

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAUDE

IVAN DO NASCIMENTO DA SILVA

**A EFICÁCIA DO EXERCÍCIO AERÓBICO NA PREVENÇÃO DA
ATEROSCLEROSE EXPERIMENTAL EM COELHOS ALBINOS (*Oryctolagus
cuniculus*) SUBMETIDOS À DIETA HIPERLIPÍDICA**

Maceió – AL

2024

IVAN DO NASCIMENTO DA SILVA

**A EFICÁCIA DO EXERCÍCIO AERÓBICO NA PREVENÇÃO DA
ATEROSCLEROSE EXPERIMENTAL EM COELHOS ALBINOS (*Oryctolagus
cuniculus*) SUBMETIDOS À DIETA HIPERLIPÍDICA**

Tese apresentada ao Programa de
Pós - Graduação em Ciências da
Saúde da Universidade Federal de
Alagoas, como pré-requisito para
obtenção do título de Doutor em
Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Célio Fernando de Sousa Rodrigues

Maceió – AL

2024

**Catálogo na Fonte Universidade
Federal de Alagoas Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico**

Bibliotecário: Jorge Raimundo da Silva – CRB-4 – 1528

S586f Silva, Ivan do Nascimento da.

A eficácia do exercício aeróbico na prevenção da aterosclerose experimental em coelhos albinos (*oryctolagus cuniculus*) submetidos à dieta hiperlipídica / Ivan do Nascimento da Silva. – 2024.

92 f. : il.

Orientador: Célio Fernando de Sousa Rodrigues.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 80-90.

1. Aterosclerose. 2. Exercício aeróbico - coelhos. 3. Eventos cardiovasculares - prevenção e controle. I. Título.

CDU: 616.13-004.6

Dedico esta tese aos meus pais, Tania Barros e
José Lima, por todo o amor, carinho, dedicação,
entrega, incentivo e orações.
Devo tudo a vocês!

O anjo do Senhor acampa em redor dos que o
temem, e os salva.

Provai e vede como o Senhor é bom, feliz o
homem que se refugia junto dele.

Reverenciai o Senhor, vós, seus fiéis, porque nada
falta àqueles que o temem.

Apenas clamaram os justos, o Senhor os atendeu e
os livrou de todas as suas angústias.

O Senhor está perto dos contritos de coração, e
salva os que têm o espírito abatido.

São numerosas as tribulações do justo, mas de
todas o livra o Senhor.

Salmo 34 ^{8 – 10; 18 – 20}

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte de todo bem e toda graça, que dirige a minha vida e me concede muito mais do que mereço.

A Virgem Sma. Senhora da Piedade, Mãe de todo anadiense, pela intercessão constante. A Ela me confio inteiramente e sempre.

Ao professor Doutor Célio Fernando de Sousa Rodrigues, por me orientar, concedendo-me esta oportunidade de ir mais adiante e poder ser um doutor. Para mim é uma honra ser orientado por ele, conhecido por todos no meio anatômico como o PAPA da anatomia, pelo seu notório saber nesta ciência. Agradeço ainda por sua amizade, pelos conselhos, por compartilhar os causos e arrancar sorrisos com sua alegria contagiante.

Ao PPGCS da UFAL, para mim é uma honra conseguir este título tendo como mestres grandes nomes da ciência.

A UFC, na pessoa do professor Gilberto Cerqueira e aos programas de pós graduação aos quais ele está vinculado, pelo apoio no momento pandêmico, permitindo-me cursar suas disciplinas de forma online e integralizar os créditos.

Ao biotério da UNCISAL, na pessoa da veterinária Danielle Leal pela assistência e paciência para que o experimento fosse executado e concluído.

Ao Marcelo Xavier, chefe do biotério, que tanto me ajudou através de sua experiência, habilidade técnica, olhar atento e presença constante.

Ao Reynaldo Souza e Silvanio Teixeira, por serem parceiros na labuta experimental.

Ao professor Hugo Sant'Ana, que com suas habilidades, ajudou na adaptação da esteira para que o treinamento experimental dos animais pudesse acontecer.

Aos professores amigos, Antônio Ramalho e André Bernardino, que diversas vezes ministraram aulas minhas no CESMAC para que eu pudesse cumprir obrigações do trabalho.

A professora Carol Calles, coordenadora adjunta do curso de medicina da UNIMA que permitiu, por algumas vezes, eu fazer anteposições ou reposições de minhas aulas, quando havia coincidência com choques de horário.

A primeira dama de Anadia, Vane Santos, e a secretária de saúde, Sônia Mascarenhas, pelo apoio e compreensão da minha ausência no trabalho por diversas vezes, em virtude do cumprimento dos créditos das disciplinas e da execução do experimento.

Ao professor Fabiano Timbó, pelas vezes que clareou minhas escuras ideias.

A Livia Dantas, pelo auxílio em alguns momentos da execução do estudo.

A médica patologista Juliana Aroxa, pela solicitude e carinho de sempre.

Ao professor Emiliano Barreto, por permitir a utilização de seu laboratório.

Ao professor Olavo Barbosa, pelo olhar atento, crítico e seus apontamentos fundamentais para o melhoramento do trabalho.

Aos colegas que cursaram disciplinas comigo, pela amizade e ajuda na resolução dos trabalhos e exercícios.

Aos colegas do grupo de estudo de aterosclerose experimental, por todas as colocações.

A Ariane Rocha (Ariu), minha namorada, por todo amor, carinho, disponibilidade, prontidão e vontade de ajudar.

A todos, que de alguma forma me ajudaram a chegar até aqui, meu muito obrigado.

RESUMO

Introdução: A doença arterial coronariana (DAC) é a principal causa de morte no país, seguida pelo AVC nos últimos trinta anos e também foi a responsável pelo aumento no número de hospitalizações no SUS. Ela tem como base fisiopatológica a aterosclerose. O exercício físico promove efeitos que resultam no decréscimo da incidência de eventos cardiovasculares, sendo uma medida para prevenção e tratamento da aterosclerose e dislipidemias. A recomendação e prescrição do exercício físico por parte de diversos profissionais da área da saúde é uma situação comum, no entanto há uma necessidade de formas mais simples, baratas e de fácil aplicação para determinar sua eficácia na prevenção da aterosclerose. **Objetivo:** Determinar a eficácia do exercício aeróbico na prevenção da aterosclerose experimental em coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*) machos submetidos à dieta hiperlipídica. **Material e Método:** 15 coelhos albinos, machos da raça Nova Zelândia foram distribuídos aleatoriamente em três grupos com cinco animais, a saber: Grupo Controle (G1) cujos animais receberam ração e água *ad libitum*; Grupo Gema (G2) ração e água *ad libitum*, mais 20 ml de gema de ovo de galinha dividida em duas administrações por dia e o Grupo exercício (G3) que além dos 20 ml de gema, fez um protocolo de exercício aeróbico cinco dias por semana, com intensidade moderada, durante 60 minutos por dia, numa esteira motorizada de uso humano adaptada com um curral de MDF. O sangue foi coletado em 4 momentos (instante inicial, com 33, 66 e 99 dias) para verificar o lipidograma e após o 99º dia de experimento os animais foram submetidos à eutanásia para retirada do arco aórtico e análise histológica, morfométrica e imuno-histoquímica. Para análise das variáveis contínuas, os dados foram descritos por meio de média e desvio-padrão, além de mediana e intervalo interquartil. Foi realizado inicialmente o teste de normalidade de shapiro-wilk para verificar a distribuição dos dados. Diante de distribuição normal, foi executado o teste one-way ANOVA com o pós-teste de Bonferroni; para distribuição anormal, foi executado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. **Resultados:** O grupo exercício apresentou menor espessamento da camada subendotelial e da camada média que o grupo Gema; apresentou níveis mais baixos de Colesterol total (CT), Triglicerídeos (TG), Lipoproteína de baixa densidade (LDL) e melhores níveis de Lipoproteína de alta densidade (HDL) e ainda menor expressão do marcador CD68. Os valores das médias do tamanho do espessamento da camada subendotelial dos Grupos Gema e Exercício foram colocados numa regra de 3 simples para obtenção de um percentual. **Conclusão:** O exercício físico aeróbico mostrou-se eficaz na prevenção da aterosclerose experimental, sendo sua eficácia de 18% na redução do espessamento camada subendotelial. O grupo G3 apresentou em relação ao grupo G2 melhora nos valores do lipidograma e menor expressão do marcador inflamatório CD68. Portanto, o exercício físico aeróbico é um método eficaz de prevenir aterosclerose, atuando fortemente na parede arterial, melhorando os seus aspectos morfológicos e morfométricos, sobretudo do endotélio. A sua prática pode ser a chave para se obter melhores condições da saúde vascular.

Palavras – chave: Aterosclerose. Exercício aeróbico. Coelho.

ABSTRACT

Introduction: Coronary artery disease (CAD) has been the leading cause of death in Brazil, followed by stroke over the past thirty years, and has also been responsible for the increase in the number of hospitalizations in the SUS. Its pathophysiological basis is atherosclerosis. Physical exercise promotes effects that result in a decrease in the incidence of cardiovascular events, being a measure for the prevention and treatment of atherosclerosis and dyslipidemia. The recommendation and prescription of physical exercise by several health professionals is a common situation, however there is a need for simpler, cheaper and easy-to-apply ways to determine its effectiveness in preventing atherosclerosis. **Objective:** To determine the effectiveness of aerobic exercise in preventing experimental atherosclerosis in male albino rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) subjected to a high-fat diet. **Material and Method:** Fifteen male albino New Zealand rabbits were randomly distributed into three groups of five animals, namely: Control Group (G1), whose animals received food and water ad libitum; Yolk Group (G2), food and water ad libitum, plus 20 ml of chicken egg yolk divided into two administrations per day; and Exercise Group (G3), which, in addition to the 20 ml of yolk, performed an aerobic exercise protocol five days a week, at moderate intensity, for 60 minutes per day, on a motorized treadmill for human use adapted with an MDF corral, as well as food and water ad libitum. Blood was collected at four times (initial, 33, 66 and 99 days) to check the lipid profile, and after the 99th day of the experiment, the animals were euthanized for removal of the aortic arch and histological, morphometric and immunohistochemical analysis. For analysis of continuous variables, data were described using mean and standard deviation, as well as median and interquartile range. The Shapiro-Wilk normality test was initially performed to verify data distribution. In the case of normal distribution, the one-way ANOVA test with Bonferroni's post-test was performed; for abnormal distribution, the Kruskal-Wallis test with Dunn's post-test was performed. **Results:** The exercise group presented less thickening of the subendothelial layer and the media layer than the Yolk group; it presented lower levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL) and better levels of high-density lipoprotein (HDL) and also lower expression of the CD68 marker. The values of the means of the size of the thickening of the subendothelial layer of the Yolk and Exercise Groups were placed in a simple rule of 3 to obtain a percentage. **Conclusion:** Aerobic exercise is effective in preventing experimental atherosclerosis. Its efficacy is 18% in reducing subendothelial layer thickening. Group G3 showed improved lipid profile values and lower expression of the inflammatory marker CD68 compared to group G2. Therefore, aerobic exercise is an effective method of preventing atherosclerosis, acting strongly on the arterial wall, improving its morphological and morphometric aspects, especially the endothelium. Its practice may be the key to achieving better vascular health conditions.

Keywords: Atherosclerosis. Aerobic exercise. Rabbit.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Camadas da parede arterial normal.....	21
FIGURA 2 – Parede arterial com aterosclerose.....	21
FIGURA 3 – Padrao de fluxos e mecanismo fisiopatológico.....	24
FIGURA 4 – Círculo vicioso da aterosclerose	26
FIGURA 5 – Consequências da aterosclerose.....	27
FIGURA 6 – Coelho identificado na orelha.....	41
FIGURA 7 – Esteira adaptada com curral de MDF.....	43
FIGURA 8 – Coelho preparado para a coleta de sangue.....	44
FIGURA 9 – Anestésicos.....	45
FIGURA 10 – Mesa com instrumental cirúrgico.....	46
FIGURA 11 – Cirurgia.....	46
FIGURA 12 – Arco aórtico exposto.....	47
FIGURA 13 – Média do colesterol	51
FIGURA 14 – Média do Triglicerídeos	53
FIGURA 15 – Média do LDL.....	55
FIGURA 16 – Média do HDL	57
FIGURA 17 – Média do peso.....	58
FIGURA 18 – Média da camada subendotelial.....	60
FIGURA 19 – Corte histológico da parede do arco aórtico.....	61
FIGURA 20 – Média da camada média	62
FIGURA 21 – Média do diâmetro da luz interna	63
FIGURA 22 – Corte histológico mostrando a luz do arco aórtico	64
FIGURA 23 – Corte histológico mostrando macrófagos e células espumosas.....	65
FIGURA 24 – Expressão do CD68 na parede do vaso.....	66

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Fatores de risco para a aterosclerose.....	20
TABELA 1 – Classes medicamentosas usadas para o tratamento da aterosclerose.....	29
TABELA 3 – Média e desvio padrão do CT	51
TABELA 4 – Média e desvio padrão TG.....	52
TABELA 5 – Média e desvio padrão LDL.....	54
TABELA 6 – Média e desvio padrão do HDL.....	56
TABELA 7 – Média e desvio padrão do espessamento da camada subendotelial.....	59
TABELA 8 – Média e desvio padrão do espessamento da túnica média.....	62
TABELA 9 – Média e desvio padrão do diâmetro da luz do arco aórtico.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCV – Doenças cardiovasculares

DAC – Doença arterial coronariana

® - Marca registrada

IAM – Infarto agudo do miocárdio

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

CT – Colesterol total

TG – Triglicerídeos

HDL – Lipoproteína de alta densidade

ASCVD – Doença cardiovascular aterosclerótica, sigla em inglês

EUA – Estados Unidos da América

UE – União Europeia

\$ – Dólar

€ – Euro

et al. – E colaboradores

mmol/L – milimoles por litro

mmHg – Milímetros de mercúrio

PCR – Proteína C reativa

AVC – Acidente vascular cerebral

VMF – Vasodilatação medida por fluxo

IL – Interleucina

AVE – Acidente vascular encefálico

ECA – Enzima conversora de angiotensina

mm – milímetros

mg – Miligramas

l – Litros

g – Gramas

Kcal – Quilocalorias

VO_{2max} - Volume máximo de oxigênio

min – Minutos

mín – Mínimo

> - Maior

N – Número

ad libitum – sem restrições

cm – centímetros

°C – Graus Celsius

Km/h – Quilômetros por hora

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Descrição da Aterosclerose	20
2.1.1 Considerações gerais sobre aterosclerose	20
2.1.2 Epidemiologia.....	20
2.1.3 Fatores de risco.....	21
2.1.4 Fisiopatologia	22
2.1.5 Complicações.....	25
2.1.6 Diagnóstico.....	26
2.1.7 Tratamento/Prevenção.....	26
2.1.8 Modelo experimental de aterosclerose em coelhos	28
2.2 Exercício físico	30
3.2.1 Considerações gerais.....	29
3.2.2 Prevenção de eventos cardiovasculares por meio do exercício.....	31
3.2.3 Exercício aeróbico e aterosclerose	32
3. OBJETIVOS	38
3.1 Objetivo geral	38
3.2 Objetivos específicos.....	38
4 MATERIAL E MÉTODO.....	39
4.1 Considerações éticas	39
4.2 Delineamento do estudo.....	39
4.3 Amostra.....	39
4.3.1 Cálculo do tamanho da amostra.....	40

4.3.2 Critérios de inclusão	40
4.3.3 Critérios de exclusão	40
4.3.4 Randomização	40
4.3.5 Divisão dos grupos	41
4.4 Protocolo de exercício	42
4.5. Coleta sanguínea.....	43
4.6 Eutanásia	46
4.7 Histologia e imunohistoquímica	47
4.8 Morfometria.....	48
4.9 Análise estatística	49
5 RESULTADOS	50
5.1 Colesterol total	50
5.2 Triglicerídeos.....	52
5.3 LDL.....	54
5.4 HDL	56
5.5 O peso.....	58
5.6 A espessura da camada subendotelial.....	59
5.7 A espessura da túnica média	61
5.8 O diâmetro da luz interna	62
5.9 A expressão do marcador CD68	65
6 DISCUSSÃO	67
7 CONCLUSÃO	79
REFERÊNCIAS.....	80
APÊNDICE I - Parecer consubstanciado do CEUA.....	91
APÊNDICE II – Trabalhos publicados relacionados com a tese.....	92

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a causa número 1 de morte no Brasil. Entre as DCV, a doença arterial coronariana (DAC) foi a principal causa de morte no país, seguida pelo AVC entre 1990 e 2019. Em 2019, houve 171.246 mortes atribuídas a DAC no Brasil, correspondendo a 12% do total de mortes no país e a 43% de todas as mortes por DCV. E o número de hospitalizações por IAM no sistema público aumentou 54% de 2008 a 2019, ajustado para a população (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

A DAC tem como base fisiopatológica a aterosclerose, que ocasiona alteração no fluxo de sangue pelas coronárias. A aterosclerose é uma doença complexa resultante de um processo inflamatório lento e progressivo das células que envolvem sobretudo a camada endotelial das artérias, mas também a camada média e a adventícia, resultando no estreitamento do luz arterial e, consequentemente, a diminuição da irrigação do miocárdio (CASTRO e ROCHA, 2022).

Vários fatores que podem colaborar para o desenvolvimento da aterosclerose estão frequentemente presentes, em pacientes com doença arterial coronariana, tais como dislipidemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes, obesidade (NASCIMENTO *et al.*, 2022; PRÉCOMA, *et al.*, 2019), alimentação inadequada, baixos níveis de atividade física (LEVULA *et al.*, 2012) e ainda fatores etários e genéticos (LUSIS, 2000).

A geração da placa aterosclerótica principia-se com a agressão ao endotélio do vaso sanguíneo pelos fatores de risco já citados. Como resultante, a disfunção endotelial eleva a permeabilidade do endotélio às lipoproteínas plasmáticas, cooperando para a retenção destas no espaço subendotelial. As partículas de LDL, então, são retidas e sofrem oxidação. Este acúmulo de lipoproteínas na parede arterial é o processo principal para a aterogênese (FALUDI *et al.*, 2017).

O tratamento das doenças cardiovasculares envolve o uso de fármacos específicos e a adesão a intervenções não farmacológicas (ROHDE *et al.*, 2018). Estas não farmacológicas estão relacionadas com mudanças no estilo de vida, sendo enfaticamente recomendadas na prevenção, tendo em vista que a não exposição aos fatores de risco pode fazer com que o número de mortes ligadas à DAC diminua significativamente (FORD *et al.*, 2005; WARREN *et al.*, 2010).

O exercício tem sido utilizado como uma importante ferramenta não farmacológica na prevenção. Os efeitos positivos obtidos pela sua execução sob a

saúde, de uma forma geral, são inquestionáveis. Ele provoca no sistema cardiovascular a redução do colesterol total (CT), lipoproteína de baixa densidade (LDL), triglicerídeos (TG), pressão arterial, melhora nos níveis séricos de colesterol e lipoproteína de alta densidade (HDL) (ABETE et al., 2011).

A prática regular de exercícios resulta em inúmeros benefícios como aumento da capacidade funcional, melhora na composição corporal, na resistência à insulina, na função endotelial, no estado antioxidante e na qualidade de vida (GHORBANZADEH *et al.*, 2017; NADERI *et al.*, 2019; GOMES *et al.*, 2017). Além desses benefícios, pelo treinamento aeróbico os pacientes ateroscleróticos podem apresentar melhorias da reatividade arterial e da espessura da camada subendotelial (SASAKI e SANTOS, 2006).

É de conhecimento os efeitos que o exercício físico promove, resultando no decréscimo na incidência de eventos cardiovasculares (O'DONOVAN *et al.*, 2010). Tal fato levou a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) a recomendar a prática regular, de 3 a 6 vezes/semana, com duração de 30 a 60 minutos e em intensidade moderada para prevenção e tratamento da aterosclerose e dislipidemias.

Mesmo sendo a recomendação e prescrição do exercício físico, por parte de diversos profissionais da área da saúde, uma situação comum, há a necessidade de estudos para determinar a sua eficácia na prevenção da aterosclerose experimental, com formas de avaliação mais simples, baratas, de fácil aplicação e que possam ser usadas mais rotineiramente. Saber isto implicará em prescrições mais eficazes e a melhor utilização da combinação do exercício com outras medidas terapêuticas.

Portanto, se faz importante saber: qual é a eficácia do exercício aeróbico na prevenção da aterosclerose experimental em coelhos albinos submetidos à dieta hiperlipídica?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Descrição da Aterosclerose

2.1.1 Considerações Gerais sobre a aterosclerose

Etimologicamente, a palavra aterosclerose vem do grego “athero” - papa, mingau e “sclerosis” – endurecimento (ROSS, 1992) . A aterosclerose é uma doença crônico-degenerativa caracterizada pelo estreitamento do luz arterial pela deposição de gorduras e formação de placas lipofibróticas (ROSS, 1992; BOYLE *et al.*, 1997; BHATTACHARYA e LIBBY, 1998).

É uma doença inflamatória crônica, cuja origem é multifatorial na qual ocorre em resposta a agressão endotelial, acometendo principalmente a camada endotelial das artérias, de médio e grande calibre (ROSS, 1999).

3.1.2 Epidemiologia

A doença cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Em 2015, a doença cardiovascular afetou cerca de 422,7 milhões de pessoas e causou um número estimado 17,9 milhões de mortes em todo o mundo, sendo até 31% das mortes globais foram devido a ASCVD (ROTH *et al.*, 2017; MOZAFFARIAN, 2017).

Nos EUA e na UE, ASCVD é responsável por 33-40% de todas as causas de mortalidade em qualquer idade e um custo econômico total de \$ 297,7 bilhões e € 196 bilhões em 2008, respectivamente. ASCVD é a principal causa de morte na UE, e a carga de doenças de ASCVD nos EUA é maior do que a de qualquer outra doença crônica (ROGER *et al.*, 2012).

As doenças cardiovasculares não são apenas doenças de países de alta renda. Nas últimas décadas, cresceu desproporcionalmente em populações de baixa renda e países de renda média, onde ocorrem mais de 80% das mortes por doenças cardiovasculares (WHO, 2014; MATHERS e LONCAR, 2006).

De acordo com uma revisão feita por Song *et al.* (2020) até 2030, prevê-se que aproximadamente 23,6 milhões de pessoas morrerão anualmente de doenças cardiovasculares. O fardo enorme e ainda crescente de doenças cardiovasculares em indivíduos, famílias e sistemas de saúde indica uma necessidade urgente de pesquisa sobre doença aterosclerótica e implementação de medidas preventivas.

2.1.3 Fatores de risco

De acordo com certas condições, características ou hábitos o risco de desenvolver aterosclerose aumenta. A maioria dos fatores de risco podem ser controlados, retardando ou evitando a aterosclerose

A seguir segue de forma sucinta os principais fatores citados (Rafieian-Kopaei et al., 2014), estão citados na tabela 1.

Tabela 1: Fatores de risco para aterosclerose.

