ruptura e/ou erosão: diminuição da PA; diminuição do LDL-C; aumento do HDL-C
  - diminuição da hipercoagulabilidade: aumento da fibrinólise; aumento da prostaglandina 2 (PG2); diminuição da agregação plaquetária
  - diminuição da vasoconstrição: aumento de PG2 e NO
  - diminuição no grau de oclusão por aumento no calibre arterial (efeito também crônico)

A participação dos radicais livres na patogênese da aterosclerose também tem sido avaliada devido a maior ação oxidativa sob a LDL-C menos densa, em que a prática regular de exercício apresentaria ação benéfica nessas circunstâncias<sup>37</sup>.

Reconhecidamente, a lesão aterosclerótica evolui lentamente, tendo suas maiores conseqüências clínicas a partir da 3ª e 4ª décadas da vida. Dela participam a genética<sup>38,39</sup>, os fatores de risco crônicos, como HAS, fumo, colesterol, DM, obesidade<sup>33</sup>, aos quais se associam os comportamentos de vida e hábitos pessoais, como a dieta, o sedentarismo, aspectos psicológicos e até condições ambientais, compondo o grande cenário interativo na evolução desta patologia<sup>40</sup>. Outros fatores de risco emergentes têm sido estudados, como homocisteína<sup>41</sup>, infecciosos<sup>42</sup>, inflamatórios<sup>43</sup>, dentre outros, e apontados nesta participação, porém ainda não totalmente bem definidos. O papel do exercício sobre esses fatores carece de mais estudos.

O exercício como gatilho para síndromes coronárias agudas é demonstrado, por exemplo, durante a realização de TE, não somente gerando isquemia transitória, e também em programas de reabilitação cardíaca. O número de PCR em programas de reabilitação é de 0,66/10.000 pac./h; no TE, 4/10.000 testes. Se comparados com períodos de não exercício, o risco relativo para PCR é seis vezes maior durante reabilitação e 164 vezes maior no TE<sup>44</sup>.

Em recente trabalho, Burke *et al.*<sup>45</sup> avaliaram a ruptura da placa aterosclerótica e MS relacionada com o exercício em homens com DAC. Foi estudado através de autópsias um total de 141 pacientes com DAC grave e que tiveram MS, sendo 116 durante período de repouso (média de idade: 51 anos) e 25 durante exercício vigoroso ou estresse emocional (média de idade: 49 anos). Em todas as lesões estudadas, acima de 50% de obstrução luminal. Ruptura de placa foi definida como a presença de hemorragia intraplaca, destruição da capa fibrosa que envolve e presença de trombo luminal. A frequência e a morfologia da ruptura da placa foram comparadas en-

tre os dois grupos. Fatores de risco independentes em associação, tais como CT, HDL-C, Hb glicosilada e fumo em adição ao exercício agudo, foram também avaliados. A placa relacionada como “culpada” pela MS no grupo exercício estava com ruptura em 17 (68%) dos 25, contra 27 (23%) dos 116 com MS em repouso. A presença de hemorragia intraplaca, em 18 (72%) entre os 25 com MS e exercício e em 47 (41%) dos 116 com MS em repouso. O grupo com MS e exercício tinha significante maior relação CT/HDL-C (8,2 x 6,2) e a maioria, 21 entre os 25, era de não condicionados. Evidências histológicas de IAM estavam presentes em 0 dos 25 com MS e exercício, contra 15 (13%) dos 116 com MS e repouso. Concluem que a MS relacionada com o exercício era associada à maior presença de ruptura de placa. Orientam, também, para que programas de reabilitação cardíaca sejam acompanhados de medidas adicionais de combate ao aumento dos níveis de colesterol.

Esse trabalho apresenta aspectos interessantes e importantes a serem mencionados: 1) a própria conclusão dos autores quanto ao maior risco do exercício vigoroso em pacientes com DAC grave e que têm na ruptura da placa um encontro frequente; 2) baixa presença de ruptura da placa “culpada” em somente 23% dos casos com MS em repouso; 3) correlação com níveis aumentados da relação CT/HDL-C e a presença de ruptura, principalmente no grupo exercício; 4) baixa prevalência de alterações histológicas de IAM, 0% x 13% nos grupos MS/exercício e MS/repouso, respectivamente; 5) 21 dos 25 no grupo exercício eram não condicionados.

