

TRANSFORMANDO HÁBITOS: O PAPEL DAS MUDANÇAS DE ESTILO DE VIDA NA PROGRESSÃO DA ATEROSCLEROSE

Afrânio De Steffani Basso;
Carlos Albertos Linhares de Araujo;
Fernando Henrique Zampieri Montaldi;
Jefferson Bruno da Silva Volpato;
Leonardo Leal de Oliveira;
Mauricio Graboyes Alves Pereira Mangabeira;
Riane Rodrigues Martion;
Patrícia Eunice dos Santos;
Carlos Alberto Campos Lima;
Guilherme Mendes Chaves

Resumo As mudanças no estilo de vida desempenham um papel crucial na prevenção e na progressão da aterosclerose, uma condição caracterizada pelo acúmulo de lipídios, inflamação e fibrose nas paredes das artérias. A aterosclerose é um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. A adoção de hábitos saudáveis, como uma dieta equilibrada, prática regular de exercícios físicos, controle do peso e cessação do tabagismo, pode influenciar positivamente a saúde vascular e retardar a progressão da aterosclerose. Estudos demonstram que a dieta mediterrânea, rica em ácidos graxos insaturados, fibras e antioxidantes, está associada à redução da inflamação e à melhora do perfil lipídico, resultando em uma diminuição do risco cardiovascular. Além disso, a atividade física regular tem sido amplamente reconhecida por sua capacidade de melhorar a função endotelial e reduzir os níveis de estresse oxidativo, fatores que contribuem para a progressão da aterosclerose. O controle do peso é igualmente importante, pois a obesidade está diretamente relacionada ao aumento da resistência à insulina e à dislipidemia, ambos associados à progressão da aterosclerose. O abandono do tabagismo, por sua vez, resulta em melhorias significativas na saúde cardiovascular, reduzindo a inflamação e melhorando a função endotelial. Os cardiologistas desempenham um papel fundamental na orientação e motivação dos pacientes a adotarem essas mudanças de estilo de vida. Programas de intervenção que combinam educação em saúde, suporte psicológico e acompanhamento regular têm mostrado eficácia na promoção de hábitos saudáveis e na redução da progressão da aterosclerose. Em conclusão, a implementação de mudanças no estilo de vida é uma estratégia eficaz e necessária para o manejo da aterosclerose e a prevenção de eventos cardiovasculares adversos.

Palavras-chave: Aterosclerose. Estilo de vida. Doenças cardiovasculares. Intervenções em saúde. Nutrição e exercício físico.

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam um fardo global significativo em termos de morbidade, mortalidade e impacto econômico, sendo altamente prevalentes em todo o mundo¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), são a principal causa de morte mundial, sendo responsáveis por cerca de 17,9 milhões de mortes somente em 2019². Comprometem a saúde pessoas independentemente da região, do país e da classe socioeconômica¹. A doença cardíaca isquêmica e o acidente vascular cerebral são as causas mais comuns de mortalidade. Países de baixa e média renda são particularmente afetados pelo fardo das mortes relacionadas a DCV³.

Vários fatores de risco contribuem para o desenvolvimento das DCV. Isso inclui hipertensão, dislipidemia, tabagismo, obesidade, diabetes, inatividade física, dieta pouco saudável, consumo excessivo de álcool e fatores psicossociais, como estresse. A presença de múltiplos fatores de risco reforça ainda mais o risco cardiovascular, que também exercem um fardo econômico significativo aos sistemas de saúde e às sociedades⁴.

Mudanças no estilo de vida são consideradas medidas preventivas essenciais para DCVs. Seus fatores de risco associados são modificáveis e podem ser influenciados por essas mudanças, correspondentes à adoção de uma dieta saudável, prática de atividade física regular, cessação do tabagismo, controle do estresse e manutenção de um peso saudável. Ao abordar

fatores de risco modificáveis, os indivíduos podem reduzir significativamente o risco de desenvolver DCVs⁵.

Ao contrário de intervenções farmacêuticas, que visam vias ou fatores de risco específicos, as mudanças no estilo de vida impactam múltiplos fatores de risco simultaneamente e fornecem benefícios de longo prazo para a saúde cardiovascular. Essas mudanças, portanto, têm um efeito cumulativo, resultando em melhorias sustentadas, menor risco de eventos adversos ao longo do tempo, além de complementarem as intervenções médicas para DCVs. Em muitos casos, podem reduzir a dependência de medicamentos ou aumentar sua eficácia. Para indivíduos já diagnosticados com DCVs, elas servem como componentes essenciais do controle da doença, melhorando os resultados e a qualidade de vida^{5,6}.