Níveis elevados de colesterol total
Níveis elevados de LDL
Níveis elevados de triglicerídeos
Níveis baixos de HDL
Hábito de fumar
Excesso de peso
Hipertensão arterial sistêmica
Alimentação rica em gordura
Fatores genéticos
Fatores etários
Sedentarismo
Diabetes
Álcool
Estresse
Elevados níveis de proteína C reativa – PCR

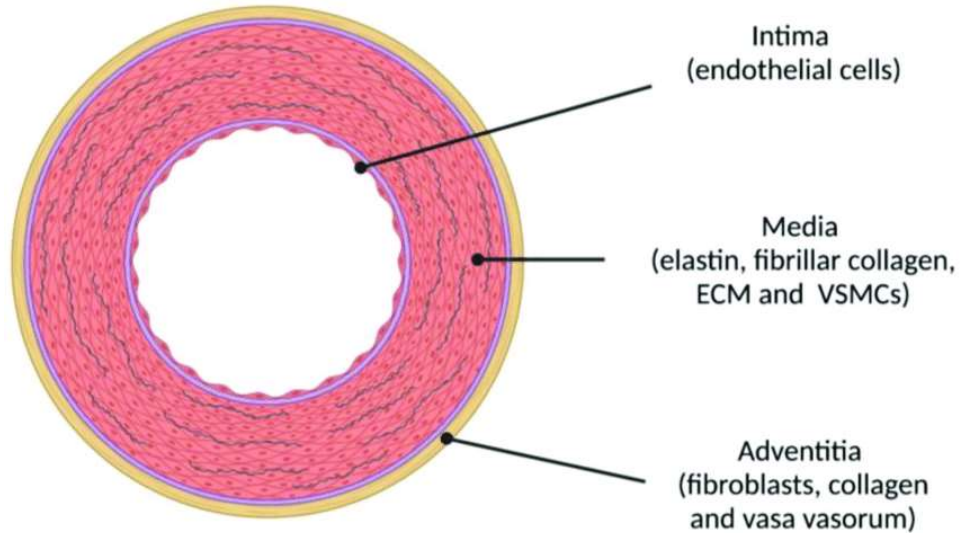
Fonte: Autor (2024).

2.1.4 Fisiopatologia

A parede arterial, vista na figura 1, é de acordo com González-Clemente et al. (2021) constituída por 3 camadas ou túnicas: (1) o endotélio, formado por células endoteliais, alguns autores denominam esta camada de íntima; (2) a túnica média, formada por células musculares lisas vasculares – VSMCs, elastina, colágeno fibrilar e outras proteínas que integram a matriz extracelular – ECM, alguns autores

denominam esta camada de muscular; e (3) a túnica adventícia, formada por fibroblastos, colágeno e, em artérias maiores, vasa vasorum.

Figura 1 – Camadas que formam a parede de uma artéria normal.



Fonte: González-Clemente et al. (2021)

Como já descrito anteriormente, a aterosclerose se caracteriza pelo acúmulo de lipídios, elementos fibrosos e calcificação dentro da parede das artérias (ver figura 2). A partir da ativação do endotélio, segue-se uma cascata de eventos que levam à formação de placas de ateroma, conforme veremos a seguir.

Figura 2 - Parede arterial apresentando aterosclerose: A placa é evidente imediatamente abaixo do endotélio, no local chamado de espaço subendotelial. Setas estão indicando as camadas e a placa.



Fonte: González, et al. (2009)

O endotélio vascular é um tecido ativo e dinâmico com características importantes na manutenção da circulação sanguínea (PAGAN, GOMES, OKOSHI, 2018). Ele é caracterizado por uma única camada de células endoteliais que reveste o interior dos vasos sanguíneos atuando como uma camada protetora entre os demais tecidos e o sangue circulante (STORCH *et al.*, 2017).

Considerá-lo como uma camada inerte e estabelecer o conceito de que é interface ativa entre o que está dentro e o que está fora do vaso sanguíneo vem se tornando desatualizado, tendo em vista que o endotélio não apenas controla o movimento de pequenas e grandes moléculas, até mesmo de células inteiras, mas também, mantém a estrutura da parede vascular (CARVALHO *et al.*, 2001).

Além do controle da permeabilidade vascular, ele tem capacidade significativa na homeostase, na proliferação celular, nas respostas imunológicas e inflamatórias, no tônus vascular, na modulação da expressão fenotípica e nas funções da célula muscular lisa. Tais capacidades devem-se, em grande parte, à síntese de vários fatores vasoativos dependentes dessa estrutura (PERSSON, 2015; PAGAN *et al.*, 2018; KISELEVA *et al.*, 2018).

Embora o endotélio desempenhe todas essas funções acima, a sua disfunção está automaticamente associada à perda da sua vasodilatação dependente (FERNANDES, LAURINDO, 2010; PAGAN *et al.*, 2018), sendo influenciada por vários fatores de risco cardiovascular, já citados na sessão anterior (FERNANDES, LAURINDO, 2010).

Quando ocorre alteração na função do endotélio em resposta a ações mecânicas, como ocorre na hipertensão arterial sistêmica (HAS), as reações imunológicas e químicas refletem o primeiro passo fisiopatológico da ativação dos mecanismos envolvidos na aterosclerose (MELO *et al.*, 2007; STORCH *et al.*, 2017; GOWDAK, 2020).

Locatelli *et al.* (2009) e Sousa e Ribeiro (2019) retratam que fatores de risco para aterosclerose genéticos e adquiridos, atuando em conjunto podem determinar sua ocorrência em mais de 50% da população adulta mundial (FREITAS *et al.*, 2008), podendo ter início na infância com progressão na adolescência e na vida adulta (CIMADON, GEREMIA, PELLANDA, 2010).

No local da agressão ao endotélio, células inflamatórias invasivas produzem vários fatores pró-inflamatórios que aumentam o grau de inflamação, tanto local

quanto sistêmico. Essas alterações precoces em nível celular e subcelular que precedem as manifestações clínicas da aterosclerose estão associadas a perdas importantes das múltiplas funções fisiológicas do endotélio, já citadas (MELO *et al.*, 2007).

Segundo JEBARI-BENSLAIMAN, *et al.* (2022), o próprio fluxo de sangue fisiológico pode causar dano ao endotélio. Na figura 3A vemos que em segmentos de vasos retos o estresse de cisalhamento é fisiológico com fluxo laminar, mas nos pontos de bifurcação, como no arco da aorta o fluxo é turbulento, aumentando este estresse de cisalhamento. Na figura 3B, pode ser visto que o fluxo turbulento promove disfunção endotelial e infiltração de LDL, o que constitui o primeiro passo da formação da placa de ateroma. Ao contrário, áreas de baixa curvatura do sistema vascular sujeitas a maior estresse de cisalhamento são atero-protetidas.

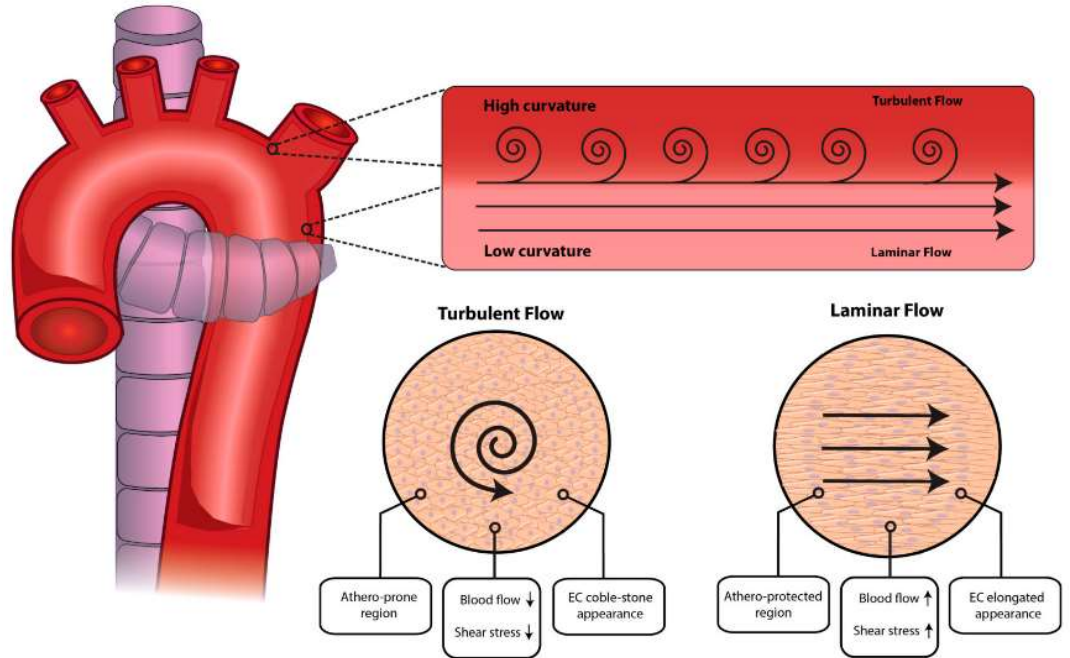
A exposição prolongada ou repetida a fatores de risco cardiovasculares resulta, além da disfunção, na possibilidade das suas células perderem a integridade e progredir para a senescência com perda de aderência célula-célula, se destacando para a circulação (WOYWODT *et al.*, 2002; GIRIBELA *et al.*, 2011).

Vários marcadores circulantes de inflamação vascular e disfunção endotelial têm sido estudados. A associação entre as moléculas de adesão celular (P-selectina, L-selectina, E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e PECAM-1), integrinas e proteína C reativa (hsPCR) e a vasodilatação medida por fluxo (VMF) mostram-se importante em estudos populacionais. Outros marcadores plasmáticos/séricos relacionados à disfunção endotelial são: fator Von Willbrand, PAI-1, fibrinogênio e substância amióide-1 (MELO *et al.*, 2007; STORCH *et al.*, 2017).

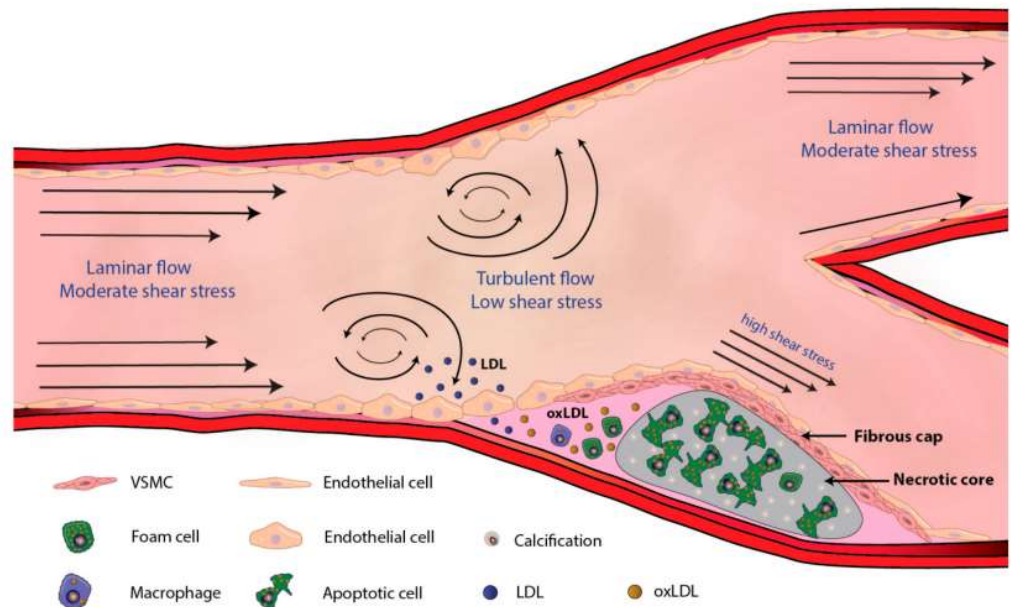
A geração da placa aterosclerótica principia-se com a agressão ao endotélio do vaso sanguíneo (ver figura 3B), ocasionando a elevação na permeabilidade da camada endotelial às lipoproteínas plasmáticas, cooperando para a retenção destas no espaço subendotelial. As partículas de LDL, então, são retidas e sofrem oxidação, expondo, com isso, diversos novos epítomos que as tornam imunogênicas (FALUDI *et al.*, 2017).

Figura 3 – A) Efeito dos padrões de fluxo e do estresse de cisalhamento em bifurcações arteriais no desenvolvimento da placa aterosclerótica. **B)** Mecanismo fisiopatológico de formação da placa após agressão ao endotélio.

A



B



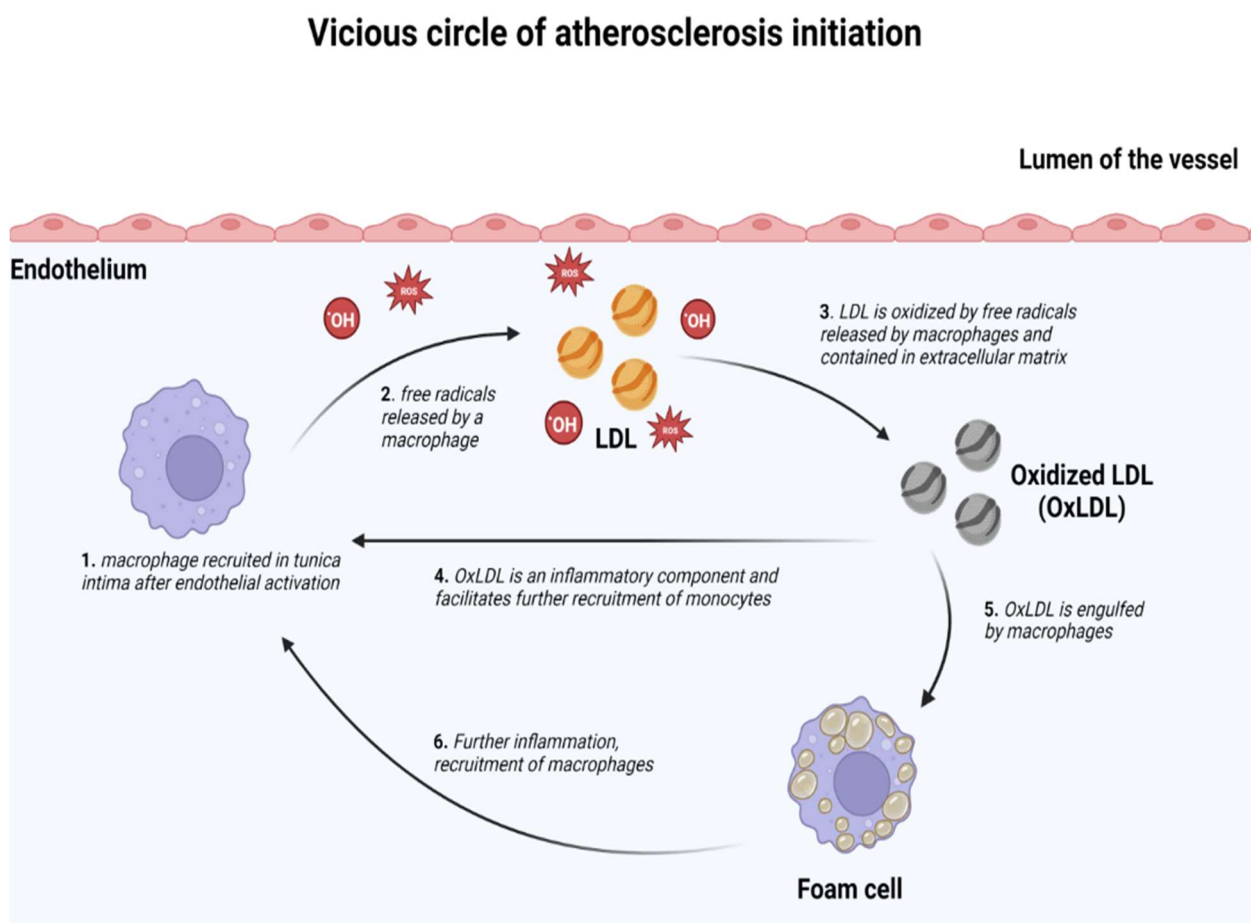
Fonte: JEBARI-BENSLAIMAN, *et al.* (2022).

A deposição lipídica desencadeia uma resposta inflamatória, com adesão de monócitos ao endotélio, transmigração dos monócitos do endotélio até a camada subendotelial, onde se diferenciam em macrófagos. Estes macrófagos fagocitam as lipoproteínas, mas por serem incapazes de eliminar os lipídios fagocitados, acabam se tornando células espumosas. Quando as células espumosas morrem seu conteúdo lipídico contribui para a evolução da doença (GOTTLIEB, BONARDI, MORIGUCHI, 2005; LIBBY, 2002; LUSIS, 2000; GERBER, ZIELINSKY, 1997; ROSS, 1999; ROSS, 1990). É importante ressaltar que o acúmulo de lipoproteínas na parede arterial transcorre de forma proporcional à concentração destas lipoproteínas no sangue. A emergência de moléculas de adesão leucocitária na superfície endotelial é incitado pela presença de LDL oxidada. As moléculas de adesão são incumbidas de atrair monócitos e linfócitos para a intimidade da parede arterial. Impelidos por proteínas quimiotáticas, os monócitos deslocam-se em direção ao espaço subendotelial, onde se diferenciam em macrófagos, que, por sua vez, captam as LDL oxidadas (FALUDI *et al.*, 2017).

As células espumosas são o principal elemento componente das lesões macroscópicas iniciais da aterosclerose, chamadas de estrias gordurosas. Quando ativados, os macrófagos são, em sua maioria, responsáveis pela evolução da placa aterosclerótica por meio da liberação de citocinas, que expandem a resposta inflamatória, e de enzimas proteolíticas, aptas a degradar colágeno e outros componentes teciduais locais (FALUDI *et al.*, 2017).

Além desse papel, os macrófagos do tecido adiposo são responsáveis por promover um círculo vicioso (visto na figura 4) a medida em que produzem novos monócitos secretando IL-1 β , ou seja, os macrófagos do tecido adiposo geram mais macrófagos, liberando fatores endócrinos que induzem a geração de monócitos na medula óssea remotamente. Este aumento de monócitos também pode ampliar o pool de monócitos sistêmicos disponíveis para o recrutamento para outros locais, especialmente placa aterosclerótica (NAHRENDORF, SWIRSKI, 2015).

Figura 4 – Círculo vicioso de iniciação da aterosclerose. À medida que o “círculo vicioso” progride, o LDL é depositado tanto dentro das células quanto na matriz extracelular, e cristais de colesterol se formam. A lesão inicial aumenta de tamanho e aparece como uma faixa amarela plana visível no lado luminal do vaso.



Fonte: criada a partir de JEBARI-BENSLAIMAN, *et al.* (2022).

As placas de ateroma possuem um padrão de crescimento que vai em direção à camada adventícia, contudo, quando sua expansão alcança um ponto crítico, a placa aterosclerótica altera seu padrão indo em direção ao luz do vaso/artéria, podendo obstruí-lo completamente e/ou comprometer o fluxo hemodinâmico, resultando na ativação da cascata de coagulação e formação de trombos que podem gerar complicações futuras (LUSIS, 2000).

2.1.5 Complicações

A aterosclerose é resultante de um processo inflamatório lento e progressivo das células que envolvem sobretudo o endotélio das artérias, mas também as

camadas média e a adventícia, ocasionando o estreitamento do luz arterial e, consequentemente, a diminuição do fluxo sanguíneo (CASTRO e ROCHA, 2022).

Embora qualquer artéria possa ser afetada, os principais alvos da doença são a aorta, as artérias coronárias e as cerebrais. De acordo com o grau de obstrução, espessamento da parede das artérias coronárias e instabilidade da placa de ateroma, a aterosclerose pode ocasionar angina, infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico (AVE) e, até mesmo, levar à morte súbita (GOTTLIEB *et al.*, 2005). Na figura 5 podemos observar as consequências da aterosclerose, quando acomete os vasos de algumas partes do corpo humano.

Estudos têm sugerido duas fases interdependentes na evolução da doença aterosclerótica (FUSTER, 1994; BADIMON *et al.*, 1993):

1. Fase aterosclerótica, na qual predomina a formação anatômica da lesão aterosclerótica sob a influência dos fatores de risco aterogênicos clássicos e que leva décadas para evoluir. Devido à sua história lenta e gradual, sua evolução geralmente não traz consigo manifestações clínicas dramáticas;

2. Fase trombótica, nesta a influência dos fatores de risco trombogênicos determina a formação aguda de trombo sobre a placa aterosclerótica, fenômeno este diretamente ligado aos eventos isquêmicos agudos como como infarto do miocárdio, angina instável e morte súbita.

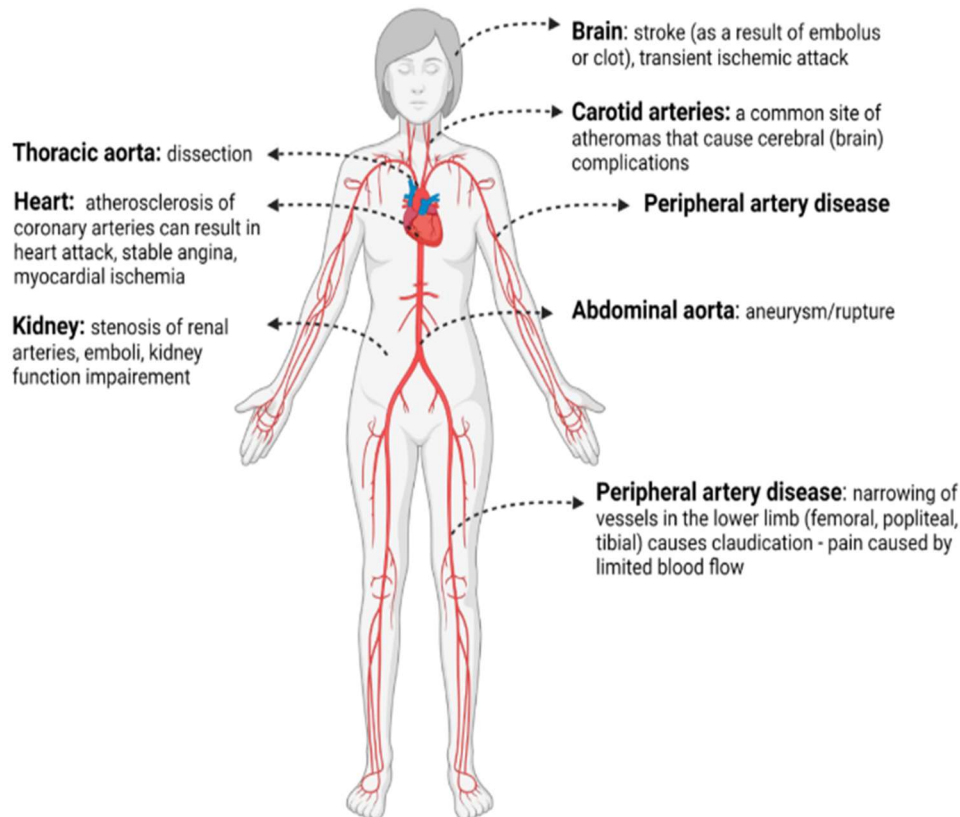
2.1.6 Diagnóstico

Sabe-se que o desenvolvimento de distúrbios séricos e lesões endoteliais podem ser avaliados e monitorados por meio de exames laboratoriais de rotina, como o lipidograma, através análise de amostras de sangue coletado (GERBER, ZIELINSKY, 1997).

Até hoje, também tem sido realizado métodos como avaliação do eletrocardiograma (ECG) tanto em repouso quanto durante atividade física, avaliação do Índice de Pressão Tornozeiro-Braquial (ABPI) e a angiografia invasiva.

A detecção dos estágios primários da aterosclerose pode ser feita pela observação de algumas alterações da parede arterial. (GHORBANZADEH *et al.*, 2017).

Figura 5 - Consequências da aterosclerose: Dissecção da aorta torácica, ataque cardíaco, angina, isquemia miocárdica, estenose da artéria renal, disfunção renal, AVC isquêmico, AVC transitório, doença arterial periférica no membros, claudicação, aneurisma de aorta abdominal.



Fonte: criada a partir de JEBARI-BENSLAIMAN, *et al.* (2022).

Atualmente, a visualização de placas é possível com a ajuda de métodos de imagem não invasivos. A prática clínica emprega vários métodos para imagem de placas, incluindo ultrassom, ressonância magnética (RM), tomografia computadorizada (TC), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), (POZNYAK *et al.*, 2023).

Além dos métodos de imagem mencionados, os lipossomas podem servir como agentes de diagnóstico para a detecção precoce não invasiva da aterosclerose. Os agentes de imagem lipossomal transmitem sinais diretamente do local de uma lesão, o que torna possível localizar a placa, para identificar seu tamanho e estrutura, sendo responsáveis pela transferência e administração de agentes de contraste, o que melhora a qualidade da resolução da imagem (POZNYAK *et al.*, 2023).