Apesar das modificações no estilo de vida, como, por exemplo, a realização regular de exercício, da utilização de novos fármacos, a introdução e aperfeiçoamento dos manuseios invasivos, ainda as DCV continuam sendo a maior causa de mortes nos Estados Unidos, Europa e Ásia<sup>46</sup>.

São inegáveis os benefícios que o exercício físico regular e contínuo exerce como papel preventivo para as DCV, superando eventuais riscos de sua prática. Entretanto, salientamos que são importantes medidas e orientações preventivas para sua realização, não só para objetivos competitivos<sup>47</sup>, bem como em população de maior risco<sup>48</sup>. O fato de pessoas “aparentemente normais” e mesmo as com DAC acometidas de síndromes coronárias agudas relacionadas a esses estresses externos (físicos ou mentais) tidas potencialmente como gatilhos estarem expostas constantemente a situações semelhantes e rotineiras que desencadearam o evento implicaria a indagação do porquê não serem esses eventos mais frequentes. A aterosclerose é definida como uma doença inflamatória, porém não resulta somente do acúmulo lipídico, pois 50% dos pacientes com DCV isquêmicas não são portadores de hipercolesterolemia<sup>27,49</sup>. Apesar de nossos avanços no conhecimento da aterosclerose em seus aspectos fisiopatológicos, anatômicos e de suas conseqüências funcionais, acreditamos que ainda nos resta um árduo e longo caminho de estudos para sua melhor compreensão, bem como de mecanismos adicionais, além dos re-

lacionados com a vulnerabilidade da placa no desencadeamento desses eventos, tanto em repouso como também com o exercício. Tanto a imuno-histoquímica como os estudos em biologia molecular avaliando as principais células envolvidas na aterosclerose, como células musculares lisas, macrófagos, linfócitos T, células endoteliais e as plaquetas, têm fornecido subsídios importantes quanto ao processo da aterosclerose<sup>50</sup>. Também a genética, como já mencionado. Acreditamos interessante a observação de Morris *et al.*<sup>51</sup> sugerindo que, para minimizarmos os riscos e melhorar os benefícios da prática do exercício, é necessário que “fisiologia e epidemiologia” estejam juntas.