Um método de imagem específico é selecionado com base no estágio de desenvolvimento da placa. Por exemplo, a disfunção endotelial em um estágio inicial

pode ser diagnosticada por medidas funcionais, como tonometria arterial periférica (PAT), e também pode ser visualizada por PET e TC. Usando ultrassom intravascular coronário, ressonância magnética e tomografia computadorizada coronária, lesões mais progressivas com acúmulo de lipídios podem ser encontradas. Placas expandidas podem ser encontradas usando tomografia computadorizada de feixe de elétrons (CHISTIAKOV, *et al.*, 2015; SI *et al.*, 2018).

2.1.7 Tratamento/Prevenção

O tratamento para aterosclerose deve ser indicado pelo médico e tem como objetivo reduzir as placas de gordura que estão presentes no interior dos vasos, favorecendo a circulação sanguínea. Para isso, poderá prescrever o uso de medicamentos, a realização de cirurgia, e a mudança no estilo de vida (CRUZ e ANDRADE, 2022).

A escolha do tratamento farmacológico não deve levar em conta apenas o efeito sobre a dislipidemia, mas, sobretudo, o efeito sobre a morbimortalidade cardiovascular, que constitui o principal motivo pelo qual o medicamento é utilizado. As classes de medicamentos atualmente disponíveis para o tratamento, assim como para a prevenção ou redução da aterosclerose, são os agentes hipolipemiantes (CABRAL *et al.*, 2017) e ainda de fármacos que atuam sobre outros fatores de risco (SPOSITO *et al.*, 2007). Eles estão listados na tabela 2.

O tratamento cirúrgico é indicado somente nos casos avançados e pode ser feito através da cirurgia aberta ou pela técnica endovascular. Na cirurgia aberta, são feitos incisões para acesso à artéria acometida e revascularização do órgão afetado. Este procedimento pode envolver a retirada da placa que está obstruindo a artéria ou a inserção de pontes ou prótese com veia safena para levar sangue ao local da obstrução (SANTO e BELCZAK, 2015).

A técnica endovascular, outra forma de desobstrução das artérias, é um procedimento minimamente invasivo. Com um pequeno acesso na região inguinal, de aproximadamente 2 mm, são introduzidos cateteres e fios-guias que fazem a abertura do local obstruído com a utilização de balões de angioplastia. Em alguns casos se faz necessária a utilização de stents, que são dispositivos metálicos cilíndricos, para a manutenção do local tratado que está aberto (COSTA, 2011).

Tabela 2: Classes medicamentosas usadas no tratamento da aterosclerose.

HIPOLIEMIANTES	OUTROS FÁRMACOS
Estatinas	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
Fibratos	Antiplaquetários
Niacina	Betabloqueadores
Resinas	Bloqueadores de canais de cálcio
Inibidores da absorção intestinal de colesterol	Diuréticos
	Nitratos

Fonte: Autor, 2024.

A prevenção primária se dá através de modificação dos fatores de risco: abstenção ou interrupção do fumo de cigarros, controle da hipertensão, controle do diabetes mellitus, controle da hipercolesterolemia, redução de peso através do controle da ingestão calórica total, juntamente com o aumento de exercícios, moderação no consumo de álcool, e mais importante ainda, a redução dos níveis sanguíneos totais de colesterol total e de colesterol LDL, enquanto aumenta a concentração das HDL (BATHOUNI, 1997; SUMIDA *et al.*, 2018).

A mudança do estilo de vida consiste na prática de hábitos saudáveis que proporciona a diminuição do risco de desenvolver essa e outras doenças cardiovasculares futuramente. A atividade física regular, impede o acúmulo de gordura nas artérias, desenvolve a formação de vasos sanguíneos mais saudáveis e melhora a circulação sanguínea (MARQUES, 2010). Posteriormente, destinamos toda a seção 3.2, para descrevermos o exercício físico como adjuvante no tratamento e prevenção da aterosclerose.

2.1.8 Modelo experimental de aterosclerose em coelhos

Os coelhos têm sido utilizados vastamente para estudar o desenvolvimento de aterosclerose em humanos, pelo rápido desenvolvimento das lesões produzidas com suplemento de colesterol na dieta, alcançando hipercolesterolemia moderada com

níveis de colesterol plasmáticos na faixa de 200 a 800 mg/dl, podendo ser superior a 1.000 mg/dl, que causa lesão (SUZUKI YEUNG, IKENO, 2008; DORNAS *et al.*, 2010).

O coelho (*Oryctolagus cuniculus*) é filogeneticamente o parente mais próximo dos roedores, e tem sido utilizado para a investigação da patogênese e tratamento de muitas doenças humanas, incluindo a aterosclerose (ZHANG, XU, LI, 2009; CONSTANT, 2004).

Quando alimentados com dieta enriquecida em gordura saturada, aumentam os níveis plasmáticos de colesterol devido à lenta excreção de colesterol exógeno (IHARA *et al.*, 1998; LANCELOTI, BOARELLI, MONCLUS, 2010). Este aumento significativo na concentração de colesterol plasmático é devido à alimentação com ração suplementada com gema de ovo (JALDIN *et al.*, 2006), pois cada ovo de galinha apresenta concentração de colesterol de 956 mg/l/100g (RAMALHO *et al.*, 2007).

Entre os modelos de animais já estudados, como o cachorro e o rato, por exemplo, o coelho tem a tendência de apresentar hipercolesterolemia em poucos dias com administração de uma dieta rica em colesterol (FINKING; HANKE, 1997; IHARA *et al.*, 1998; DORNAS *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2009).

Tal fato torna esse modelo animal mais frequentemente estudado, com relação à aterosclerose, sendo o mais utilizado o coelho albino da raça Nova Zelândia, por suas várias características — apresenta lesões semelhantes em estrutura e composição encontradas em humanos — e também serve para avaliar os efeitos sobre o metabolismo de lipoproteínas, quando alimentados com colesterol, pois os coelhos são muito sensíveis à gordura dietética e ao colesterol, portanto, podem desenvolver rapidamente hiperlipidemia e aterosclerose (FINKING; HANKE, 1997; HANSSON, NICOLETTI, 2001; DORNAS *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2009; WAQAR *et al.*, 2010; ZHANG; XU; LI, 2010).

Em 1912, na Alemanha, o médico Nikolai Anitchkow utilizou pela primeira vez a gema de ovo de galinha em coelhos com produção de aterosclerose na aorta (CONSTANT, 2004). Nesta primeira vez que aterosclerose foi induzida em coelhos, eles foram alimentados com gema de ovo e colesterol puro e teve resposta em algumas semanas de dieta. A aorta de 90% destes animais apresentou placas acinzentadas semelhantes às das coronárias de homens vítimas de infarto do miocárdio. Posteriormente, concluiu-se que o colesterol não era o único responsável pelos aparecimentos das placas ateroscleróticas, uma vez que repetiu os

experimentos em ratos e cachorros e não obteve o mesmo resultado (ANITSCHKOW; CHALATOW, 1913).

Após 65 anos da experiência em induzir aterosclerose com gema de ovo, três grupos americanos utilizaram colesterol purificado em coelho e verificou a presença de ateroma (CONSTANT, 2004).

Santos (2008) utilizou 42 coelhos, testando várias dietas hiperlipidêmicas como banha de porco, colesterol puro e gema de ovo de galinha — em que um grupo foi alimentado com 20 mL de gema de ovo de galinha, a dieta foi dividida e administrada em duas tomadas. O ovo apresenta alto teor de colesterol (997,5 mg/100) e lipídios totais (28,7 g/100), demonstrando ser um modelo eficaz na indução da aterosclerose e de baixo custo. Os autores obtiveram com eficácia, em 99 dias de experimento, espessamento de endotélio, células espumosas e fibrose arterial.

Jaldin *et al.* (2005) realizaram experimento com 14 coelhos jovens, com peso aproximado de 1.200 kg, divididos em dois grupos de sete animais: grupo G1- controle recebeu ração comercial, e grupo G2-dieta suplementada, contendo uma gema de ovo, acrescida de 13,5 ml de óleo de milho para cada 150 g de ração comercial, durante 3 meses. Foram observados níveis plasmáticos de CT, HDL e triglicerídeos. A parte torácica e abdominal da aorta, renais, bifurcação ilíaca da aorta e as artérias femorais foram analisadas para verificar a lesão dos vasos. Foram encontradas células espumosas na parte abdominal da aorta, renal, carótidas e femoral.

Assim, o coelho é um animal que pode ser utilizado a baixo custo, é de fácil manipulação e já há um modelo experimental para indução de aterosclerose bem desenhado. Pode-se acompanhar por meio de análises de amostras de sangue neste animal, os níveis do perfil lipídico ao longo do experimento. Também já é utilizado em outros trabalhos e artigos publicados com desfecho semelhante, o que facilita a análise dos resultados encontrados e a comparação com outros autores.

Vários autores descrevem diferentes modelos de aterosclerose experimental, muitos deles, sem descrições claras dos métodos e na maioria das vezes utilizando colesterol puro misturado a ração, o que torna o experimento mais caro e complexo. Sendo assim a descrição do modelo animal usada no presente trabalho foi fruto da primeira dissertação de mestrado do PPGCS – UFAL, na qual nosso orientador, Célio Rodrigues, objetivando a padronização de um modelo de dieta experimental simples, facilmente reproduzível e de baixo custo, testamos três diferentes modelos de dieta

experimental para verificar qual destas é mais eficaz. Foram utilizados 42 coelhos de raça Nova Zelândia adultos machos e ao final do trabalho concluiu-se que a administração de 20 ml de gema crua de ovo de galinha é funcional, mais barata e mais eficaz para modelos experimentais que envolvam estudos do perfil lipídico e produção de aterosclerose experimental (DA SILVA, DOS SANTOS, RODRIGUES, 2023).

2.2 Exercício Físico

2.2.1 Considerações gerais

O exercício físico é uma atividade física planejada, estruturada e repetitiva, que tem como finalidade aumentar ou manter a saúde e a aptidão física (MORAES *et al.*, 2007). Pode proporcionar benefícios, dentre os quais a melhora do condicionamento físico, diminuição da perda de massa óssea e muscular, aumento da força, melhora da coordenação e equilíbrio, redução da incapacidade funcional, diminuição da ansiedade, depressão e doenças físicas, promoção da melhoria do bem-estar e humor e a redução da PA (FOUNTOULAKIS, 2003).

O exercício possui um efeito protetor, estando associado à redução dos fatores de risco cardiovascular e menor morbidade e mortalidade quando se comparam pessoas que praticam com as que não o praticam (MYERS *et al.*, 2002; FAGARD, 2006).

2.2.2 Prevenção de eventos cardiovasculares por meio do exercício físico

A importância terapêutica e preventiva do exercício foi evidenciada por meio de escritos orientais datados 3.000 anos a.C. Na antiga Grécia, o reconhecimento de que quantidades apropriadas de atividade física eram necessárias para viver com saúde foi publicado nas chamadas leis da saúde, há cinco séculos antes de Cristo. Todavia, foi somente a partir do século 20, com a publicação de vários estudos de caráter epidemiológico, que a relação entre atividade física e doenças cardiovasculares se tornou fortalecida (COELHO e BURINI, 2009).

O estudo pioneiro comparou a prevalência de Doença Arterial Coronariana entre carteiros e trabalhadores de escritório do serviço postal de Londres. Neste observaram que as atividades ocupacionais com maior gasto energético estavam

associadas à uma menor taxa de morte por Doenças Cardiovasculares (MORRIS *et al.*, 1953)

Um outro estudo importante, que revelou forte associação entre atividade física e doenças foi desenvolvido por Paffenbarger *et al.* (1986) no qual determinaram o nível de atividade física de 16.936 indivíduos de 35 a 74 anos, ex-alunos da Universidade de Harvard. Observaram, ao longo de 16 anos de estudo, declínio progressivo em eventos coronarianos tanto fatais como não fatais, à medida que aumentava o gasto energético diário (menos de 500kcal/semana a 3.500kcal/semana). Além disso, as taxas de morte foram 25% a 35% mais baixas nos indivíduos com gasto energético com atividade física maior ou igual a 2000 kcal/semana, mesmo na presença de outros fatores de risco, como hipertensão, obesidade e fumo. Foi observado também que gastos adicionais tinham pouco ou nenhum efeito na incidência de DCV.

Nos últimos trinta anos varios trabalhos científicos têm demonstrado associação inversa entre o nível de atividade física e risco de doenças cardiovasculares e seus fatores de risco metabólicos (BLAIR *et al.*, 1996; Calle *et al.*, 1999; LEE e BLAIR, 2002).

2.2.3 Exercício físico aeróbico e aterosclerose

O exercício aeróbico, é aquele no qual existe uma exigência predominante de oxigênio, propicia a queima oxidativa de substâncias energéticas, entre elas carboidratos, gorduras e proteínas (WEINECK, 1999).

O exercício aeróbico desempenha um papel crucial na prevenção e no manejo da aterosclerose por meio de uma série de mecanismos fisiológicos complexos e interrelacionados. Esses mecanismos abrangem desde a modulação do perfil lipídico até a melhoria da função endotelial e a redução do estresse oxidativo. Os pacientes com aterosclerose podem apresentar melhorias da reatividade arterial e da espessura da camada subendotelial por meio do treinamento aeróbico. A intensidade moderada, em conjunto com uma regularidade de treino, parece ser mais eficiente na promoção de benefícios à função endotelial (GOTO *et al.*, 2003).

A função endotelial irregular está amplamente relacionada a fatores de risco predisponentes a aterosclerose, como: hipercolesterolemia, obesidade, hipertensão, diabetes e tabagismo. O índice de vasodilatação endotélio-dependente tem sido

consistentemente utilizado em estudos como um indicador da função endotelial. Este índice parece ser capaz de identificar pacientes de alto risco (LANDMESSER, HORNIG, DREXLER, 2004). A utilização da vasodilatação endotélio-dependente gera um parâmetro da condição da integridade arterial, e, por esse motivo, muitos estudos têm utilizado tal avaliação.

Estudos mostram que o exercício regular pode reverter a disfunção endotelial induzida por fatores de risco aterogênicos, podendo prevenir a perda da vasodilatação endotélio-dependente, além de restaurar os níveis prévios em homens de meia-idade e idosos sedentários (DE SOUZA *et al.*, 2000). Quando comparados homens aerobicamente treinados e homens sedentários, os primeiros apresentam uma vasodilatação endotélio-dependente preservada em relação aos sedentários (Clarkson *et al.*, 1999).

Investigando o efeito de diferentes intensidades de exercício aeróbico sobre a artéria, autores verificaram que a intensidade moderada (50% $\text{VO}_2 \text{ Máx}$) foi a única capaz de melhorar a vasodilatação endotélio-dependente. O exercício de intensidade leve (25% $\text{VO}_2 \text{ Máx}$) e o de alta intensidade (75% $\text{VO}_2 \text{ Máx}$) não proporcionaram nenhum benefício à função endotelial. Com respeito à alta intensidade, essa foi responsável por um aumento do estresse oxidativo, aspecto danoso à parede arterial. Por este achado, a intensidade moderada parece ser a mais apropriada para indivíduos sedentários que buscam benefícios cardiovasculares por meio do exercício aeróbico regular (GOTO *et al.*, 2003).

Foi constatado a influência do treinamento aeróbico na remodelação arterial. No primeiro momento, os autores analisaram 55 homens aerobicamente treinados (47 ± 2 anos) e 53 sedentários (47 ± 2 anos). Foi verificado que os indivíduos treinados apresentavam um diâmetro luminal da artéria femoral 7% maior que os sedentários, além disso a espessura média-íntima e a razão média-íntima/luz dos treinados era 16% e 21% menor, respectivamente. Para este estudo, os autores selecionaram 22 indivíduos (51 ± 2 anos) do grupo de sedentários, submetendo-os a três meses de treinamento aeróbico. Em média, os indivíduos se exercitaram $13,5 \pm 1,0$ semanas, $5,3 \pm 0,3$ dias, 45 ± 2 min. por sessão, a $73 \pm 1\%$ da FC máxima. Após o período de treino, verificou-se um aumento de 9% no diâmetro do luz da artéria femoral, bem como uma diminuição de 14% e 20% na espessura média-íntima e na razão média-íntima/luz, respectivamente (DINENNO *et al.*, 2001).

O exercício é uma ferramenta para modificação do perfil lipídico, atuando de forma significativa no aumento dos índices de HDL e redução do LDL e dos triglicerídeos séricos. Em uma metanálise, os autores demonstraram que o exercício aeróbico (≥ 8 semanas) é capaz de aumentar significativamente os níveis de HDL em adultos (≥ 18 anos) (KELLEY, KELLEY, 2006).

Roberts et al.(2002) constataram que o exercício aeróbico por um período de três semanas melhorou a pressão arterial, o estresse oxidativo, disponibilidade de óxido nítrico, e o perfil metabólico.

O aumento da biodisponibilidade de Óxido Nítrico (NO) se dá pelo fato do exercício aeróbico estimular a produção NO através da ativação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). O NO é um potente vasodilatador que melhora a função endotelial e inibe a adesão de leucócitos ao endotélio, prevenindo a formação de placas ateroscleróticas (PAGAN, GOMES, OKOSHI, 2018)

O exercício aeróbico promove adaptações antioxidantes que mitigam o estresse oxidativo, através do aumento da expressão e da atividade de enzimas antioxidantes endógenas, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e glutathione peroxidase. Essas enzimas ajudam a neutralizar os radicais livres e reduzir o estresse oxidativo, isso reduz a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), que é um fator crítico na formação de placas ateroscleróticas (MENDES e MARTINS, 2020).

A redução dos níveis de LDL e aumento dos níveis de HDL pode ser vista com o treinamento aeróbico, o que reduz a carga aterogênica. O HDL exerce efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, facilitando o transporte reverso de colesterol e diminuindo o risco de aterosclerose. O exercício regular diminui os níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e IL-6 (interleucina-6), que são associados ao processo inflamatório na aterosclerose. Em contrapartida, ele aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, que ajuda a mitigar a inflamação e a resposta imune exacerbada que contribui para a formação de placas ateroscleróticas (PAGAN, GOMES, OKOSHI, 2018; MENDES, MARTINS, 2020).

Em um estudo realizado com ratos Wistars foi visto que um programa de cinco semanas de exercício aeróbico foi eficiente na manutenção e redução de peso corporal dos ratos. Pelo caráter de análise desse estudo (post-mortem), os resultados

refletem grande fidedignidade, visto que a quantificação de gordura torna-se muito mais precisa (KRETSCHMER *et al.*, 2005).

Um programa de 4 meses de treinamento, consistindo em longas caminhadas (60- 90 min.), cinco a sete vezes por semana, a uma intensidade de 50%-60% do $VO_{2Máx}$, foi eficiente na redução de peso corporal (-4,6 kg) em pacientes sobrepesos coronarianos. Além do peso corporal, houve redução do porcentual de gordura (-2,9%), do tecido adiposo subcutâneo (-12%) e do tecido adiposo visceral (-14%). Concomitantemente, mudanças no perfil lipídico também puderam ser notadas, sendo a principal uma redução de 23,7% nos níveis de triglicerídeos (SAVAGE *et al.*, 2003).

O Colégio Americano de Medicina do Esporte (2004) estabeleceu padrões para a intensidade do exercício objetivando redução da pressão arterial, estabelecendo que o hipertenso deve praticar exercício moderado, o qual deve ser de 40 a 60% do $VO_{2 Máx}$. Quanto ao tempo de exercício, recomendam-se cerca de trinta minutos ou mais de exercício moderado diariamente, podendo acontecer de forma acumulativa ou intermitente. O colégio esclarece que a redução da pressão arterial acontece por diversos fatores, entre eles: redução da atividade nervosa simpática, redução da ação do sistema renina/angiotensina, melhor responsividade vascular, aumento da capilarização, aumento do fluxo arterial, entre outros.

Foi encontrada relação positiva entre a atividade física e a redução da hipertensão. O estudo foi realizado com 207 indivíduos, havendo alguns sem tratamento e outros com hipertensão de estágio 1 e 2. Os pesquisadores dividiram os sujeitos em grupos, conforme o nível de atividade semanal: sedentário controle, 30-60 min/semana, 61-90 min/semana, 91-120 min/semana, >120 min/semana. O programa durou oito semanas, e a análise foi feita ao final do mesmo. O resultado apontou que aqueles que se exercitaram tiveram reduções das pressões sistólica e diastólica, e que o grupo controle não apresentou alteração das pressões (TAKATA, OHTA, TANAKA, 2003).

O exercício aeróbico, portanto, atua de maneira significativa na redução dos fatores de risco cardiovasculares, como pôde ser notado nos estudos descritos. Sendo assim, ele pode ser utilizado em populações de risco com o propósito de diminuir a prevalência de doenças cardiovasculares.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar a eficácia do exercício aeróbico na prevenção da aterosclerose experimental em coelhos albinos, machos, da raça Nova Zelândia (*Oryctolagus cuniculus*) submetidos à dieta hiperlipídica.

3.2 Objetivos Específicos

Comparar os níveis de colesterol total, triglicerídeos, LDL e HDL entre os grupos;

Comparar o peso corporal entre os grupos;

Comparar a espessura da camada subendotelial do arco aórtico entre os grupos;

Comparar a espessura da túnica média do arco aórtico entre os grupos;

Comparar o diâmetro da luz do arco aórtico entre os grupos;

Comparar a expressão do marcador CD-68 entre os grupos.

4 Material e Método

4.1 Considerações éticas

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL, registrado sob o protocolo de número 002/2018, seguindo por princípio o uso racional de animais de laboratório, buscando sempre o refinamento de técnicas e a substituição de modelos, que permitam a redução no uso de animais. Esta comissão foi criada segundo as orientações da Lei Arouca (Lei Nº 11.794, de 8 de outubro de 2008) tem como dever primordial a defesa do bem-estar dos animais em sua integridade, dignidade e vulnerabilidade, assim como zelar pelo desenvolvimento da pesquisa e do ensino segundo elevado padrão ético e acadêmico.

4.2 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo do tipo experimental, realizado no Biotério da UNCISAL; Grupo de pesquisa em aterosclerose humana e experimental da Universidade Federal de Alagoas – UFAL.

4.3 Amostra

Foram utilizados 15 coelhos albinos machos adultos da raça Nova Zelândia. Os animais foram desmamados após 40 dias, sendo à época admitidos ao experimento. Foram alimentados com ração Presence® e água *ad libitum*.

Quando os animais completaram entre 7 e 8 meses, tempo que eles são considerados adultos, o experimento foi iniciado. Apesar de serem criados nas mesmas condições e local, em gaiolas individuais, pesavam entre 2,435 – 3,685 Kg. Estes coelhos ficaram no biotério da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas – UNCISAL, onde foram acompanhados por médica veterinária antes e durante todo o experimento. Todos os animais foram mantidos em gaiolas individuais com estrado (1m x 60 cm), higienizadas diariamente, recebendo as mesmas condições de luminosidade (12 horas claro e 12 horas escuro), temperatura (entre 16 e 22 °C) e umidade.

4.3.1 O cálculo do tamanho da amostra

Foi baseado no chamado de método de "equação de recursos, usado onde múltiplos desfechos são avaliados (CHARAN e KANTHARIA, 2013).

De acordo com este método, é medido um valor “**E**”, que nada mais é do que o grau de liberdade da análise de variância (ANOVA). O valor de **E** deve estar entre 10 e 20. Se **E** for menor que 10, adicionar mais animais aumentará a chance de obter um resultado mais significativo, mas se for maior que 20 então adicionar mais animais não aumentará a chance de obter resultados significativos.

Embora este método seja baseado em ANOVA, é aplicável a todos os experimentos com animais. Qualquer tamanho de amostra, que mantenha **E** entre 10 e 20, deve ser considerado adequado. **E** pode ser medido pela seguinte fórmula:

$$\mathbf{E} = \text{Número total de animais} - \text{Número total de grupos}.$$

Sendo assim se **E** não pode ser menor que 10 e nem maior que 20, utilizamos no presente estudo 15 animais, sendo 5 por grupo.

4.3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos na pesquisa coelhos albinos, machos, com 40 dias de desmame, de procedência do mesmo fornecedor.

4.3.3 Critérios de exclusão

Seriam excluídos aqueles animais que apresentassem crescimento desproporcional dos dentes (que dificultasse a ingestão da ração e administração da gema), crescimento desproporcional das unhas (que pudesse ficar presa na estrutura da esteira), alteração morfofuncional na locomoção (que impedisse a prática do exercício em esteira)

4.3.4 Randomização

Os animais foram enumerados de 1 a 15 e num saquitol foram colocados papéis enumerados de 1 a 15. Foi solicitado a uma pessoa não participante do experimento que puxasse do saquitol cada número. Conforme os números eram sorteados os animais foram alocados em 3 grupos, sendo denominados de G1 com 5 animais, G2

com 5 animais e G3 com 5 animais, sendo um coelho por gaiola. Os coelhos foram pesados com uma balança de precisão Martel®, modelo AS 5000 com carga máxima de 5Kg e mínima de 5g. Para evitar a mistura de animais durante as manipulações cada animal recebeu um número na face interna da orelha direita com pincel atômico na cor azul (figura 1). A descrição dos grupos randomizados será descrita a seguir.

Figura 6 – Coelho identificado na face interna da orelha direita, coelho 4 pertencente ao grupo G2 - gema).



Fonte: Autor, 2024.

4.3.5 Divisão dos grupos

A) Grupo Ração (G1) – este grupo recebeu apenas ração, não recebeu nenhum tipo de intervenção sendo considerado o Grupo Controle. A todos os animais de todos os grupos foi oferecido diariamente 200 gramas de ração e água *ad libitum*, havendo sobra a ração era novamente completada até 200 g. Sendo os coelhos animais roedores, eles roem a ração, assim quando esta não tinha mais o formato de grão era então desprezada e substituída por nova.

A ração utilizada foi a Presence® para coelhos. Segundo descrição do fabricante é completa de pronto uso, indicada para Coelhos e Mini Coelhos em todas as fases de criação. É uma alimentação balanceada e saudável pois é formulado com ingredientes naturais, alfafata, cenoura, extrato vegetal e yucca. Em sua tabela nutricional observa-se umidade (máx) – 13, proteína bruta (mín) – 14, extrato etéreo (máx) – 3, matéria mineral (máx) – 15, fibra bruta (máx) – 20, cálcio (mín) - 0,9, cálcio (máx) - 1,5, fósforo (mín) - 0,6.

B) Grupo Gema (G2) – este grupo recebeu ração e água em condições iguais ao grupo G1, juntamente com gema de ovo de galinha Carnaúba® tipo grande, que em 100 ml apresenta colesterol (997, 5 mg), lipídios totais (28,7 g) e ácidos graxos saturados (8,53 g). Para administração da gema de ovo foi necessário um preparo, no qual a gema foi ofertada crua aos coelhos, para facilitar a maior absorção possível de colesterol que é melhor do que a administração na forma sólida. Para a ingestão da gema, os ovos foram limpos, lavados com hipoclorito de sódio e deixados de molho por 5 minutos e abertos no momento da sondagem, evitando assim deterioração e contaminação da dieta. Para a administração foi realizada sondagem orofaríngea através de sonda de nelaton número 18 conectada a uma seringa descartável de 20 mL. O animal foi mantido em posição inclinada (com a cavidade bucal e patas para cima) por tempo de 3 minutos para garantir a ingestão da dieta

C) Grupo Exercício (G3) – este grupo recebeu ração e gema do mesmo modo grupo G2, diferenciando-se deste por serem os animais submetidos a um protocolo de exercício físico aeróbico.

O experimento teve duração total de 99 dias para todos os grupos, que é o tempo ideal obtido num modelo experimental já testado por nosso orientador.

4.4 Protocolo de Exercício

O exercício seguiu o protocolo Treadmill (modificado), sendo realizado em uma esteira motorizada de intensidade moderada (velocidade de 1,0 km/ h). Durante 3 meses, cinco dias na semana (de segunda à sexta), 60 minutos por dia. Antes de iniciar o treinamento houve uma semana de familiarização. Com incremento crescente na velocidade de 0,5/ 0,6/ 0,7/ 0,8/ 1,0 Km/h para 12/ 24/ 36/ 48/ 60 minutos, respectivamente, em cinco dias consecutivos. Os animais do Grupo G2 foram colocados na esteira parada também cinco vezes por semana para fornecer um ambiente semelhante.

A esteira usada foi da marca Lion Fitness®, que tem velocidade máxima de 18 Km/h, suporta 160 Kg, tem 16 programas de treino, sua estrutura é em aço, voltagem 220V, display LED vermelho. Ela foi adaptada com um curral de MDF para o uso animal, dividido em 4 compartimentos, nos quais poderiam ser colocados até 4 animais por vez, conforme pode ser visto na figura 7. Até quatro animais, por vez, fez

com que o tempo fosse otimizado, requerendo duas horas para a conclusão do protocolo de exercício, caso contrário seria necessário 60 minutos por animal, o que totalizaria cinco horas.

Figura 7 – Esteira motorizada adaptada com curral de MDF.



Fonte: Autor, 2024.

4.5 Coletas sanguíneas e análise

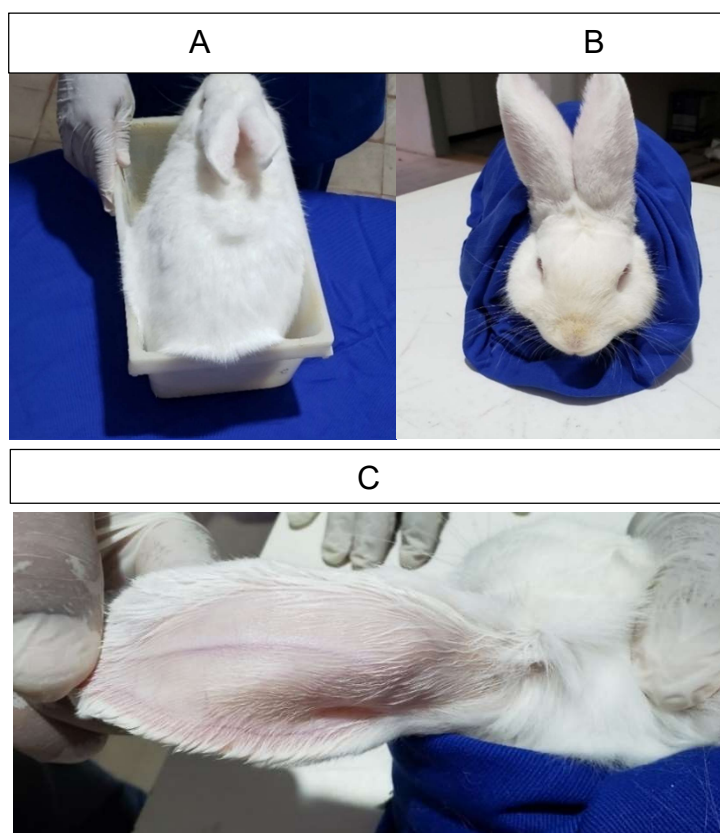
Após 12 horas de jejum os animais de todos os grupos eram trazidos de suas gaiolas, no interior de uma cuba de plástico individualmente, para o local da coleta.

Seguidamente eram envolvidos num tecido de algodão, para se sentirem agasalhados e ficassem imobilizados durante o procedimento (figura 8A e8).

O sangue foi coletado na artéria auricular central (visto na figura 8C), com seringa de 5 ml e condicionado em tubetes de 6 ml sem anticoagulante para análise. O objetivo era a verificação de suas taxas de Colesterol Total (CT), HDL e LDL e Triglicerídeos (TG). O procedimento foi realizado 4 vezes: no instante inicial, no 33º, no 66º e no 99º dia. Ao fim da coleta as amostras foram encaminhadas para análise onde foram centrifugadas e seguiram o procedimento operacional padrão para análise do CT, LDL, HDL e TG.

O soro dos animais foi testado por um método de turbimetria e potenciometria em um analisador bioquímico automático SX-160 da Sinnowa Healthcare®, no qual os todos os cálculos das frações são realizados pela máquina. Os kits comerciais usados foram Biocontrol N Bioclin®, padronizado para animais.

Figura 8 – A) Coelho no interior da cuba sendo trazido para a coleta. B) Coelho envolvido em tecido para início do procedimento de coleta. C) Artéria auricular central sendo evidenciada no animal



Fonte: Autor (2024).

4.6 Eutanásia

Para a eutanásia, os animais foram previamente anestesiados com cloridrato de cetamina a 10% (syntec®), associado ao cloridrato de Xilazina a 2% (syntec®), (SANFORD e COLBY, 1980) – (ver figura 9) por via intramuscular na dose: Xilazina 10mg/Kg e Cetamina 90mg/Kg, aprofundou-se esta sedação com a administração de tiopental endovenoso na dose 30mg/kg. Após confirmação da anestesia geral e os animais estarem profundamente sedados foi administrado cloreto de potássio a 0.19% e o monitorou-se animal até o óbito.

Figura 9 – Anestésicos utilizados.



Fonte: Autor (2024).

Imediatamente após o óbito, cada animal foi submetido ao procedimento cirúrgico na mesa, por meio de instrumentais (ver figuras 10 e 11) para a retirada do arco aórtico (ver figura 12), para isto foi realizada uma incisão mediana cervicotoracoabdominal. O arco aórtico foi retirado separando-o da aorta ascendente através de uma secção no ponto imediatamente precendente a origem do tronco braquiocefálico, e separando-o da aorta descendente seccionando imediatamente após a origem da carótida comum esquerda. Os segmentos foram dissecados por planos até expor os vasos para a retirada dos fragmentos, os quais foram tratados e colocados em solução de formaldeído a 10%.

Figura 10 – Mesa com instrumentos cirúrgicos



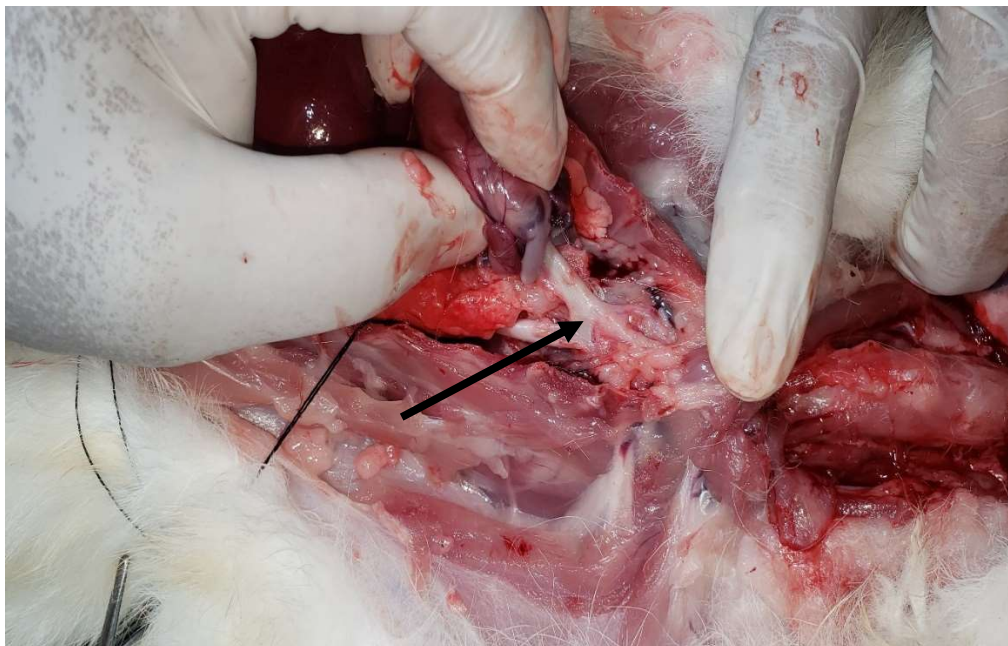
Fonte: Autor (2024).

Figura 11 – Procedimento cirúrgico



Fonte: Autor (2024).

Figura 12 – Seta preta apontando o arco da aorta exposto após a cirurgia.



Fonte: Autor (2024).

4.7 Histologia e imunohistoquímica

Os fragmentos biológicos, retirados após a eutanásia foram fixados em formalina tamponada a 10% e incluídos em blocos de parafina. De cada amostra, foram preparados cortes histológicos com cinco micrômetros de espessura, sendo uma lâmina corada pela técnica de hematoxilina-eosina e uma lâmina corada pela técnica de imuno-histoquímica para o anticorpo anti-CD68 através do sistema automatizado Ventana Systems, conforme instruções do fabricante (108007-002, Dako North America, Inc.) que pode ser vista na seção 4.7.2. A sequência dos eventos de preparação das lâminas para a microscopia de luz está descrita a seguir.

4.7.1 Imunohistoquímica

Conforme descrito no início da seção 4.7, segue abaixo o protocolo da imunohistoquímica

Protocolo EnVision FLEX + DAKO

1. Recuperação antigênica por aproximadamente 20 minutos a 97C° em meio de recuperação EnVision FLEX TARGET RETRIEVAL SOLUTION HIGH pH no equipamento PTLINK ambos da DAKO.

2. Ciclagem da lâmina utilizando a caneta hidrofóbica PAP PEN para evitar o escorrimento dos insumos.
3. Incubação do Anticorpo primário CD68 monoclonal de mouse pronto para uso da DAKO, clone KP1, por 20 minutos. Solução de lavagem (Tampão PBS) por 5 minutos.
4. Aplicação do EnVision FLEX Peroxidase Block por 5 minutos. Solução de lavagem(Tampão PBS) por 2 x 5 minutos.
5. Aplicação do FLEX+Linker Mouse por 15 minutos. Solução de lavagem (Tampão PBS) por 5 minutos.
6. Aplicação do secundário EnVision FLEX/HRP (Polímero) por 20 minutos. Solução de lavagem(Tampão PBS) por 2 x 5 minutos.
7. Aplicação do EnVision FLEX Substrate Working Solution (DAB) por 5 minutos. Solução de lavagem (Tampão PBS).
8. Contracoloração com Hematoxilina de Harris por 10 segundos. Água destilada. Solução de lavagem 9 (Tampão PBS).
9. Desidratação em bateria de álcool anidro e solvente ecológico CLARUS ECOK.
10. Montagem das lâminas utilizando ERV-MOUNT (meio de montagem) e lâminula.

4.8 Morfometria

Após o preparo histológico, a partir da rotina do laboratório para Hematoxilina Eosina. Cada lâmina era composta por 5 cortes de 5 µm cada. A captura das imagens foi realizada por um avaliador cego, membro do grupo de pesquisa de Morfologia aplicada e Saúde, que desconhecia os grupos e animais aos quais estava avaliando. Foram usados 10 campos microscópicos, entende-se por campo cada foco que é dado.

Para a captura das imagens adotou-se o critério de aleatoriedade, para tanto o microscópio foi previamente desfocado, a fim de garantir essa forma de seleção. As imagens foram capturadas no microscópio de luz da OLYMPUS DP2-BSV®. Foram realizadas cinco fotografias garantindo todas as camadas da aorta. O microscópio foi ajustado numa objetiva 40x e 20x.

Uma régua escolar de 30cm, milimetrada, foi utilizada para obtenção das medidas das camadas subendotelial, da túnica média e da luz do arco aórtico. A régua foi fixada a tela do computador para que não houvesse nenhum viés de interesse do examinador quanto a área avaliada.

A luz do vaso é a distância entre dois pontos no cálculo do diâmetro e equivale a área interna do vaso. Quanto menor for a luz do vaso, maior o comprometimento do vaso, sugerindo a formação de placas ou presença de processo inflamatório.

A camada subendotelial foi medida a partir do cálculo do endotélio mais a placa de ateroma. Quanto mais espessada, maior o acometimento do vaso, pois sugere-se que a placa de ateroma esteja maior.

A túnica média é a camada intermediária das paredes dos vasos sanguíneos, localizada entre endotélio e a túnica adventícia (a camada mais externa). Esta camada é composta predominantemente por fibras musculares lisas e tecido elástico. A principal função da túnica média é fornecer resistência e flexibilidade aos vasos sanguíneos, quanto menos espessa estivesse mais saudável estaria o tecido. A túnica média, assim como as demais camadas, também foi medida em milímetros através da régua escolar.

Após a análise das estruturas os valores de medidas foram convertidos para micrômetro e lançados no programa estatístico descrito na próxima seção, 4.9, e obtidos os resultados de média e desvio padrão para cada variável.

4.9 Análise Estatística

A análise estatística foi executada utilizando o software GraphPad Prism versão 8.0 (GraphPad, San Diego, California, USA). Para análise das variáveis contínuas, os dados foram descritos por meio de média e desvio-padrão. Foi realizado inicialmente o teste de normalidade de shapiro-wilk para verificar a distribuição dos dados. Diante de distribuição normal, foi executado o teste one-way ANOVA com o pós-teste de Bonferroni; para distribuição não normal, foi executado o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. Para todas as análises, foi considerado intervalo de confiança de 95% e nível de significância de 5% (0.05). Os valores de p foram ajustados diante de comparações múltiplas.

5 RESULTADOS

No instante inicial as variáveis CT, TG, LDL, HDL e peso dos coelhos de todos os grupos (G1, G2 e G3) mantiveram valores baixos e semelhantes, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os três grupos, conforme pode ser visto nas figuras 13 a 17.

5.1 Colesterol total

O colesterol total dos coelhos do grupo G1 manteve-se baixo ao longo de todos os tempos do estudo, conforme pode ser visto na tabela 3.

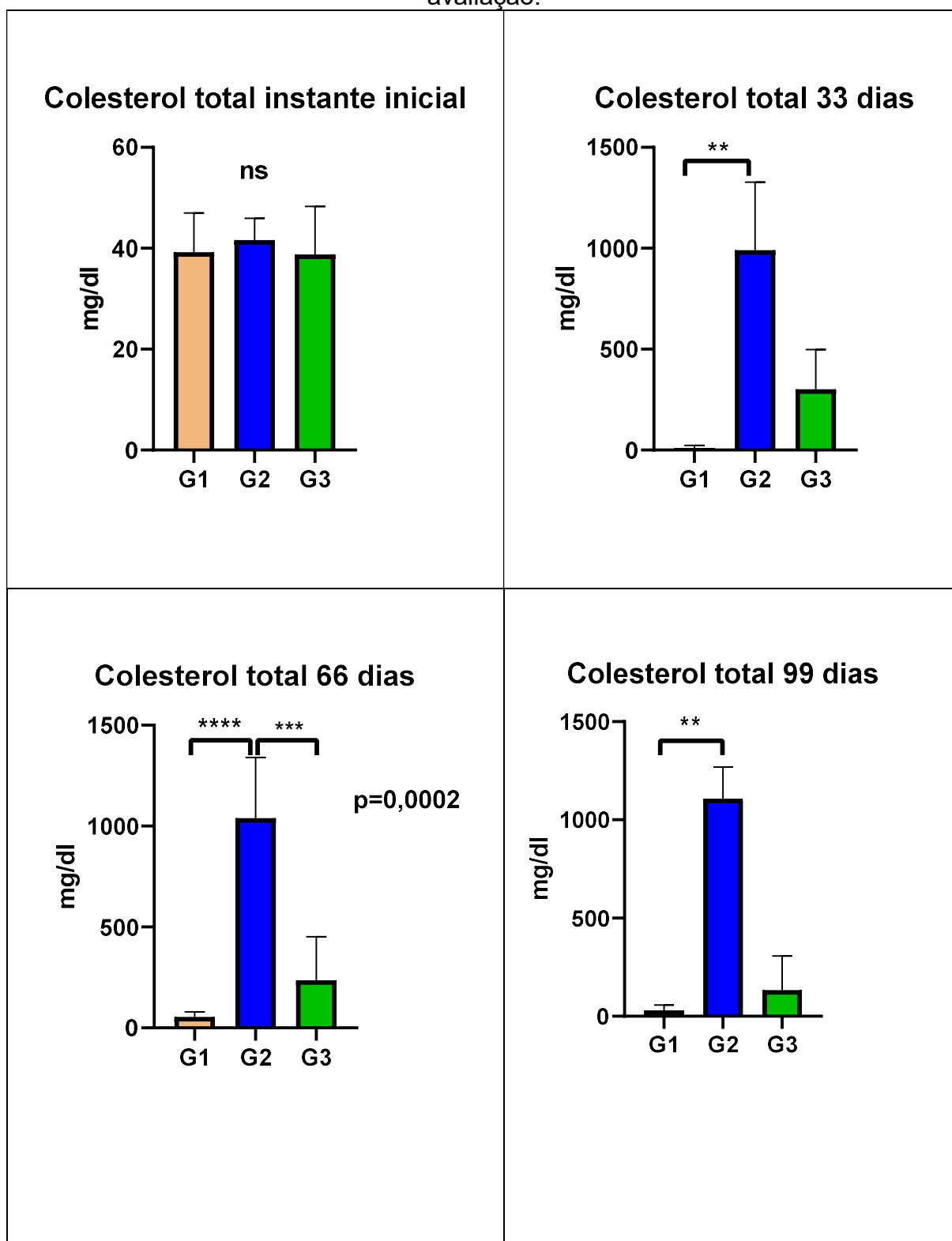
Nos grupos G2 e G3 houve aumento dos níveis de CT nos dias 33, 66 e 99, sendo este aumento maior no grupo G2 do que no grupo G3. Quando comparado os valores no grupo G2 e G3 há significância estatística entre eles no dia 66, conforme pode ser visto na figura 13. Há também significância nos valores entre o grupo G1 e G2 em todos os dias, exceto no instante inicial.

Tabela 3: Média, desvio padrão do CT (Colesterol Total), conforme o dia e grupo experimental.

Variável	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Colesterol Total (instante inicial)	39,2	k±7,79	41,6	±4,33	38,8	±9,49
Colesterol Total (dia 33)	10,96	±12,39	999,8	±333,6	301,4	±196,5
Colesterol Total (dia 66)	54,6	±24,7	1039,8	±299,5	236,8	±214,8
Colesterol Total (dia 99)	31	±27,7	1108,6	±161,3	133,4	±173,8

Fonte: Autor, 2024.

Figura 13 - Média do Colesterol total dos três grupos ao longo dos 4 tempos de avaliação.



Conforme demonstrado na figura acima, houve diferença significativa no tempo 66 comparando o grupo G3 e o grupo G2 $p=0,0002$. Há também diferença significativa nos valores do grupo G1 e G2 com 33, 66 e 99 dias. Não diferença entre os valores de G1 e G3 em nenhum dos dias.

5.2 Triglicerídeos

Os triglicerídeos dos coelhos do grupo G1 mantiveram-se com valores parecidos ao longo de todos os tempos do estudo, visto na tabela 4.