## REFERÊNCIAS

- Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL. Physical activity, all-caused mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986;314:605-13.
- Blair SN, Kohl HW, Paffenbarger RS Jr, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality: a prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989;262:2395-401.
- Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: statement for healthy professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992;86:340-4.
- Siscovick DS. Sudden cardiac death during exercise. In: Fletcher GF. Cardiovascular response to exercise. Mount Kisco, NY: Futura Publishing, 1994:273-81.
- Rutherford JD, Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E, editor. Heart disease – A textbook of cardiovascular medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.
- Amsterdam EA. Sudden death during exercise. *Cardiology* 1990;77:411-7.
- Obraztsov VP, Strazhesko ND. The symptomatology and diagnosis of coronary thrombosis. Works of the First Congress of Russian Therapists. Vorobeva VA, Konchalovski MP, editors. Comradeship Typography of Mamontov, 1910:26-43.
- Willius FA, Keys TE. Cardiac classics. St Louis: C.V. Mosby, 1941:265, 817.
- Tofler GH, Stone PH, Maclure M, et al. Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS study). *Am J Cardiol* 1990;66:22-7.
- Tofler GH, Muller JE, Stone PH, Braunwald E. The TIMI Research Group: Modifiers of timing and possible triggers of acute myocardial infarction in the TIMI II population. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1045-55.
- Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-43.
- Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991;133:144-53.
- Mittleman M, Maclure M, Tofler GH, et al. For the Onset Study Investigators: beta blocker usage is associated with a reduction in the post-awakening peak of myocardial infarction onset (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1993;21:436A.
- Willich SN, Lowel H, Lewis M, et al. Association of wake-time and the onset of myocardial infarction. Triggers and mechanisms of myocardial infarction (TRIMM) pilot study. TRIMM Study Group. *Circulation* 1991;84(Suppl VI):62-7.
- Meisel SR. Effect of Iraqi missile war on incidence of acute myocardial infarction and sudden death in Israeli civilians. *Lancet* 1991;338:660-1.
- Trichopoulos D, Katsouyanni K, Zavitsanos, et al. Psychological stress and fatal heart attack: the Athens (1981) earthquake natural experiment. *Lancet* 1983;1:441-4.
- Ornato JP, Siegel L, Craren EJ. Increased incidence of cardiac death attributed to acute myocardial infarction during winter. *Coron Arthritis Dis* 1990;1:199-203.
- Ghorayeb N, Batlouni M, Dioguardi GS. Problemas cardiovasculares em atletas. In: Souza AGMR, Mansur AJ. Socesp-Cardiologia. Vol. 2. RJ: Atheneu, 1996:1142-7.
- Ghorayeb N, Camargo PA Jr, Brazão OMA. Prevenção da morte súbita na atividade física esportiva, cap 26. In: Ghorayeb N, Barros Neto TL. O exercício. RJ: Atheneu, 1999.
- Vuori I. The cardiovascular risks of physical activity. *Acta Med Scand* 1984;Suppl 711:205-14.
- Davies MJ. Stability and instability: the two faces of coronary atherosclerosis. Paul Dudley White Lecture, 1995. *Circulation* 1996;94:2013-20.
- Lee RT, Loree HM, Cheng GC, et al. Computational structural analysis based on intravascular ultrasound imaging before in vitro angioplasty: prediction of plaque fracture locations. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:777-82.
- Willich SN, Lewis M, Lowel H, et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329:1684-90.
- Muller V, Abela GS, Tofler GH, et al. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: a new lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
- Loree HM, Kamm RD, Lee RT. Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992;74:850-8.
- Fuster V, Badimon L, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, editors. Atherosclerosis and coronary artery disease, Vol. 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:492-510.
- Bager AC, Beeuwkes R III, Lainey LL, et al. Hypothesis vasa-vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1984;319:175-7.
- Bogaty P, Hackett D, Maseri A, et al. Vasoreactivity of the culprit lesions in instable angina. *Circulation* 1994;90:5-11.
- Bao W, Srinivasan S, Berenson G. Longitudinal changes in cardiovascular risk from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 1997;278:1749-54.
- Picon PD, Fiedl SE, Ye B, et al. Pharmacological triggering of plaque rupture and arterial thrombosis in an atherosclerotic rabbit model (abstract). *J Am Coll Cardiol* 1993;21:435A.
- Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
- Chan KL, Davies RA, Chambers RJ, et al. Coronary thrombosis and subsequent lyses after a marathon. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1322-25.

- 
34. Dioguardi GS, Faludi AA, Bertolami MC. Lípidos nas atividades física e esportiva, cap. 11. In: Ghorayeb N, Barros Neto TL. O exercício. RJ: Atheneu, 1999.
  35. Palmer RM, Ferrige ACG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
  36. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerosis plaques. *Lancet* 1989;2:941-4.
  37. Diaz MN, Frei B, Vita JA, et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-16.
  38. Edgard Haber: Molecular cardiovascular medicine. Scientific American, IMG, New York, 1995.
  39. Hynes RO, Wagner DD. Genetic manipulation of vascular adhesion molecules in mice. *J Clin Invest* 1996;98:2193-5.
  40. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – An update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
  41. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-6.
  42. Liggy P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96:4095-103.
  43. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina: European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997;349:462-6.
  44. Cobb LA, Weaver D. Exercise: a risk for sudden death in patients with coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:215-9.
  45. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease. *JAMA* 1999; 10:921-6.
  46. Braunwald E, Shattuc Lecture – cardiovascular medicine at the turn of millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337:1360-9.
  47. Baptista CA, Oliveira JOF, Andrade BJF. Exame clínico geral pré-participação. Cap. 5. In: Ghorayeb N, Barros Neto TL. O exercício. Atheneu, 1999.
  48. Maron BJ, Isner JM, McKenna WJ. 26<sup>th</sup> Bethesda conference recommendation for determining eligibility for competition in athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Cardiol* 1994;24:880-5.
  49. Ross R. Atherosclerosis – An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
  50. Ross R. Atherosclerosis: a problem of biology of the arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1981;1: 293-311.
  51. Morris JN, et al. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *Br Heart J* 1990;63:325-34.