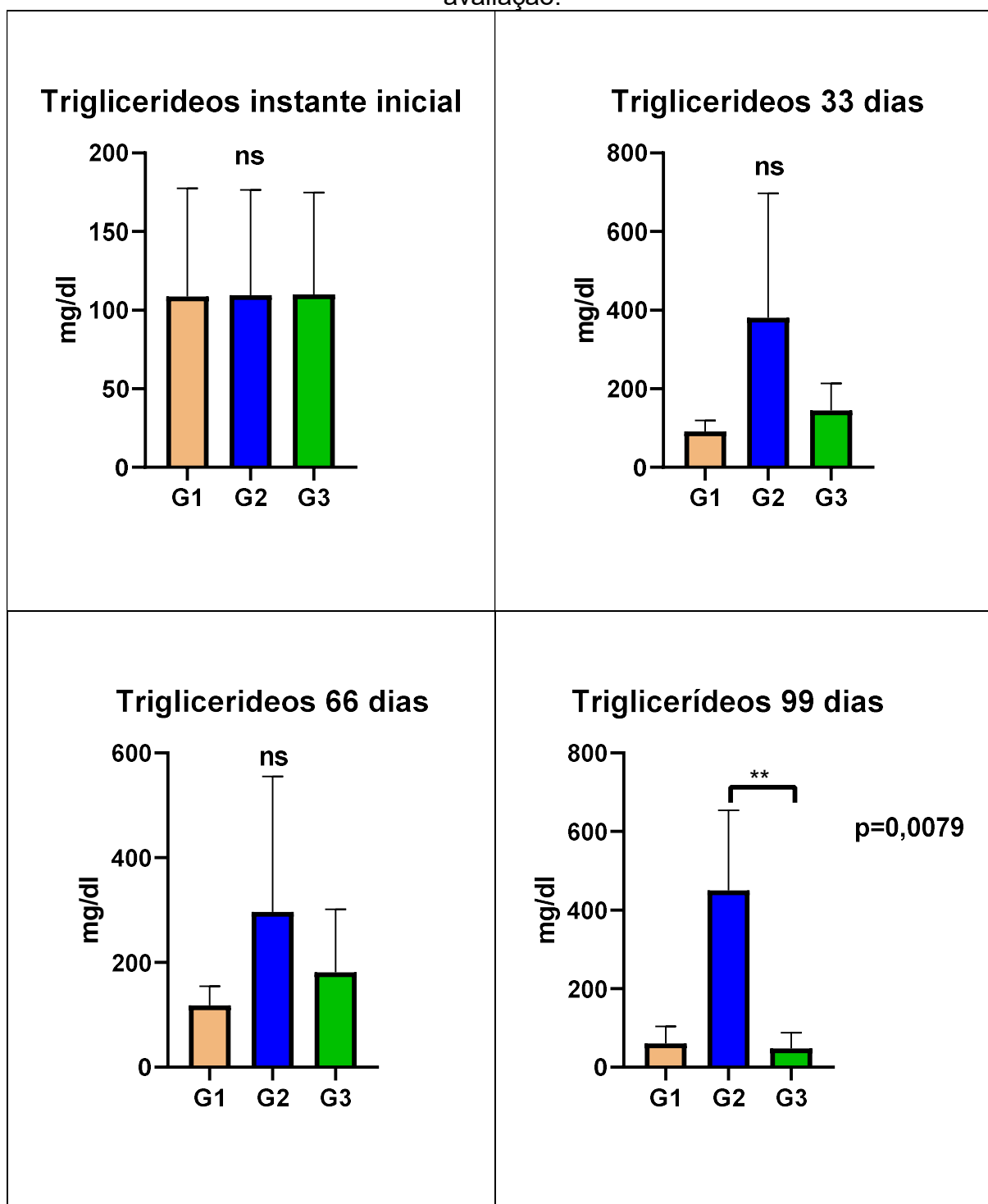
Nos grupos G2 e G3 houve aumento dos níveis de triglicerídeos nos dias 33, 66 e 99, sendo este aumento maior no grupo G2 do que no grupo G3. Quando comparado os valores no grupo G2 e G3 há significância estatística entre eles no dia 99, conforme pode ser visto na figura 14.

Tabela 4: Média, desvio padrão do TG (Triglicerídeos), conforme o dia e grupo experimental.

Variável	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Triglicerídeos (dia inicial)	108,80	±68,57	109,60	±66,89	110,0	±64,69
Triglicerídeos (dia 33)	91,40	±28,05	380,40	±316,48	145,20	±68,72
Triglicerídeos (dia 66)	118,40	±36,59	296,0	±259,10	181,20	±120,53
Triglicerídeos (dia 99)	60,60	±43,90	450,00	±203,82	47,40	±41,10

Fonte: Autor, 2024.

Figura 14 - Média do Triglicerídeos dos três grupos ao longo dos 4 tempos de avaliação.



Conforme demonstrado na figura acima, houve diferença significativa no dia 99 comparando o grupo G3 e o grupo G2 $p=0,0079$. Não há diferença com nível de significância em nenhum outro dia.

5.3 LDL

O LDL dos coelhos do grupo G1 manteve-se com valores baixos e similares ao longo de todos os tempos do estudo, tabela 5.

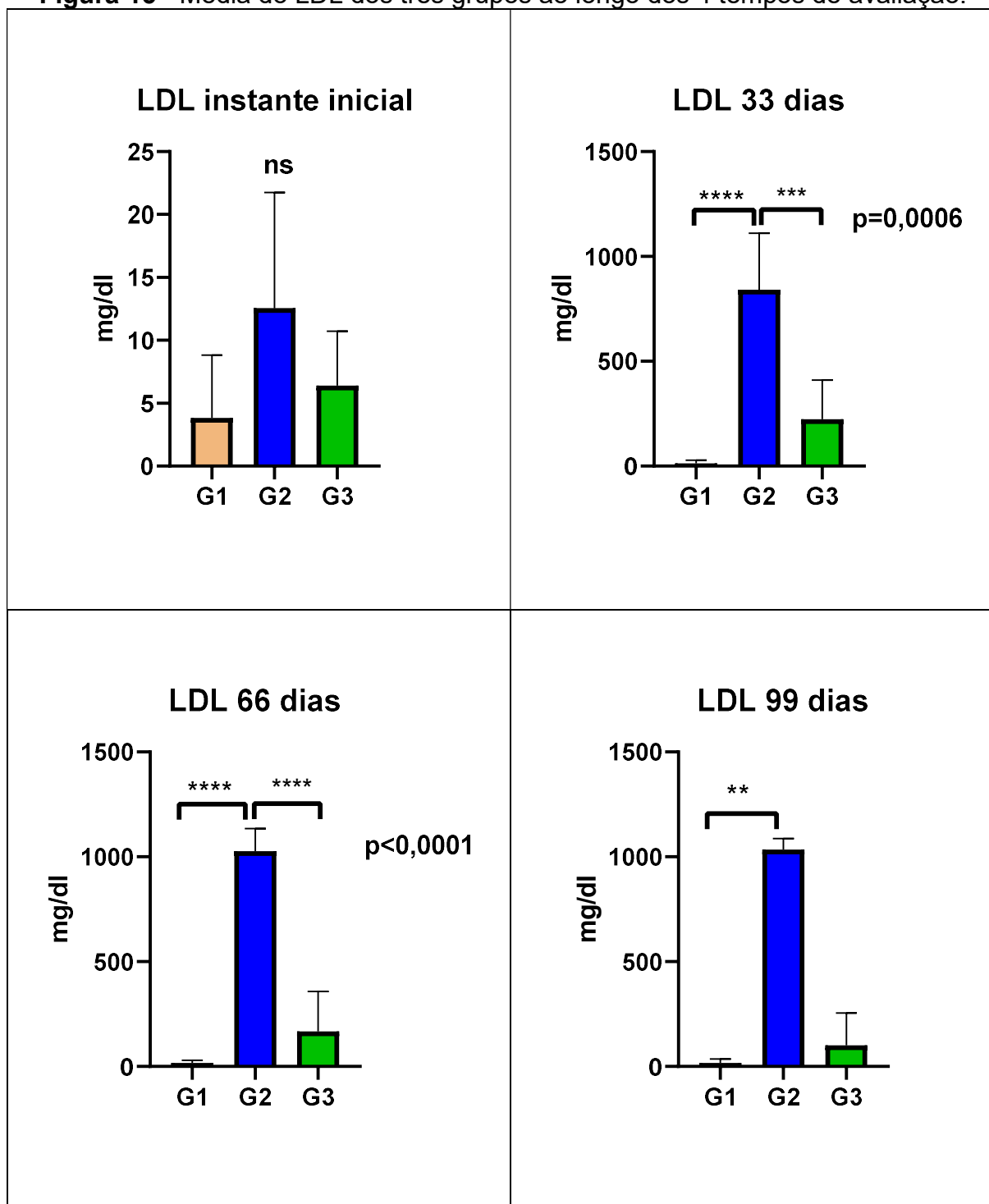
Nos grupos G2 e G3 houve aumento dos níveis de LDL nos dias 33, 66 e 99, sendo este aumento mais evidente no grupo G2 do que no grupo G3. Quando comparado os valores no grupo G2 e G3 há significância estatística entre eles nos dias 33 e 66, conforme pode visto na figura 15.

Tabela 5: Média, desvio padrão do LDL, conforme o dia e grupo experimental.

Variável	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
LDL (dia inicial)	3,84	±4,97	12,56	±9,18	6,40	±4,32
LDL (dia 33)	13,26	±14,69	841,74	±268,61	224,88	±185,55
LDL (dia 66)	17,34	±12,45	1026,6	±107,40	167,80	±190,18
LDL (dia 99)	16,58	±19,47	1034,80	±51,67	101,02	±154,59

Fonte: Autor, 2024.

Figura 15- Média do LDL dos três grupos ao longo dos 4 tempos de avaliação.



Conforme demonstrado na figura acima, houve diferença significativa no dia 33 e 66 comparando o grupo G3 e o grupo G2 $p=0,0006$. Há também diferença significativa nos valores do grupo G1 e G2 com 33, 66 e 99 dias. Não diferença entre os valores de G1 e G3 em nenhum dos dias.

5.4 HDL

O HDL dos coelhos do grupo G1 manteve-se com valores baixos e muito próximos ao longo de todos os tempos do estudo, e podem ser vistos na tabela 6.

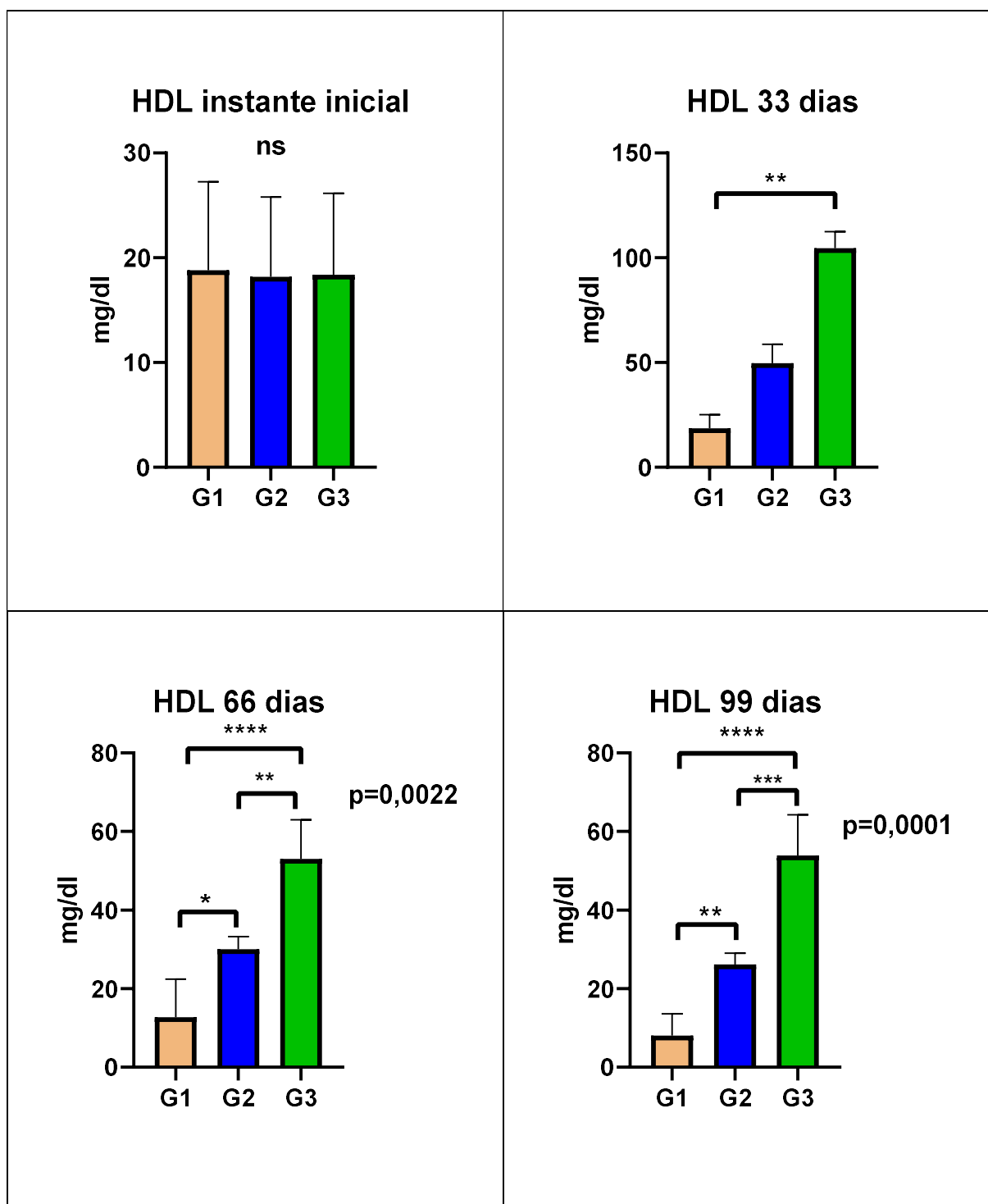
Nos grupos G2 e G3 houve aumento dos níveis de HDL nos dias 33, 66 e 99, sendo este aumento mais evidente no grupo G3 do que no grupo G2. Quando comparado os valores no grupo G2 e G3 há significância entre eles nos dias 66 e 99, conforme pode visto na figura 16.

Tabela 6: Média, desvio padrão do HDL, conforme o dia e grupo experimental.

Variável	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
HDL (dia inicial)	18,8	±8,46	18,2	±7,59	18,4	±7,73
HDL (dia 33)	18,6	±6,48	49,6	±9,06	104,5	±7,86
HDL (dia 66)	12,78	±9,68	30,06	±3,15	53,0	±9,93
HDL (dia 99)	8,10	±5,55	26,16	±2,86	53,92	±10,32

Fonte: Autor, 2024.

Figura 16 - Média do HDL dos três grupos ao longo dos 4 tempos de avaliação.

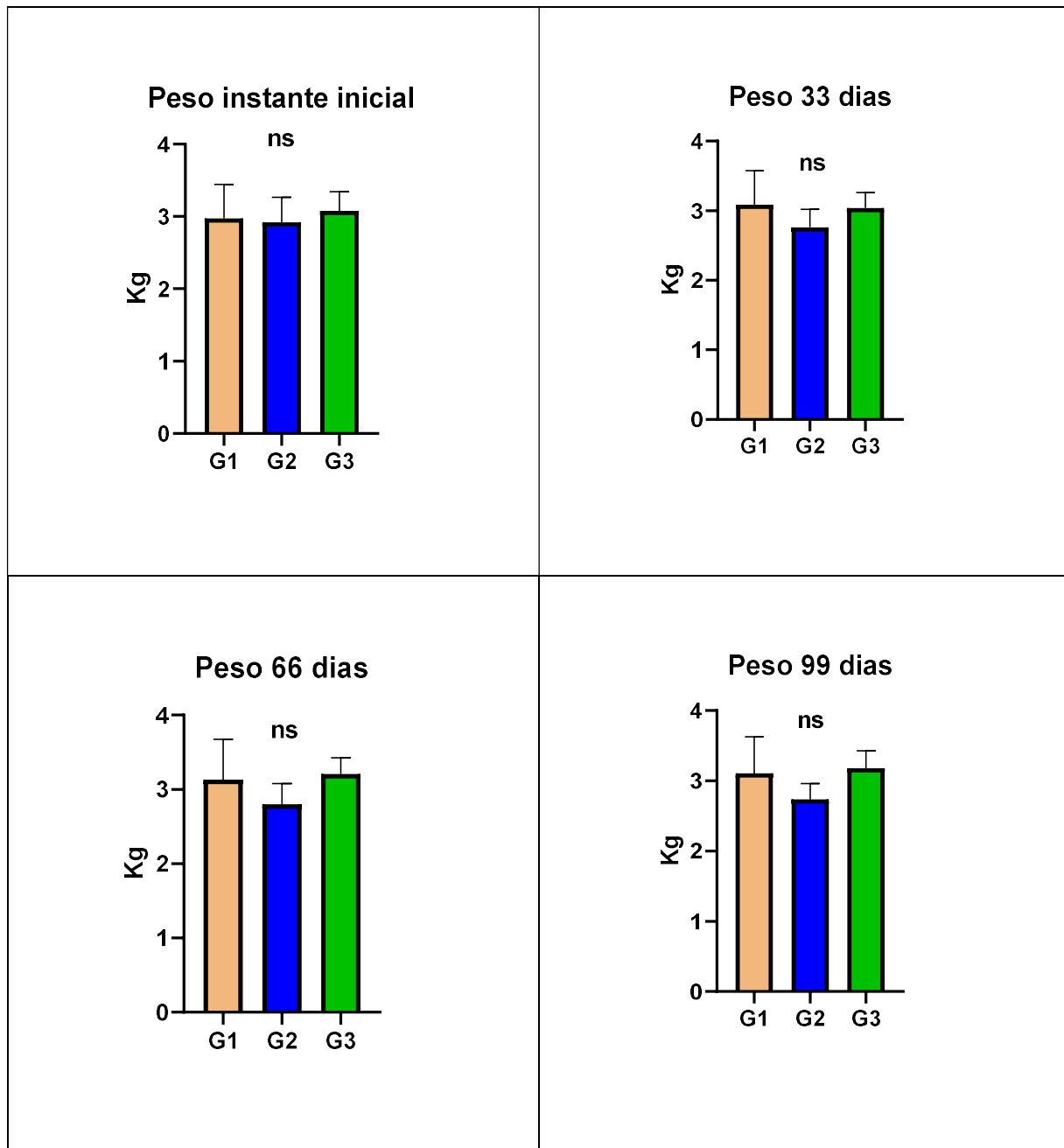


Conforme demonstrado na figura acima, houve diferença significativa no tempo 66 e 99 comparando o grupo G3 e o grupo G2 $p=0,0022$ e $p=0,0001$, respectivamente. Foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos G1 e G2 nos dias 66 e 99. Há também diferença significativa nos valores entre o grupo G1 e G3 em todos os dias, exceto no instante inicial.

5.5 Peso

O peso dos coelhos do grupo G1 manteve-se com valores próximos ao longo de todos os dias, não apresentando nível de significância em nenhum dias, para nenhuma comparação, conforme pode ser visto na figura 17.

Figura 17 - Média do peso dos três grupos ao longo dos 4 tempos de avaliação.



Conforme demonstrado no gráfico acima, não houve diferença significativa no peso dos animais durante todo o experimento.

5.6 A espessura da camada subendotelial do arco aórtico

Os valores das médias da camada subendotelial dos grupos podem ser vistos na tabela 7. O grupo G1 não apresentou espessamento, sendo a média deste grupo baixa. O grupo G2 e G3 apresentaram aumento na espessura, sendo no G2 muito maior que no G3, sendo neste aumento estatisticamente significativo, quando comparamos esses dois grupos, conforme visto na figura 18. O espessamento da camada subendotelial mais evidente no arco aórtico do grupo G2 pode ser visto também na figura 18.

Tabela 7: Média, desvio padrão da espessura da camada subendotelial em micrometro.

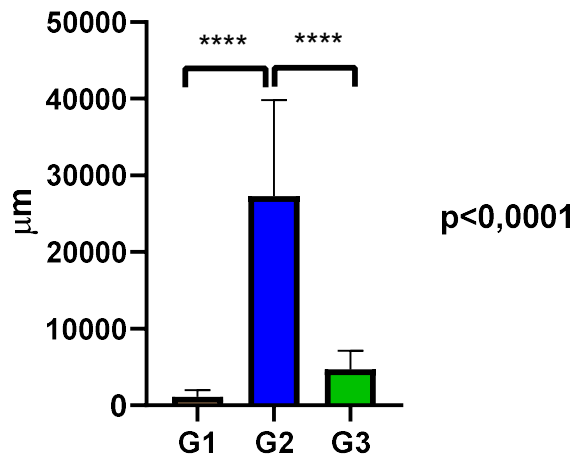
Variável	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Espessura da camada subendotelial	1100	±875,6	27300	±12517	4700	±2451,8

Fonte: Autor, 2024.

Os valores das médias da camada subendotelial do grupo G2 e G3 foram colocados em uma regra de 3 simples para obtenção de um valor em percentual para evidenciar o quanto a placa do grupo G3 é menos espessa em relação ao G2, esse valor correspondeu a 19%.

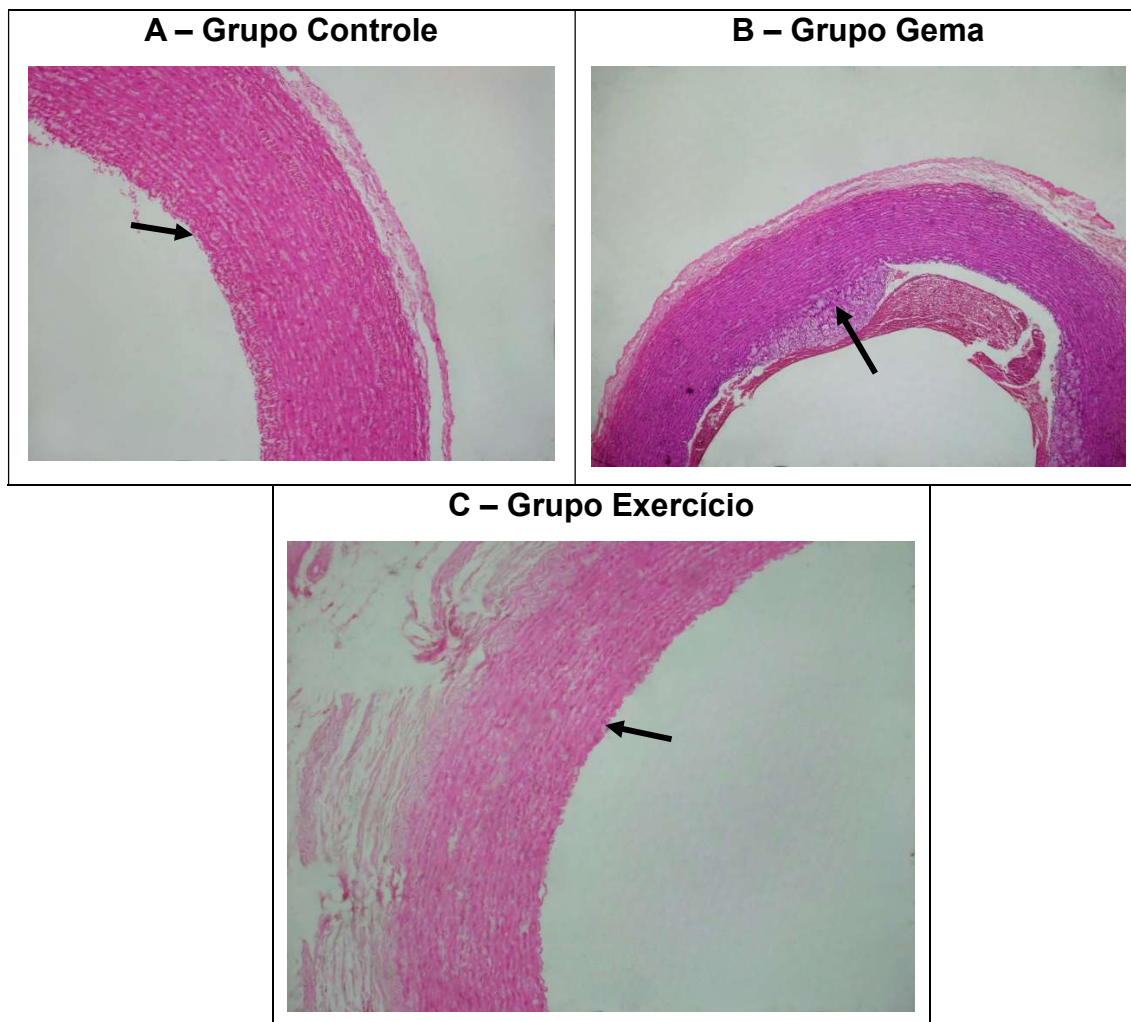
Figura 18 - Espessura da camada subendotelial do arco aórtico.

Espessura da camada subendotelial



Conforme demonstrado na figura acima, houve diferença significativa na espessura da camada subendotelial comparando os grupos G3 e G2, $p<0,0001$. Há diferença também entre o grupo G1 e G2. Não há diferença significativa entre o grupo G1 e G3.

Figura 19 – Corte transversal do arco da aorta, corado com HE, mostrando a camada subendotelial de coelhos pertencentes a cada grupo: Controle, Gema e Exercício (objetiva de 10X). As setas pretas indicam a camada subendotelial, estando ela bem mais espessa no grupo gema.



Fonte: Autor, 2024.

5.7 A espessura da túnica média

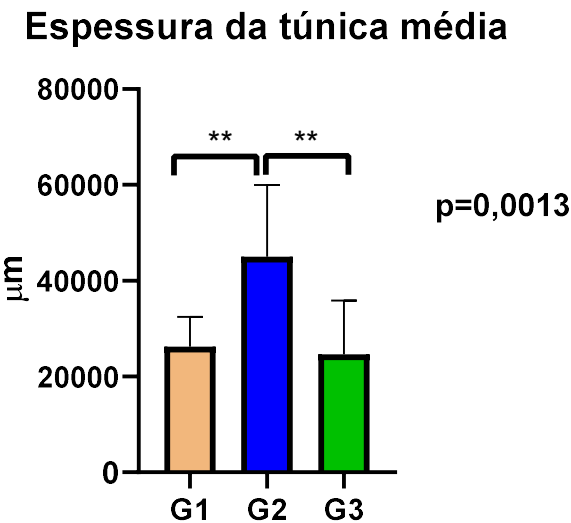
Os valores precisos das médias dos grupos relacionadas a túnica podem ser vistos na tabela 8. A túnica média do grupo exercício apresentou sua espessura bem próximo dos valores do grupo controle. Quando comparado essa espessura no grupo gema com o exercício observou-se que no grupo gema houve um aumento estatisticamente significativo, conforme visto na figura 20 e também na figura 22.

Tabela 8: Média, desvio padrão da espessura da túnica média.

Variável	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Espessura da túnica média	26200	±6250,3	45000	±14996	24600	±11266

Fonte: Autor, 2024.

Figura 20 - Espessura da túnica média do arco aórtico.



Conforme demonstrado na figura acima, houve diferença significativa na espessura da túnica média comparando os grupos G3 e G2, $p=0,0013$. Há também diferença significativa entre G1 e G2.

5.8 O diâmetro da luz do vaso

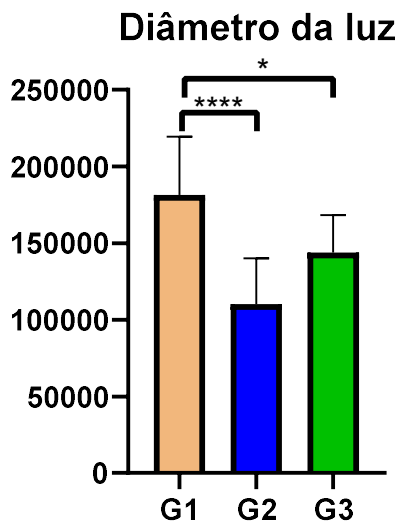
Os valores precisos das médias dos grupos relacionadas ao diâmetro da luz do arco aórtico podem ser vistos na tabela 9. O diâmetro da luz do vaso foi menor no grupo G2 em relação grupo G3. Quando comparado o G2 com o G3 constata-se que no grupo G2 foi menor, não havendo nível de significância, como visto na figura 21. Os cortes histológicos que evidenciam o achado podem ser vistos na figura 22.

Tabela 9: Média, desvio padrão do diâmetro da luz do arco aórtico.

Variável	G1		G2		G3	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
Diâmetro da luz do arco aórtico	181400	±37901	110200	±29873	143800	±24339

Fonte: Autor, 2024.

Figura 21 - Diâmetro da luz interna do arco aórtico



Conforme demonstrado na figura acima, não houve diferença significativa no diâmetro da luz comparando os grupos G3 e G2. Observa-se que há diferença significativa entre o grupo G1 e G2 e entre o grupo G1 e G3.

Figura 22 – Corte transversal do arco da aorta, corado com HE, mostrando a luz interna do arco aórtico: A e B - grupo Gema (objetiva de 4X) e C e D - grupo Exercício (objetiva de 4X). As setas pretas estão dispostas na luz interna do vaso, diminuída na imagem A e B e aumentada na imagem C e D. As setas vermelhas indicam a espessura da camada média, aumentada em B.

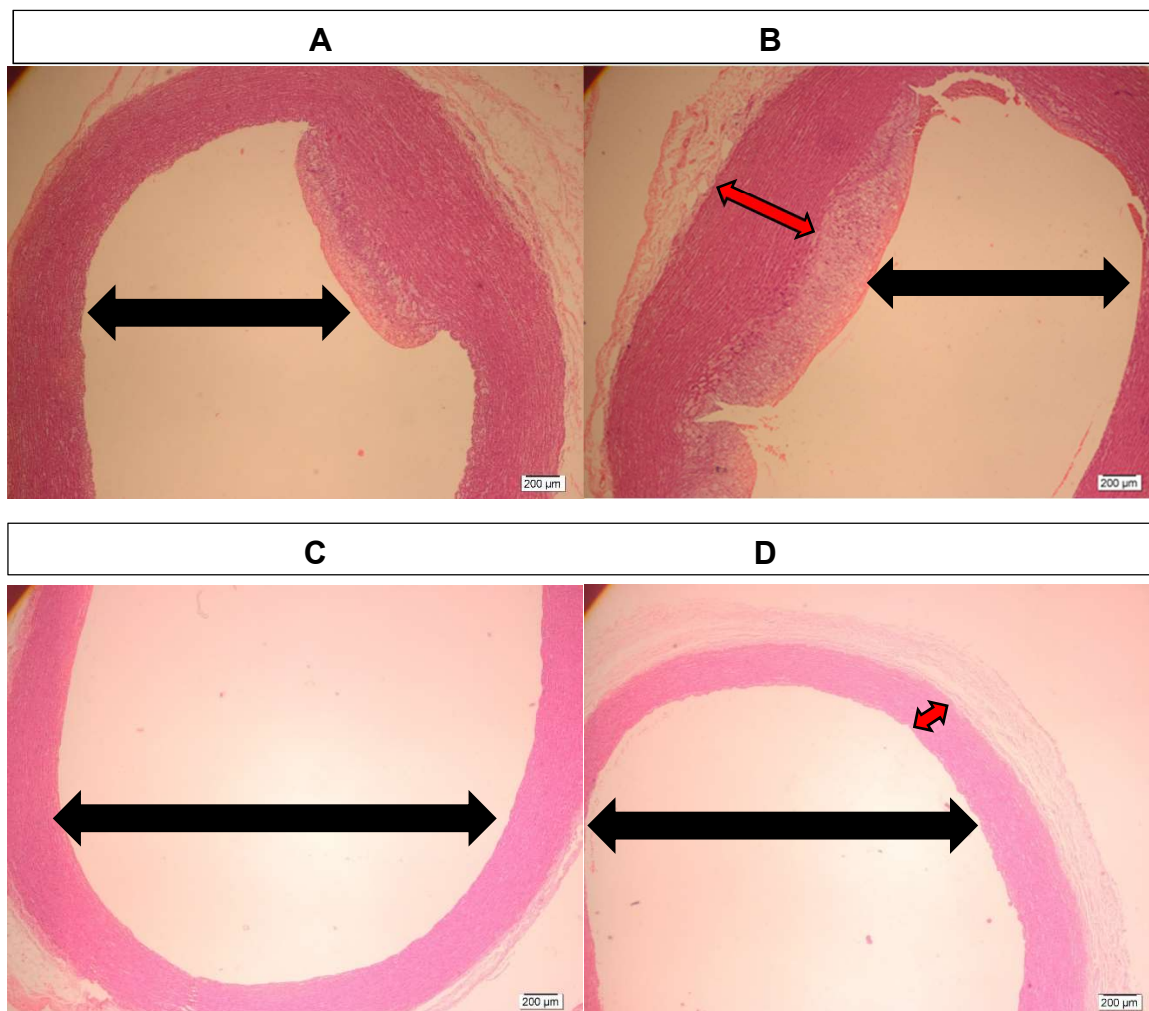
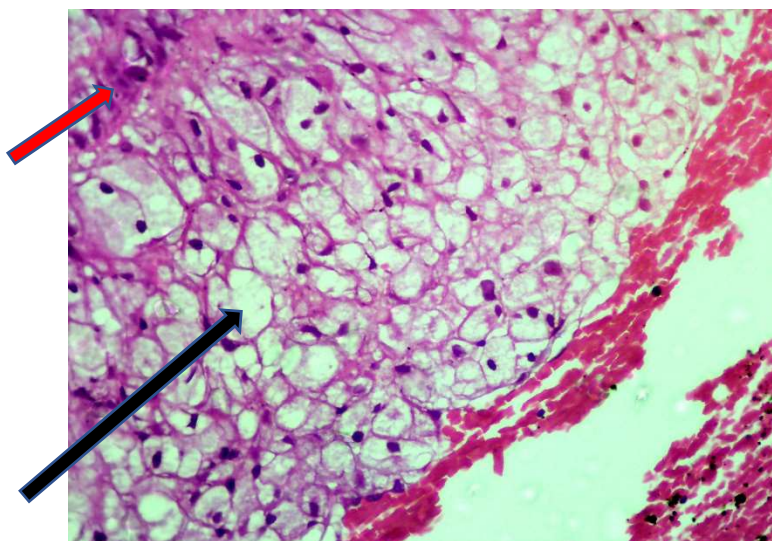


Figura 23 – Parede da camada subendotelial de um coelho do grupo G2 (objetiva 40X), mostrando a presença de macrófagos (seta vermelha) e células espumosas (seta preta).



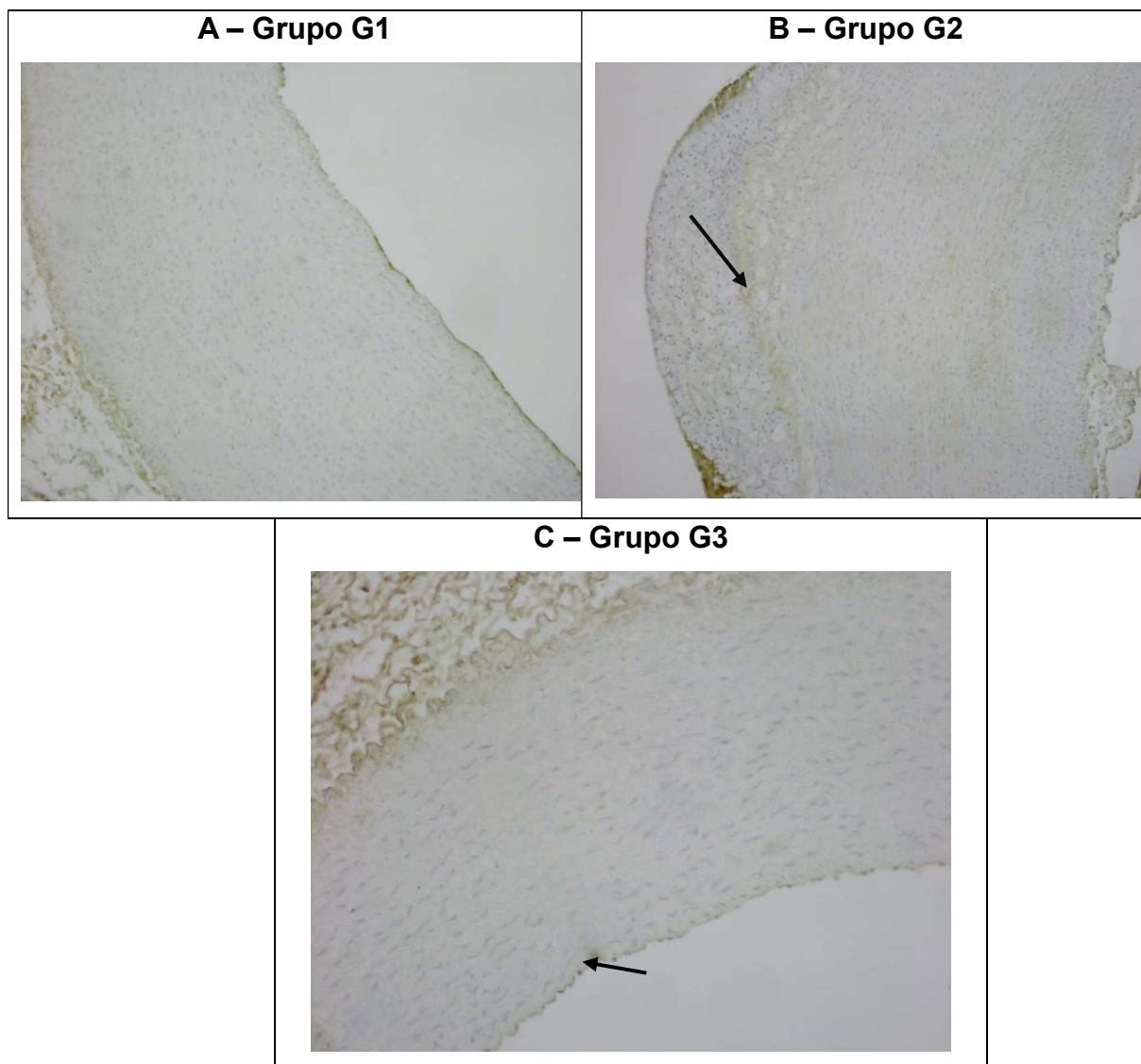
Fonte: Autor, 2024.

5.9 A expressão do marcador inflamatório CD68

O marcador molecular CD68 é uma glicoproteína transmembrana expressa no compartimento endossomal dos macrófagos e tradicionalmente destacada como um valioso marcador imunohistoquímico em tecidos inflamados (CHISTIAKOV et al., 2017). Assim, a expressão do CD68 infere a infiltração de macrófagos no tecido servindo como marcador inflamatório na parede (FROSEN et al., 2004).

A expressão de amostras CD68 positivas na camada subendotelial foi maior no grupo G2, em relação ao grupo G3, como pode ser vista na figura 24B e 24C.

Figura 24 – Expressão do marcador CD68 no arco da aorta dos coelhos dos grupos. Corte transversal. Objetiva de 10X. A seta preta indica pontos da camada subendotelial com a expressão positiva do marcador CD68, sendo esta expressão de maior intensidade (+++) no grupo G2, em relação ao grupo G3 (+).



Fonte: Autor, 2024.

6 DISCUSSÃO

Segundo Ross (1992), Boyle et al. (1997) e Bhattacharrya e Libby (1998) quando, conceituaram aterosclerose, descreveram o estreitamento luminal, a deposição de gordura e formação de placas. Na presente pesquisa, observamos que nosso modelo experimental foi capaz de formar as fases iniciais da doença conforme descrita por estes autores.

Roth et al. (2017), Mozaffarian (2017) e Roger et al. (2012) fazem referência ao elevado número de mortes ocasionados pela aterosclerose em todo o mundo. Muito embora estes autores mencionam óbitos, não era objeto desta atual pesquisa chegar a fase de óbitos dos animais, por essa razão interrompemos a introdução de gema no 99º dia, haja visto que em trabalhos anteriores do grupo de pesquisa de nosso orientador os animais chegaram a ter casos de AVC e óbitos.

Quando WHO (2014), Mathers e Loncar, (2006) relataram que as DCV acometem países de rendas diferentes. Pelo aumento desproporcional nos países em desenvolvimento pode-se associar que alguns fatores como o aumento da expectativa de vida, o controle de algumas doenças infecciosas, a urbanização e os hábitos de vida, estejam relacionados. No presente trabalho pudemos verificar o quanto os hábitos de vida, sobretudo dieta hiperlipídica e exercício interferem na aterosclerose.

Os resultados apresentados por Song et al. (2020) indicam a importância de pesquisas sobre doenças ateroscleróticas e implementação de medidas preventivas. O estudo que desenvolvemos tem justamente esta finalidade, de trazer formas simples de intervenção, de fácil execução e de baixo custo, cujos efeitos consigam ser facilmente aferidos, para assim ajudar na prevenção do desenvolvimento da doença prevendo eventos futuros.

Dos fatores de risco listados por Rafieian-Kopaei *et al.* (2014), conseguimos avaliar alguns como o lipidograma, o processo inflamatório nos vasos sanguíneos, o peso corporal, a dieta, e o nível de atividade física. Os animais de nossa pesquisa não foram expostos ao cigarro nem ao álcool. Ao contrário do que foi retratado por Locatelli *et al.* (2009) e Sousa e Ribeiro (2019), não pudemos constatar a combinação dos fatores genéticos com os adquiridos na determinação da ocorrência da aterosclerose, pois não fizemos estudo genético. Acreditamos que seria de extrema necessidade que novas pesquisas avaliem os aspectos que não foram por nós

pesquisados, como a questão genética, os níveis de pressão arterial, níveis de PCR e estresse.

Em nosso experimento constatamos que quando os animais foram submetidos a dieta hiperlipídica houve alteração da estrutura endotelial, implicando na sua função, corroborando com Fernandes e Laurindo, (2010) que afirmam que a disfunção endotelial sofre influência dos fatores de risco cardiovascular.

Conforme Melo *et al.* (2007), Storch *et al.* (2017) e Gowdak (2020) as alterações na função endotelial, independente da causa, são as responsáveis pelos mecanismos ateroscleróticos. Foi justamente isso que observamos ao conseguir por meio de nosso modelo experimental provocar aterosclerose.

Pagan, Gomes, Okoshi (2018), Storch *et al.* (2017) e Carvalho *et al.* (2001) ao falarem sobre o endotélio, trazem o seu aspecto conceitual, sua constituição e sua funcionalidade. Esta funcionalidade de acordo, com Persson (2015), Pagan *et al.* (2018) e Kiseleva *et al.* (2018) está intimamente atrelada a homeostasia. Na presente pesquisa pôde-se perceber esse papel importante do endotélio, observando o seu comportamento quando na execução de um simples exercício, mesmo tendo em vista a ingestão rica em lipídios.

Como só utilizamos coelhos adultos, também não podemos afirmar o que foi dito por Cimadon, Geremia, Pellanda (2010), quando atestam que a doença pode ter início na infância com progressão na adolescência e na vida adulta. Todavia, concordamos com estes autores quando eles afirmam que a presença e a gravidade das lesões ateroscleróticas correlacionam-se positiva e significativamente com os fatores de risco, embora tenhamos em nosso trabalho apenas a dieta rica em gordura, acreditamos que estudos que combinem vários fatores de risco consigam obter lesões mais severas.

De acordo Melo *et al.* (2007) no local do acometimento ao endotélio, células inflamatórias invasivas produzem vários fatores pró-inflamatórios. Verificamos a presença de macrófagos, sobretudo no grupo G2 (ver figura 23)

Faludi *et al.* (2017) afirmam que a disfunção endotelial eleva a permeabilidade do endotélio às lipoproteínas plasmáticas, cooperando para a retenção destas no espaço subendotelial. Isto também foi evidenciado na presente pesquisa, por meio do espessamento da camada subendotelial dos dois grupos de animais submetidos a dieta hiperlipídica.

Gottlieb, Bonardi, Moriguchi, (2005) Libby (2002), Lusis (2000), Gerber e Zielinsky (1997) Ross (1999) e Ross (1990) relatam que na lesão do endotélio ocorre acúmulo LDL e LDL oxidadas (alteradas) na camada subendotelial do vaso. Isto desencadeia uma resposta inflamatória, que acaba resultando na diferenciação em macrófagos. Estes, acabam se tornando células espumosas. Nossos achados corroboram com a afirmação desses autores, tendo em vista a intensa presença de células espumosas observadas no grupo G2, conforme visto na figura 23.

Lusis (2000) relatou que as placas de ateroma crescem em direção à adventícia, contudo, depois altera seu padrão indo em direção ao lúmen. Em nossos achados, sobretudo no grupo G2, vimos a presença da placa apenas na direção da luz (figuras 22A e 22B). Tal fato, segundo Castro e Rocha (2022) ocasiona estreitamento da luz arterial resultando na diminuição do fluxo sanguíneo e de oxigênio para os tecidos irrigados.

Para Gottlieb *et al.* (2005) embora qualquer artéria possa ser afetada, os principais alvos da doença são a aorta e as artérias coronárias e cerebrais. Essa afirmação aliada ao fato de outros experimentos desenvolvidos pelo grupo de estudo de nosso orientador terem mostrado que no modelo animal estudado o desenvolvimento da doença é mais evidente na aorta, optou-se por analisar fragmentos do arco desse vaso, por nele ocorrer um fluxo turbulento, levando a ocorrência de estresse de cisalhamento em virtude da origem dos ramos do arco aórtico, conforme visto na figura 3A.

Conseguimos em nosso trabalho evidenciar fortemente nas placas um dos dois tipos de fase descritas nos estudos de FUSTER (1994) e BADIMON *et al.* (1993), que sugerem duas fases interdependentes na evolução da doença, encontramos apenas a fase aterosclerótica, cuja evolução geralmente não traz consigo manifestações clínicas dramáticas, haja visto que até a eutanásia não aconteceu nenhum indício danoso de isquemia.

Para fins de diagnóstico da aterosclerose, Gerber e Zielinsky (1997) sugerem a avaliação e monitorização por meio de exames laboratoriais de rotina, os quais são importantes recursos para prevenção de futuras complicações. No presente trabalho fizemos 4 avaliações dessa natureza, com intervalos de 33 dias entre elas, sendo a primeira no instante inicial e a última com 99 dias, a fim de acompanhar a evolução

de parâmetros associados com a doença e compararmos a diferença nos em relação ao tempo.

Ghorbanzadeh *et al.* (2017) sugerem a observação de algumas alterações da parede arterial. Uma dessas alterações é a diminuição da vasodilatação endotélio-dependente. Em nosso estudo não realizamos nenhuma avaliação que verificasse tal evento, bem como também não avaliamos o que foi sugerido por Naderi *et al.* (2019) e Gomes *et al.* (2016), que sugerem a avaliação do espessamento do que eles denominam de camada média-íntima, no estágio primário da aterosclerose. Estes tipos de avaliação não foram realizados por não serem comumente utilizados em diagnósticos, justamente por serem muito invasivas, muito caras e difíceis de serem padronizadas.

O tratamento da aterosclerose de acordo com Cruz e Andrade (2022) é feito com uso de medicamentos, realização de cirurgia e mudança no estilo de vida. Embora, segundo Sposito *et al.* (2007) várias classes medicamentosas possam dar resultados, nosso trabalho buscou verificar a eficácia não de uma medida farmacológica, mas sim da modificação no estilo de vida, através da execução do exercício, mesmo com uma dieta rica em lípideos.

A modificação do estilo de vida inibe ou retarda o surgimento da aterosclerose, fazendo com que não seja necessário medidas mais invasivas, como é o caso do tratamento cirúrgico que conforme Santo e Belczak (2015) é indicado somente nos casos avançados e pode ser feito através da cirurgia aberta ou pela técnica endovascular.

Embora a literatura apresente que modificar o estilo de vida seja a modificação dos fatores de risco, Bathouni, (1997) e Sumida *et al.* (2018) afirmam que essa mudança deve acontecer juntamente com o aumento dos níveis de exercício físico. Tal fato leva-nos a crer que o exercício é o mais importante componente desta modificação, sendo dessa forma escolhido para ser utilizado em nosso trabalho.

Com relação aos animais, utilizamos coelhos albinos nosso experimento por serem segundo FINKING e HANKE, (1997), IHARA *et al.* (1998), DORNAS *et al.* (2009) e SINGH *et al.* (2009), dentre os animais já estudados, o único que tem a tendência de apresentar hipercolesterolemia em poucos dias com a administração de uma dieta rica em colesterol e por apresentar lesões semelhantes, em estrutura e composição, as que são encontradas em humanos.

Assim, o coelho é um animal que pode ser utilizado a baixo custo, é de fácil manipulação e já há um modelo experimental para indução de aterosclerose bem desenhado. Se pode neste animal coletar uma quantidade de sangue para exames laboratoriais em quatro tempos diferentes. Também já é utilizado em outros trabalhos e artigos publicados com desfecho semelhante, o que facilita a análise dos resultados encontrados e a comparação com outros autores.

Um grupo de coelhos de nosso experimento foi submetido a realização de exercício físico, que é segundo Moraes *et al.* (2007) uma atividade física planejada estruturada e repetitiva. Fountoulakis (2003) já relatou os vários efeitos benéficos do exercício. E Myers *et al.* (2002) e Fagard (2006) chamam atenção para os resultados quando comparam pessoas que praticam com as que não o praticam.

A importância terapêutica do exercício não é algo novo, pois há relatos datados de muitos anos antes de Cristo, todavia COELHO e BURINI (2009) afirmam que foi somente a partir do século XX, que a relação entre exercício e doenças cardiovasculares se tornou fortalecida. Sendo o estudo de MORRIS *et al.* (1953) o pioneiro deste tempo, ao comparar a prevalência de Doença Arterial Coronariana entre carteiros e trabalhadores de escritório do serviço postal de Londres.

Mesmo entendendo que pesquisas com humanos ou animais diferentes não são necessariamente comparáveis, haja visto diferenças entre espécies, metabolismo e reação vascular, entendemos que os resultados são compatíveis com o descrito na literatura científica em humanos e em outros roedores.

No estudo Leite *et al.* (2013) após dez semanas de treinamento os animais dos diferentes grupos experimentais não apresentaram diferenças nos pesos corporais finais. Resultado similar ao de Magalhães *et al.* (2021) cujos animais foram divididos nos grupos Dieta Padrão e Dieta Hiperlipídica, sendo cada grupo formado por subgrupos, sedentário e treinados, com o mesmo protocolo aeróbico por treze semanas. O resultado destes autores foi semelhante ao encontrado no presente estudo, no qual também não foi constatada alteração significativa no peso corporal dos animais em nenhum dos tempos de aferição.

No nosso estudo o exercício melhorou os níveis de perfil lipídico, já Leite *et al.* (2013), estudando ratos, não detectaram alterações no perfil lipídico dos animais submetidos ao exercício aeróbico contínuo, supomos que a forma de exercício usada,

o tempo total do estudo de apenas 37 dias e suplementação com a com a maltodextrina tenham sido responsáveis pelo resultado.

Obtivemos resultados diferentes de Zanella *et al.* (2011), que ao comparar jogadores de futebol profissional com um grupo de homens sedentários, observaram que os níveis de colesterol total, triglicérideos, HDL e LDL não diferiram entre os grupos, já no presente estudo constatou-se diferenças significantes entre o grupo G3 e o grupo G2, em todas estas variáveis, cremos que a falta de controle na dieta e no estabelecimento da frequência e intensidade do exercício sejam os responsáveis por esse resultado.

Meissner *et al.* (2010) realizaram um estudo com ratos que se exercitaram durante duas semanas, e observaram que o treinamento aeróbio não ocasionou alterações nas concentrações de triglicerídeos, no entanto houve uma redução significativa apenas nos níveis plasmáticos de colesterol total dos ratos exercitados quando comparados aos sedentários.

No atual estudo foi evidenciado aumento nos valores do colesterol total, exceto no grupo controle, sendo este aumento mais acentuado no grupo gema do que no exercício. Resultado semelhante ao encontrado por Magalhães *et al.* (2021), que fez seu estudo com ratos, no qual o grupo sedentário submetido a uma dieta hiperlipídica teve um aumento do colesterol total em relação ao grupo que apesar da mesma dieta fazia exercício aeróbico. O aumento dos valores de colesterol total pode ser justificado por Townsend *et al.* (2020), que evidenciaram aumento na lipogênese de colesterol total nos animais sedentários em relação aos treinados, pois a dieta rica em lipídios desregula a expressão do Fator de Transcrição 1 de Ligação ao Elemento Regulador de Esterol C (SREBP1c). De algum modo o exercício parece influenciar esta desregulação.

Em uma revisão feita por Wang e Xu (2017), apresenta diversos resultados de estudos que observaram decréscimos dos níveis de triglicérideos com a execução de exercícios aeróbico, todavia também trazem alguns outros que não mostram redução dos valores. Um achado interessante é que quando os níveis basais de TG estavam elevados, houve uma redução significativa, indicando o nível basal de TG pode ser o fator chave que influencia o efeito do exercício no TG.

Fagherazzi, Dias e Bortolon (2008) observaram redução com significância estatística no CT e no LDL- C somente no grupo que praticou exercício. Em relação

aos TG, não se obteve redução significativa, comparando-se os valores medianos anteriores e posteriores ao programa. No presente estudo observou-se redução por meio do exercício não somente CT e LDL, mas também nos níveis de TG.

Essa redução encontrada no presente trabalho nos valores do colesterol total, triglicérides e LDL não foi encontrada por Meissner et al. (2010), no entanto corrobora com os resultados encontrados por GUO *et al.* (2011), que fez seu estudo com um grupo de trabalhadores, submetendo-os a três meses de um programa de exercício aeróbio, obtendo diminuições nos níveis de triglicérides, colesterol total, LDL colesterol e aumento significativo nas concentrações de HDL colesterol.

O valor desproporcional do desvio padrão visto no gráfico de algumas variáveis, como o TG observados no grupo G3, tem sua causa em um dos animais em relação aos demais do mesmo grupo, supomos que seja alguma característica individual de seu metabolismo possivelmente relacionada a fatores genéticos, pois embora os animais pertencentes ao nosso estudo tenham vindo do mesmo fornecedor, eles não são obrigatoriamente da mesma cepa.

A apresentação dessa característica somente se deu com o início do protocolo de administração da dieta hiperlipídica, tendo em vista que de acordo com Santos (2018) a ingestão de uma dieta hiperlipídica, principalmente utilizando-se o ovo como fonte, pode alterar o perfil lipídico do indivíduo, e fatores genéticos podem aumentar ainda mais os níveis séricos de colesterol total, LDL e triglicérides a partir dessa maior ingestão de colesterol. Segundo Ludke e López *et al.* (1999), problemas no metabolismo do colesterol no organismo podem acarretar aumento na sua concentração no sangue, já sendo comprovado que a ingestão de uma dieta hiperlipídica é um fator de risco para aqueles indivíduos que apresentam problemas genéticos de regulação do seu metabolismo.

Accioly *et al.* (2016) observaram decréscimo nos níveis de colesterol total nos grupos treinados, mas esses benefícios não foram evidenciados nos níveis de HDL, cuja elevação aconteceu apenas no grupo sedentário alimentado com ração. Os animais hipercolesterolêmicos, independente do uso de estatinas, submetidos ao exercício aeróbico, apresentaram baixa dos níveis de HDL. Tal fato se contrapõe aos resultados do presente estudo, onde foi constatado o aumento dessa lipoproteína. Nossos resultados corroboram com os de Loprinzi, Smit e Mahoney (2014) feito com

humanos, que também relataram aumento dessa lipoproteína por meio do treinamento físico.

Os animais do atual estudo, tanto do grupo Gema como do grupo Exercício, apresentaram um aumento dos níveis de HDL em todos os tempos após o início do protocolo experimental, sendo no entanto, maiores valores no grupo Exercício em relação ao Gema, com esta diferença sendo significativa no tempo 66 e 99.

O aumento do HDL no grupo exercício pode ser explicado por Pitanga *et al.* (2021) ao descrever que durante o exercício há aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), acelerando o catabolismo dos triglicérides e provocando a transferência de colesterol, fosfolipídios e proteínas para as partículas de HDL-C, aumentando assim a sua concentração. Esse aumento HDL é importante, pois de acordo com Fraga *et al.* (2017) a elevação de 1% no HDL-C associa-se à redução de 3% nas taxas de mortalidade cardiovascular.

Mohammadi *et al.* (2006) encontraram em 8 semanas de exercício com coelhos, efeitos positivos sobre aterosclerose, afirmando ser o exercício um método apropriado para prevenção dessa doença por meio de alterações positivas no perfil de colesterol sérico, especialmente aumentando do nível sérico de HDL. Nossos resultados mostram-se semelhantes a estes, pois vimos melhoras no perfil lipídico de nossos animais que foram submetidos ao exercício.

O fato do grupo Gema apresentar também aumento nos valores de HDL, mesmo sendo este aumento inferior ao do grupo Exercício, pode ser justificado pelos resultados de McNamara (2000) que ao adicionar uma determinada quantidade de colesterol por dia na dieta de indivíduos aumentou os níveis não somente do LDL mas também de HDL, e ainda pelo estudo de DiMarco *et al.* (2017) que mostrou que a ingestão diária de ovos de galinha aumentou a funcionalidade do HDL. Assim podemos perceber que a dieta é também um influenciador dos níveis de HDL.

Conforme Muscella, Stefão e Marsigliante (2020) o exercício aeróbico diminui o risco de doença coronariana, diminuindo parcialmente níveis séricos de TG e colesterol LDL e aumentando os níveis de HDL. Além disso, o exercício também exerce efeito na maturação do HDL e composição e no transporte reverso de colesterol das células periféricas para o fígado para favorecer seu catabolismo e excreção. Este processo previne a aterosclerose, e vários estudos demonstraram que

o exercício físico aumenta o metabolismo lipídico do coração e protege contra doenças cardiovasculares.

Nessa mesma linha, uma revisão sistematica feita Chacon e Fiani (2020) aponta que os níveis aumentados de HDL são participantes do processo de regressão da placa, tendo o transporte reverso de colesterol desempenhado pelo HDL um papel importante no processo, sendo o mecanismo por trás do efeito benéfico do HDL na regressão da placa.

Ainda segundo a revisão de Chacon e Fiani (2020) outro fator que contribui para a regressão da placa é a migração de macrófagos e células espumosas do núcleo necrótico da lesão de volta aos linfonodos. Anteriormente acreditava-se que a apoptose desempenhava o único papel no desaparecimento dos macrófagos do núcleo, sabe-se agora que uma recuperação da motilidade também está envolvida. Foi observado que o mecanismo por trás da motilidade retornada inclui o crescimento dos lamelipódios de macrófagos para o movimento

O primeiro estudo encontrado com exercícios em coelhos, foi feito por KOBERNICK, NIWAYAMA e ZUCHLEWSKI (1957) que utilizou a mesma espécie utilizada em nossa pesquisa, dividindo os animais em dois grupos: um que recebeu colesterol e outro que recebeu colesterol e fez exercício. O recurso usado para a execução do exercício foi um tambor eletrificado que liberava descargas nas patas dos animais para que os mesmos fossem condicionados a correr, girando o tambor. Além disso, era soado uma buzina de bicicleta para aumentar o estímulo. Este protocolo era feito por cinco minutos duas vezes ao dia, por quatro semanas. Esses autores conseguiram verificar que o grupo que não se exercitou apresentou graus de aterosclerose mais severos que o grupo que exercitou, tal qual foi visto em nosso estudo.

O trabalho de OYEN-TIESMA, ATKINSON e HAUT (1998) também utilizou animais da mesma espécie que no nosso estudo. Para execução do protocolo de exercício usaram uma esteira motorizada de uso humano, adaptada com folhas de policarbonato transparente para que um animal pudesse correr nela. As dimensões eram suficientes para desencorajar o coelho a se virar durante a corrida. Um comedouro foi instalado no painel anterior para estimular o coelho a correr. Eles corriam 0,5 km/h por 10 minutos, 5 dias por semana. Na nossa pesquisa também adaptamos uma esteira de uso humano, para tal foi construído um caixote de MDF que

pudesse conter toda a dimensão da parte rolante da esteira. Além disso, o caixote foi compartimentalizado com divisórias para que até 4 animais pudesse realizar o exercício por vez.

O MDF foi escolhido por ser um material de baixo custo, fácil de ser encontrado e manuseado. A possibilidade de fazer até 4 animais por vez otimizava o tempo do pesquisador, tendo em vista que sendo 5 animais do grupo exercício que executavam a atividade aeróbica, cada um deles precisava de 60 minutos para realização do protocolo, assim todo este protocolo era cumprido em até 120 minutos, ao invés de 300 minutos.

De acordo com Myers *et al.* (2002) a melhor forma de avaliar a intensidade do exercício é por meio da medida de aptidão cardiorrespiratória, ou seja, do consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}). Embora isso seja primariamente feito em humanos, vem sendo utilizado também em animais. No trabalho feito por Gaustad, Rolim e Wisløff (2009) eles avaliaram o VO_{2max} , e ainda o ECG e a mensuração do lactato de 6 coelhos, da mesma espécie que por nós utilizados. Estes autores conseguiram o atingir o VO_{2max} numa velocidade de 0,4 m/s em 4 minutos de exercício. A presente pesquisa utilizou uma velocidade 1km/h o que daria pouco mais de 0,27 m/s, sendo então de acordo com este estudo um exercício submáximo, ou seja, de intensidade moderada.

Yang *et al.* (2023) avaliaram os efeitos do exercício crônico e da dieta rica em colesterol na função vascular por diferentes períodos de tempo. Os grupos de treinamento físico correram em uma esteira a 0,88 km/h por até 40 minutos/dia, 5 dias/semana, pelo mesmo período de tempo da alimentação dietética. Eles encontraram que embora a alimentação com dieta rica em colesterol ocasionasse níveis elevados de colesterol sérico e comprometimento vasorrelaxamento evocado pela acetilcolina, apenas o último efeito foi revertido pelo treinamento físico. Os efeitos do exercício no vasorrelaxamento evocado pela acetilcolina foram principalmente devidos à liberação alterada de óxido nítrico e do fator hiperpolarizante derivado do endotélio.

Ainda de acordo com Yang *et al.* (2023) a alimentação hiperlipídica por 4 ou 6 semanas causou deposição lipídica significativa no vaso e expressão de P-selectina, VCAM-1, proteína -1 quimioatraente de monócitos e induzível sintase do óxido nítrico, que foi amplamente reduzida pelo exercício treinamento. Concluindo que o

treinamento físico paralelo quase reverte completamente a disfunção endotelial em estágio inicial causada pela alimentação com dieta rica em colesterol. Supomos que em nosso estudo mecanismos vasculares semelhantes tenham acontecido, embora não tenhamos avaliado, todavia, diferentemente destes autores encontramos redução nos níveis de LDL e triglicerídeos, ambas com diferenças significantes.

Para melhores resultados, acreditamos que além do exercício seria fundamental a modificação da dieta, tendo em vista os resultados obtidos por Zhao *et al.* (2021) que fez um experimento com 33 coelhos induzindo nestes aterosclerose por meio de uma dieta e ao retirar esta dieta constatou o aumento do conteúdo total de colágeno, aliviou a infiltração de macrófagos, melhorou a ligação cruzada do colágeno e diminuiu os vulneráveis índices de placa. Estas descobertas apoiam a noção de que uma dieta saudável somada à atividade física moderada devem ser a terapia fundamental para a doença aterosclerótica.

Jen, Chan e Chen (2002) estudando o exercício crônico na melhora da sinalização do cálcio endotelial e a vasodilatação na artéria femoral de coelhos hipercolesterolêmicos, utilizou coelhos machos da Nova Zelândia dividindo-os em grupos de controle e de exercício. Os animais nos grupos de exercício correram em uma esteira nivelada a 0,88 km/h por 10 a 60 minutos, gradualmente, durante 5 dias por semana, durante um total de 8 semanas. Verificaram que alimentação com dieta rica em colesterol causou deposição de lipídios na superfície vascular, reduziu a elevação da EC $[Ca^{2+}]_i$ evocada por ACh e prejudicou as respostas vasculares dependentes e independentes do endotélio, mas o exercício crônico proporcionou o vasorrelaxamento induzido por ACh associado à EC $[Ca^{2+}]_i$ elevação em todos os grupos; e (3) vasorrelaxamento em níveis elevados de elevação da EC $[Ca^{2+}]_i$ diminuiu na hipercolesterolemia.

O protocolo de exercício usado em nossa pesquisa constatou que a execução de uma atividade na esteira aponta melhoras na saúde cardiovascular. Mesmo com uma dieta hiperlipídica, a realização do exercício aeróbico mostrou ter um efeito considerável na progressão da doença. O fato da execução ter sido feita durante a semana, havendo pausa no fim de semana, atende as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia, e como foi visto surtiu efeito.

O nosso estudo, quando comparado com outros que também foram realizados em animais, traz como diferença maior fidedignidade em seus resultados por ter sido usado critérios objetivos na mensuração da morfometria das camadas da parede arterial, com a possibilidade de fácil replicação em estudos futuros, haja visto a descrição do passo realizado. O estudo de Mohammadi *et al.* (2006) por exemplo atribui para a medir a lesão aterosclerótica uma escala subjetiva de 0 a 5 e ainda faz isso apenas com a camada subendotelial, desprezando as outras camadas do vaso.

Ainda comparando com outros estudos, o nosso avaliou o lipidograma dos animais ao longo de 4 aferições, com intervalos de 33 dias entre cada uma delas, diferente de outros que fizeram uma única medida. Outro aspecto é o tempo e a duração do exercício, alguns estudos usaram 8 semanas e ainda durante pelo menos em 3 a 4 destas durou menos de 30 minutos, não atingindo o tempo mínimo recomendado pela Sociedade Brasileira de cardiologia.

Devemos levar em consideração o que Stein e Björjesson (2019) falaram com relação ao sedentarismo, pois as evidências apontam para dados preocupantes quanto à inatividade física no Brasil. Ao longo de quase 30 anos (1990-2017), os brasileiros demonstraram um risco de exposição à inatividade física de 59%, tanto em 1990 quanto em 2017; além disso, aproximadamente 22.500 e 32.400 mortes por todas as causas foram atribuíveis à inatividade física nesses anos, respectivamente. Ir de encontro a esses fatos é necessário, e uma forma eficaz de fazê-lo é através da prática do exercício físico, executado de forma simples, com recursos acessíveis e disponíveis.

É importante ressaltar que a preocupação em utilizar um número pequeno de animais talvez tenha implicado em alguns resultados que poderiam ter sido melhores caso a amostra fosse maior, tais como alguns resultados, que foram melhores para o grupo exercício em comparação ao gema, mas não foram estatisticamente significante. Entretanto quando isso ocorreu é interessante que seja levado em consideração que essas melhoras trazem consigo por vezes relevância clínica e ou biológica.

Nessa tese, ficou evidente que o exercício físico aeróbico reduz a possibilidade de lesão da parede arterial provocada pela aterosclerose experimental no modelo

proposto. Tais resultados corroboram com as orientações preconizadas para o ser humano.

7 CONCLUSÃO

O exercício físico aeróbico é eficaz na prevenção da aterosclerose experimental em coelhos albinos submetidos a uma dieta hiperlipídica.

Constatamos que o grupo exercício apresentou em relação ao grupo gema: Redução dos níveis de Colesterol total, Triglicerídeos e LDL e aumento dos níveis de HDL; Redução de 18% da espessura da camada subendotelial, redução da espessura da túnica média e menor expressão do marcador CD68.

A nossa hipótese era que a redução da camada subendotelial fosse em torno de 5%, com base em estudos que testaram outros tipos de intervenção, todavia evidenciamos não apenas o que suspeitávamos, mas nos surpreendemos.

Portanto, o exercício físico aeróbico é um método eficaz de prevenir aterosclerose, atuando fortemente na parede arterial, melhorando os seus aspectos morfológicos e morfométricos, sobretudo do endotélio. A sua prática pode ser a chave para se obter melhores condições da saúde vascular.

7 REFERÊNCIAS

ABETE, I. et al. Obesity and metabolic syndrome: potential benefit from specific nutritional components. **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD**, v. 21 Suppl 2, p. B1-15, 2011.

ACSM. Position stand: Exercise and hypertension. **Med Sci Sports Exerc.** 2004; 533-53.

ANITSCHKOW, N.; CHALATOW, S. Ueber experimentelle cholesterinsteatose und ihre bedeutung für die entstehung einiger pathologischer prozesse. Centralbl. **Zent. Bl. Allg. Pathol. Patol. Anat.**, Jena, v. 24, p. 1-9, 1913.

BADIMON, J. J. et al. Coronary atherosclerosis. A multifactorial disease. **Circulation**, v. 87, n. 3 Suppl, p. II3-16, 1993.

BATLOUNI, Michel. Hipótese oxidativa da aterosclerose e emprego dos antioxidantes na doença arterial coronária. **Arq Bras Cardiol** 1997;68:55-63.

BHATTACHARYA, G.; LIBBY, P. In: Lilly LS. Atherosclerosis. Pathophysiology of Heart Disease. 2nd ed. Media: Pensylvania: Lippincott Williams and Wilkins, 1998; cap.5: 101-118.

BLAIR, S. N. et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 276, n. 3, p. 205–210, 1996.

Boyle EM, Lille ST, Allaire E, Clowes AW, Verrier ED. Atherosclerosis. **Ann Thorac Surg.** 1997; 64: 47-56.

Cabral, M. C. *et al.* Farmacologia da dislipidemia e aterosclerose. **Revista Científica Fagoc Saúde**, v. 2, p. 73 – 79, 2017.

CALLE, E. E. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. **The New England journal of medicine**, v. 341, n. 15, p. 1097–1105, 1999.

CARVALHO, Maria Helena Catelli, *et al.* Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev Bras Hipertens.** 2001;8(1).

CASTRO, Thaís Faria do Valle Ferreira; ROCHA, Ana Paula Machado. Endothelial dysfunction and Atherosclerosis. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n.6,p.25410-25410,nov./dec.,2022.

CHACON, D.; FIANI, B. A review of mechanisms on the beneficial effect of exercise on atherosclerosis. **Cureus**, v. 12, n. 11, p. e11641, 2020.

CHARAN, Jaykaran; KANTHARIA, ND. How to calculate sample size in animal studies? **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 4, n. 4, p. 303, 2013.

CHISTIAKOV, Dimitry A. *et al.* CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. **Laboratory Investigation**, v. 97, n. 1, p. 4-13, 21 nov. 2016.

CIMADON, H. M. S.; GEREMIA, R.; PELLANDA, L. C. Hábitos alimentares e fatores de risco para aterosclerose em estudantes de Bento Gonçalves (RS). **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 166–172, 2010.

CLARKSON, P. *et al.* Exercise training enhances endothelial function in young men. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 33, n. 5, p. 1379–1385, 1999.

COELHO, C. DE F.; BURINI, R. C. Atividade física para prevenção e tratamento das doenças crônicas não transmissíveis e da incapacidade funcional. **Revista de Nutrição**, v. 22, n. 6, p. 937–946, 2009.

COMITÊ COORDENADOR DA DIRETRIZ DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA *et al.* Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica e Aguda. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 2018.

CONSTANT, J. The role of eggs, margarines and fish oils in the nutritional management of coronary artery disease and strokes. **The Keio journal of medicine**, v. 53, n. 3, p. 131–136, 2004.

COSTA, R. A. D. (2011). Achados ultrassonográficos em lesões de bifurcação coronária tratadas com stent único versus estratégia com dois stents (Doctoral Dissertation, Universidade de São Paulo).

CHISTIAKOV, Dimitry *et al.* Vascular Endothelium: Functioning in Norm, Changes in Atherosclerosis and Current Dietary Approaches to Improve Endothelial Function. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 4, p. 338-350, 26 mar. 2015.

CRUZ, E. S.; ANDRADE, J. S.. Nutritional benefits of Brazil Nut in the treatment of atherosclerosis in the elderly. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.8, n.11, p.73060-73078,nov., 2022.

DA SILVA, I. do N.; DOS SANTOS, J. A. B.; RODRIGUES, C. F. de S. Estudo da aterosclerose induzida por diferentes tipos de dieta hiperlipídica em coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*) . **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 6, n. 4, p. 16270–16279, 2023

DESOUZA, C. A. *et al.* Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. **Circulation**, v. 102, n. 12, p. 1351–1357, 2000.

DIMARCO, Diana M. *et al.* Intake of up to 3 Eggs per Day Is Associated with Changes in HDL Function and Increased Plasma Antioxidants in Healthy, Young Adults. **The Journal of Nutrition**, v. 147, n. 3, p. 323-329, 11 jan. 2017.

DINENNO, F. A. *et al.* Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. **The journal of physiology**, v. 534, n. 1, p. 287–295, 2001.

DO LEE, C.; BLAIR, S. N. Cardiorespiratory fitness and stroke mortality in men. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 34, n. 4, p. 592–595, 2002.

DORNAS, W. C. *et al.* Aterosclerose experimental em coelhos. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 95, n. 2, p. 272–278, 2010.

FAGARD, R. H. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 33, n. 9, p. 853–856, 2006.

FAGHERAZZI, Sanmira; DIAS, Raquel da Luz; BORTOLON, Fernanda. Impacto do exercício físico isolado e combinado com dieta sobre os níveis séricos de HDL, LDL, colesterol total e triglicerídeos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, n. 4, p. 381-386, ago. 2008.

FALUDI, A. A. *et al.* Atualização Da diretriz brasileira DE dislipidemias e prevenção Da aterosclerose - 2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, n. 1, 2017.

FERNANDES, D.C.; LAURINDO, F.R.M. Marcadores bioquímicos de função endotelial e estresse oxidativo. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**. 2010;20(2):182-94.

FINKING, G; HANKE H. Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 135, n. 1, p.1-7, 1997.

FORD, E. S. *et al.* Sedentary behavior, physical activity, and the metabolic syndrome among U.S. adults. **Obesity research**, v. 13, n. 3, p. 608–614, 2005.

FOUNTOULAKIS, K. N. *et al.* Unipolar late-onset depression: A comprehensive review. **Annals of general hospital psychiatry**, v. 2, n. 1, p. 11, 2003.

FRAGA, Amanda Silva *et al.* EFEITO DO EXERCÍCIO SOBRE OS NÍVEIS DE HDL-C: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE METANÁLISES. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 23, n. 6, p. 488-494, dez. 2017.

FREITAS, P. *et al.* Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. **Jornal vascular brasileiro**, v. 7, n. 4, p. 298–307, 2009.

FROSEN, J. et al. Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. **Stroke**, v. 35, n. 10, p. 2287–2293, 2004.

FUSTER, V. Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. **Circulation**, v. 90, n. 4, p. 2126–2146, 1994.

GAUSTAD, Svein Erik; ROLIM, Natale; WISLØFF, Ulrik. A valid and reproducible protocol for testing maximal oxygen uptake in rabbits. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation**, v. 17, n. 1, p. 83-88, fev. 2010.

GERBER, Z. R. S.; ZIELINSKY, P.. Fatores de risco de aterosclerose na infância. Um estudo epidemiológico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 69, n. 4, p. 231–236, out. 1997.

GHORBANZADEH, V. et al. Cardioprotective effect of crocin combined with voluntary exercise in rat: Role of Mir-126 and Mir-210 in heart angiogenesis. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 2017.

GIRIBELA, C.R.G.; GENGO, R.; HONG, V.; CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. **Rev Bras Hipertens**, v. 18, n. 1, p. 27-32, 2011.

GOMES, M. J. et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, p. 8695716, 2016.

GOMES, M. J. *et al.* Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. **Oncotarget**, v. 8, n.12, p. 20428–20440, 2017.

GONZÁLEZ, M. *et al.* FUNCIÓN Y DISFUNCIÓN ENDOTELIAL. **Rev Med Clin Condes**, v. 20, n. 3, p. 12547 – 12606, – 2009.

GONZÁLEZ-CLEMENTE, José-Miguel *et al.* Arterial Stiffness in Type 1 Diabetes: The Case for the Arterial Wall Itself as a Target Organ. **Journal of Clinical Medicine**, v. 10, n. 16, p. 3616, 16 ago. 2021.

GOTO, C. et al. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress: Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. **Circulation**, v. 108, n. 5, p. 530–535, 2003.

GOTTLIEB, M.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, v.15, n. 3, p. 203–207, 2005.

GOWDAK, L. H. W. Aterosclerose, Inflamação e Genética – E Você Achava que Era Só Colesterol LDL: Aterosclerose, inflamação e genética. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 114, n. 2, p. 273–274, 2020.

GUO, Wei *et al.* Effects of Aerobic Exercise on Lipid Profiles and High Molecular Weight Adiponectin in Japanese Workers. **Internal Medicine**, v. 50, n. 5, p. 389-395, 2011.

HANSSON, G. K; NICOLETTI, A. Autoimmune aspects of atherosclerosis. IHARA, S. S. M. et al. Coelhos alimentados com dieta rica em colesterol: modelo experimental para o estudo da aterosclerose. **NewsLab.**, São Paulo, v. 6, n. 27, 1998.

ISHIKAWA-TAKATA, K.; OHTA, T.; TANAKA, H. How much exercise is required to reduce blood pressure in essential hypertensives: a dose-response study. **American journal of hypertension**, v. 16, n. 8, p. 629–633, 2003.

JALDIN, R. G. et al. O processo aterosclerótico em artérias de coelhos submetidos a dieta suplementada com gema de ovo: modelo experimental de baixo custo. **J. Vasc. Bras.**, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 247-256, 2006.

JEBARI-BENSLAIMAN, Shifa *et al.* Pathophysiology of therosclerosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3346, 20 mar. 2022.

JEN, Chauying J.; CHAN, Hung-Pin; CHEN, Hsiun-ing. Chronic Exercise Improves Endothelial Calcium Signaling and Vasodilatation in Hypercholesterolemic Rabbit Femoral Artery. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 22, n. 7, p. 1219-1224, jul. 2002.

JIMÉNEZ-MALDONADO *et al.* Effects of Moderate- and High-Intensity Chronic Exercise on the Adiponectin Levels in Slow-Twitch and Fast-Twitch Muscles in Rats. **Medicina**, v. 55, n. 6, p. 291, 19 jun. 2019.

KELLEY, G. A.; KELLEY, K. S. Aerobic exercise and HDL2-C: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Atherosclerosis**, v. 184, n. 1, p. 207–215, 2006.

KISELEVA, R. Y. *et al.* Targeting therapeutics to endothelium: are we there yet? **Drug delivery and translational research**, v. 8, n. 4, p. 883–902, 2018.

KOBERNICK, S. D.; NIWAYAMA, G.; ZUCHLEWSKI, A. C. Effect of Physical Activity on Cholesterol Atherosclerosis in Rabbits. **Experimental Biology and Medicine**, v. 96, n. 3, p. 623-628, 1 dez. 1957.

KRETSCHMER, B. D. et al. Modulatory role of food, feeding regime and physical exercise on body weight and insulin resistance. **Life sciences**, v. 76, n. 14, p. 1553–1573, 2005.

LANCELLOTTI, T. E. S; BOARELLI, P. V; MONCLUS, M. A. Hypercholesterolemia impaired sperm functionality in rabbits. **Plos ONE.**, San Francisco, v. 5, n. 10, p. e134567, Oct. 2010.

LANDMESSER, U.; HORNIG, B.; DREXLER, H. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis? **Circulation**, v. 109, n. 21_suppl_1, 2004.

LEITE, C. F. *et al.* Perfil lipídico e glicêmico de ratos treinados em exercício aeróbio ou anaeróbio e suplementados com maltodextrina. **Revista Brasileira de Ciências do Esporte**, v. 35, n. 1, p. 39–50, jan. 2013.

LEVULA, M. *et al.* Genes involved in systemic and arterial bed dependent atherosclerosis--Tampere Vascular study. **PloS one**, v. 7, n. 4, p. e33787, 2012.

LIBBY, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**, v. 420, n. 6917, p. 868–874, 2002.

LOCATELLI, E. C. *et al.* Exercícios físicos na doença arterial obstrutiva periférica. **Jornal vascular brasileiro**, v. 8, n. 3, p. 247–254, 2009.

LOPRINZI, Paul D.; SMIT, Ellen; MAHONEY, Sara. Physical Activity and Dietary Behavior in US Adults and Their Combined Influence on Health. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 89, n. 2, p. 190-198, fev. 2014.

LUDKE, Maria do Carmo Mohaupt Marques; LÓPEZ, Jorge. Colesterol e composição dos ácidos graxos nas dietas para humanos e na carcaça suína. **Ciência Rural**, v. 29, n. 1, p. 181-187, mar. 1999.

LUSIS, A. J. Atherosclerosis. **Nature**, v. 407, n. 6801, p. 233–241, 2000.

MAGALHÃES, Alan José Barbosa *et al.* Protective effect of aerobic training in rats submitted to hyperlipidic and normolipidic diets measured by the analysis of lipid profile and tissue inflammatory process. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8502-8519, 15 abr. 2021.

MARQUES, Adilson Passos da Costa. A Escola, a Educação Física E a Promoção De Estilos De Vida Activa E Saudável: Estudo De Um Caso. 2010.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS medicine**, v. 3, n. 11, p. e442, 2006.

MCNAMARA, Donald J. The Impact of Egg Limitations on Coronary Heart Disease Risk: Do the Numbers Add Up? **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, sup5, p. 540S–548S, out. 2000.

MEISSNER, MAXI *et al.* Exercise Enhances Whole-Body Cholesterol Turnover in Mice. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 42, n. 8, p. 1460-1468, ago. 2010.

MELO, S.E.S.F.C.; YUGAR-TOLEDO, J.C.; COCA, A.P, MORENO JÚNIOR, H. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. **Rev Bras Hipertens** 2007; 14(4):234-238.

MENDES, F. MARTINS, D. The Impact Of Exercise On Inflammation, Oxidative Stress And Remodelling In Cardiac Muscle. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 1, p. 106–108, jan. 2020.

MOHAMMADI, M. Effects of High Cholesterol Diet and Parallel Chronic Exercise on Erythrocyte Primary Antioxidant Enzymes and Plasma total Antioxidant Capacity In Dutch Rabbits. **Int J Endocrinol Metab**, v. 4, p. 30-40, 2006.

MORAES, H. et al. O exercício físico no tratamento da depressão em idosos: revisão sistemática. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 29, n. 1, p. 70–79, 2007.

MORRIS, J. N. et al. Coronary heart-disease and physical activity of work. **Lancet**, v. 262, n. 6795, p. 1053–1057, 1953.

MOZAFFARIAN, D. Global scourge of cardiovascular disease: Time for health care systems reform and precision population health. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 1, p. 26–28, 2017.

MUSCELLA, Antonella; STEFÀNO, Erika; MARSIGLIANTE, Santo. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 319, n. 1, p. H76—H88, 1 jul. 2020.

MYERS, J. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. **The New England journal of medicine**, v. 346, n. 11, p. 793–801, 2002.

MYERS, J. *et al.* Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. **ACC Current Journal Review**, v. 11, n. 4, p. 33-34, jul. 2002.

NADERI, R. et al. The effect of garlic and voluntary exercise on cardiac angiogenesis in diabetes: The role of MiR-126 and MiR-210. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 112, n. 2, p. 154–162, 2019.

NAHRENDORF, M.; SWIRSKI, F. K. Lifestyle effects on hematopoiesis and atherosclerosis. **Circulation research**, v. 116, n. 5, p. 884–894, 2015.

NASCIMENTO, B. R. et al. Carga de Doenças Cardiovasculares Atribuível aos Fatores de Risco nos Países de Língua Portuguesa: Dados do Estudo “Global Burden of Disease 2019”. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 118, n. 6, p. 1028–1048, 2022.

O'DONOVAN, G. et al. The ABC of Physical Activity for Health: a consensus statement from the British Association of Sport and Exercise Sciences. **Journal of sports sciences**, v. 28, n. 6, p. 573–591, 2010.

OLIVEIRA, G. M. M. DE et al. Estatística cardiovascular – brasil 2021. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 118, n. 1, p. 115–373, 2022.

OYEN-TIESMA, M.; ATKINSON, J.; HAUT, R. C. A method for promoting regular exercise in rabbits involved in orthopedics research. **Journal of the American Association for Laboratory Animal Science**, v. 37, n. 6, p. 77-80, 1998.

PAFFENBARGER, R. S., Jr et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. **The New England journal of medicine**, v. 314, n. 10, p. 605–613, 1986.

PAGAN, L. U.; GOMES, M. J.; OKOSHI, M. P. Endothelial function and physical exercise. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 2018.

PERSSON, P. B. The multiple functions of the endothelium: more than just wallpaper. **Acta physiologica (Oxford, England)**, v. 213, n. 4, p. 747–749, 2015.

PESCATELLO, L. S. et al. Exercise and hypertension. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 36, n. 3, p. 533–553, 2004.

POZNYAK, Anastasia V. *et al.* Diagnostics of atherosclerosis: Overview of the existing methods. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 10, 9 maio 2023.

PRÉCOMA, D. B. et al. Updated cardiovascular prevention guideline of the Brazilian society of cardiology - 2019. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 113, n. 4, p. 787–891, 2019.

RAFIEIAN-KOPAEI, M. et al. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. **International journal of preventive medicine**, v. 5, n. 8, p. 927–946, 2014.

RAMALHO, H. M. M. et al. Cholesterol levels in country chicken eggs, in those of farm raised chickens, and in quail eggs stored under different conditions. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, São Paulo, v. 66, n. 3, p. 256-260, 2007.

ROBERTS, C. K.; VAZIRI, N. D.; BARNARD, R. J. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. **Circulation**, v. 106, n. 20, p. 2530–2532, 2002.

ROGER, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: A report from the American heart association. **Circulation**, v. 125, n. 1, 2012.

ROHDE, Luis Eduardo Paim et al. **Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018 Tradução.

Ross R. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Braunwald E. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Vol. 2. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1992; cap.36: 1106-1124.

ROSS, R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. **The New England journal of medicine**, v. 340, n. 2, p. 115–126, 1999.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis. **Mechanisms of ageing and development**, v. 9, n. 5–6, p. 435–440, 1979.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. **Nature**, v. 362, n. 6423, p. 801–809, 1993.

ROSS, R.; GLOMSET, J. A. The pathogenesis of atherosclerosis: (First of two parts). **The New England journal of medicine**, v. 295, n. 7, p. 369–377, 1976.

ROTH, G. A. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 1, p. 1–25, 2017.

SANTOS, M. S. ; BELCZAK, S. Q. . Cirurgia endovascular e angiorradiologia. 1ed. RIO DE JANEIRO: RUBIO, 2015. v. 1. 670 p.

SASAKI, J. E.; SANTOS, M. G. DOS. O papel do exercício aeróbico sobre a função endotelial e sobre os fatores de risco cardiovasculares. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 87, n. 5, p. e226–e231, 2006.

SAVAGE, P. D. et al. Reduction in obesity and coronary risk factors after high caloric exercise training in overweight coronary patients. **American heart journal**, v. 146, n. 2, p. 317–323, 2003.

SI, Daoyuan *et al.* A new method for the assessment of endothelial function with peripheral arterial volume. **BMC Cardiovascular Disorders**, v. 18, n. 1, 4 maio 2018.

SINGH, V. et al. Models to study atherosclerosis: a mechanistic insight. **Curr. Vasc. Pharmacol.**, Dubai, v.7, n. 45, p. 109-167, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology. Arq Bras Cardiol 2007;88 Suppl 1:2-19.

SONG, P. et al. Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. **The Lancet. Global health**, v. 8, n. 5, p. e721–e729, 2020.

SOUSA J.R.; RIBEIRO, J.K.C. A Aterosclerose, suas Causas e a Importância da Adiponectina. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v.7, n. 3, 49-55, 2019.

SPOSITO, A. C. et al. IV Brazilian guideline for dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Department of atherosclerosis of Brazilian society of cardiology. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 88 Suppl 1, p. 2–19, 2007.

STEIN, R.; BÖRJESSON, M. Physical inactivity in Brazil and Sweden - different countries, similar problem. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 112, n. 2, p. 119–120, 2019.

STORCH, A. S. et al. Methods of endothelial function assessment: Description and applications. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 2017.

SUMIDA, K. et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. **Atherosclerosis**, v. 281, p. 114–120, 2019.

SUZUKI, Y.; YEUNG, A. C.; IKENO, F. The importance of pre-clinical animal testing in interventional cardiology. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 91, n. 5, p. 348–360, 2008.

TOWNSEND, L. K. et al. Exercise and dairy protein have distinct effects on indices of liver and systemic lipid metabolism. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 28, n. 1, p. 97–105, 2020.

WANG, Yating; XU, Danyan. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, 5 jul. 2017.

WAQAR, A. B. et al. High-fat diet without excess calories induces metabolic disorders and enhances atherosclerosis in rabbits. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 213, p. 148-155, 2010.

WARREN, T. Y. et al. Sedentary behaviors increase risk of cardiovascular disease mortality in men: 595 May 27 2:00 PM - 2:15 PM. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 41, n. 5, p. 23, 2010.

Weineck J. Treinamento Ideal. 9ª Ed. São Paulo: Manole, 1999.

WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization, 2014.

WOYWODT, A. et al. Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 17, n. 10, p. 1728–1730, 2002.

YANG, Ai-Lun; JEN, Chauying J.; CHEN, Hsiun-ing. Effects of high-cholesterol diet and parallel exercise training on the vascular function of rabbit aortas: a time course study. **Journal of Applied Physiology**, v. 95, n. 3, p. 1194-1200, set. 2003.

ZANELLA, Aline Margioti *et al.* Lipid profile, apolipoprotein A-I and oxidative stress in professional footballers, sedentary individuals, and their relatives. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 2, p. 121-126, mar. 2011.

ZHANG J.-P.; XU Y.-Z.; LI M. Effect of bushen kangshuai tablet on NF-kappaB signal pathway and inflammation factors in rabbits with experimental

atherosclerosis. **Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi [Chinese journal of integrated traditional and Western medicine]**, v. 29, n. 9, p. 816–820, 2009.

ZHAO, Lijun *et al.* Effects of withdrawing an atherogenic diet on the atherosclerotic plaque in rabbits. **Experimental and Therapeutic Medicine**, v. 22, n. 1, 12 maio 2021.

ANEXO II – TRABALHOS PUBLICADOS RELACIONADOS COM A TESE



Brazilian Journal of Health Review | 16270
ISSN: 2595-8825

Estudo da aterosclerose induzida por diferentes tipos de dieta hiperlipídica em coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*)

Study of atherosclerosis induced by different types of hyper-lipid diet in albinos rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

DOI:10.34119/bjhrv6n4-178

Recebimento dos originais: 30/06/2023

Aceitação para publicação: 26/07/2023

Ivan do Nascimento da Silva

Doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas
Instituição: Centro Universitário Cesmac
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió – AL, CEP: 57051-160
E-mail: fl.ivan@hotmail.com

José André Bernardino dos Santos

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas
Instituição: Centro Universitário Cesmac
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió – AL, CEP: 57051-160
E-mail: andrebernart60@gmail.com

Célio Fernando de Sousa Rodrigues

Doutor em Morfologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
Instituição: Universidade Federal de Alagoas
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - AL
E-mail: celiofernando@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: Vários autores descrevem diferentes modelos de aterosclerose experimental, muitos deles, sem descrições claras dos métodos e na maioria das vezes utilizando colesterol puro misturado a ração, o que torna o experimento mais caro e complexo. **Objetivo:** objetivando a padronização de um modelo de dieta experimental simples, facilmente reprodutível e de baixo custo, testamos três diferentes modelos de dieta experimental para verificar qual destas é mais eficaz. **Material e método:** Foram utilizados 42 coelhos de raça Nova Zelândia adultos machos, criados em gaiolas individuais apropriadas. Os coelhos foram randomizados, pesados e divididos em 6 grupos com 7 animais, sendo um controle e os demais fazendo uso de dietas hipercolesterolêmicas diferentes. A coleta do sangue foi realizada após jejum de 12 horas, em todos os coelhos, para verificação de suas taxas de colesterol total, HDL-c e LDL-c e triglicerídeos. Após os dias de experimento os animais foram eutanasiados e fragmentos vasculares foram removidos para análise histológica. **Resultado:** O grupo G1 manteve, próximos, as taxas do perfil lipídico desde suas primeiras análises; os grupos G2 e G3 aumentaram de forma significativa os níveis de colesterol total, grupos G4 não obteve dados significantes, G5 e G6 não se adaptaram as dietas. Ao exame microscópico observou-se células espumosas no arco aórtico, carótida e femoral. O espessamento na aorta no G3 foi superior ao grupo G2. **Conclusão:** A administração de 20 ml de gema crua de ovo de galinha é funcional.

Doença Arterial Obstrutiva Periférica induzida em coelhos e suas repercussões na musculatura dos membros inferiores**Peripheral Obstructive Arterial Disease induced in rabbits and its repercussions on the muscles of the lower limbs**

DOI:10.34119/bjhrv6n5-587

Recebimento dos originais: 22/09/2023

Aceitação para publicação: 25/10/2023

Ivan do Nascimento da Silva

Doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas
Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA), Afya
Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 501, Cruz das Almas, Maceió - AL,
CEP: 57038-000
E-mail: ft.ivan@hotmail.com

Gabriel Almeida Barbosa Resende Sampaio

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA), Afya
Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 501, Cruz das Almas, Maceió - AL,
CEP: 57038-000
E-mail: gabrielsampaioed@gmail.com

Pericles Jorge Raposo Guimarães

Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA), Afya
Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 501, Cruz das Almas, Maceió - AL,
CEP: 57038-000
E-mail: pericles_jorge@hotmail.com

Juliana Arôxa Pereira Barbosa

Mestre em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA), Afya
Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 501, Cruz das Almas, Maceió - AL,
CEP: 57038-000
E-mail: juaroxa@hotmail.com

Sabrina Gomes de Oliveira

Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo (USP)
Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA), Afya
Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 501, Cruz das Almas, Maceió - AL,
CEP: 57038-000

Célio Fernando de Sousa Rodrigues

Doutor em Morfologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
Instituição: Universidade Federal de Alagoas - campus A.C. Simões
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - AL
E-mail: celiofernando@yahoo.com.br

Efeito de uma dieta hiperlipídica sobre a morfologia óssea**Effect of a hyperlipidic diet on bone morphology**

DOI: 10.34119/bjhrv6n5-385

Recebimento dos originais: 18/09/2023

Aceitação para publicação: 19/10/2023

Ivan do Nascimento da Silva

Doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas

Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA) - Afya

Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 50, Cruz das Almas, Maceió – AL,

CEP: 57038-000

E-mail: ft.ivan@hotmail.com

Manoella Evelyn Santos Lopes

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA) - Afya

Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 50, Cruz das Almas, Maceió – AL,

CEP: 57038-000

E-mail: manoella.evelyn@souunit.com.br

Rebeca Bomfim de Araújo de Almeida

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA) - Afya

Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 50, Cruz das Almas, Maceió – AL,

CEP: 57038-000

E-mail: rebeca.bomfim@souunit.com.br

Juliana Arôxa Pereira Barbosa

Mestra em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Instituição: Centro Universitário de Maceió (UNIMA) - Afya

Endereço: Avenida Comendador Gustavo Paiva, 50, Cruz das Almas, Maceió – AL,

CEP: 57038-000

E-mail: juaroxa@hotmail.com

Célio Fernando de Sousa Rodrigues

Doutor em Morfologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

Instituição: Universidade Federal de Alagoas - campus A.C. Simões

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - AL

E-mail: celiofernando@yahoo.com.br

Efeito do exercício físico na prevenção de um dos fatores de risco de aterosclerose: os altos níveis de pressão arterial sistêmica**Effect of physical exercise in the prevention of one of the risk factors of atherosclerosis: high levels of systemic blood pressure**

DOI:10.34119/bjhrv6n4-174

Recebimento dos originais: 30/06/2023

Aceitação para publicação: 26/07/2023

Ivan do Nascimento da Silva

Doutorando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Alagoas
Instituição: Centro Universitário Cesmac
Endereço: Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió – AL, CEP: 57051-160
E-mail: ft.ivan@hotmail.com

Livia Carolina de Souza Dantas

Doutoranda em Ciências da Saúde
Instituição: Universidade Federal de Alagoas
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - AL
E-mail: liviadantasjp@gmail.com

Célio Fernando de Sousa Rodrigues

Doutor em Morfologia pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
Instituição: Universidade Federal de Alagoas.
Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins, Maceió - AL
E-mail: celiofernando@yahoo.com.br

RESUMO

Introdução: A hipertensão arterial sistêmica é um dos principais fatores relacionados com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, presente na gênese da aterosclerose, contribuindo assim para o estabelecimento da calcificação coronária. Objetivo: evidenciar o efeito do exercício físico aeróbico na prevenção de um dos fatores de risco de aterosclerose: os altos níveis de pressão arterial sistêmica. Material e método: Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, cujas buscas foram realizadas em plataformas virtuais indexadas PUBMED, BVS e SCIELO. Foram utilizados os descritores exercício físico 'physical exercise', aterosclerose 'atherosclerosis', hipertensão arterial 'arterial hypertension' e prevenção