2. ATIVIDADE FÍSICA, APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA E ATEROSCLEROSE

A atividade física é definida como qualquer movimento corporal realizado pelos músculos esqueléticos e que requer gasto energético. Assim, tanto a ausência de atividade física (sedentarismo, inatividade física) quanto o treinamento físico, que é definido como exercício planejado, estruturado e repetitivo com o propósito de melhorar ou manter a aptidão física, estão incluídos no espectro da atividade física⁷.

No entanto, a aptidão física não é determinada apenas pelo nível de atividade física e treinamento, mas cerca de 50% é geneticamente determinada⁸. A intensidade da atividade física é expressa em MET (equivalente metabólico da tarefa), sendo 1 MET equivalente à taxa metabólica de repouso, e um múltiplo dela à intensidade correspondente da atividade. Por exemplo, caminhar está em uma faixa entre 4 e 6 METs e correr de média intensidade está em uma faixa entre 8 e 10 METs⁹.

A atividade física está inversamente relacionada ao risco de aterosclerose no sentido de que o risco diminui com o aumento do seu volume e da sua intensidade. Nos estudos, observa-se uma redução acentuada do risco, especialmente do estado de inatividade física até quase 5000 MET x minutos por semana, o correspondente a cerca de 13–14 h de caminhada por semana. Isso está associado a uma redução do risco de cerca de 30%. Além disso, um platô é atingido e uma redução significativa do risco de não mais do que 40 a 50% é esperada^{10,11,12}.

Resultados recentes do estudo National Health Interview Survey (NHIS) relataram que, para uma quantidade equivalente de atividade física, a prática de atividade aeróbica regular, em comparação com a inatividade, resultou em uma maior redução do risco de mortalidade cardiovascular em mulheres (36%) do que em homens (14%)¹³. Essas descobertas são consistentes com avaliações anteriores sobre efeitos específicos do sexo da atividade física e redução do risco de DCV¹⁴.

Esses dados, coletados por meio de questionários, como o International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), são apenas parcialmente consistentes com dados de atividade medidos de forma objetiva¹⁵. Os acelerômetros fornecem uma medida objetiva da atividade física, com a desvantagem de não capturar todas as atividades, como, por exemplo, ciclismo ou natação, que podem desempenhar um papel importante na promoção da saúde da aterosclerose e na reabilitação cardíaca^{15,16}. A contribuição da atividade física baseada em questionário nem sempre mostra uma contribuição independente para todos os casos de aterosclerose¹⁷.

Dados de uma revisão sistemática e meta-análise mostram que a medição objetiva da atividade física, com base na contagem diária de passos, foi negativamente relacionada à incidência de aterosclerose fatal e não fatal. Por exemplo, uma redução no risco relativo de aterosclerose de 11% pode ser esperada com cerca de 3.000 passos por dia, enquanto a incidência de aterosclerose é reduzida em cerca de 50% com quase 7.000 passos por dia¹⁸.

Em outra meta-análise, uma redução de 10 a 15% no risco de mortalidade cardiovascular foi encontrada para cada 1.000 passos adicionais de atividade física. No entanto, o efeito em pessoas mais velhas (≥ 60 anos) parece ocorrer em uma contagem de passos de 6.000–10.000 passos por dia, enquanto para pessoas mais jovens (< 60 anos) o efeito é visto em 7.000–13.000 passos por dia¹⁹. Importante mencionar que a posição do pedômetro, seja no pulso ou no quadril, não teve influência significativa nos resultados. Além disso, smartphones simples podem ser usados de forma confiável para medir contagens de passos em um espectro de velocidade de caminhada muito baixa (1,6 km/h) a alta (6,0 km/h)²⁰.

Um estilo de vida sedentário, por sua vez, está positivamente associado ao risco de aterosclerose. O comportamento sedentário de > 6 h/dia e assistir televisão > 4 h/dia está associado a um risco maior de mortalidade por DCV, com cada hora adicional de comportamento sedentário acima do limite aumentando o RR estimado em 1,04 e para assistir televisão em 1,08²¹. Informações sobre o perfil de fatores de risco cardiometabólico e atividade física indicam

que uma mudança de 30 minutos de atividade física sentada, em pé ou leve para atividade física moderada e mais intensa tem um efeito favorável no índice de massa corporal, HbA1c e perfil lipídico, sugerindo uma redução a longo prazo em eventos CV²².

Em uma comparação entre atividade física moderada e intensiva, a atividade física intensiva tem um desempenho significativamente melhor do que a atividade física moderada em termos de aumento da aptidão cardiorrespiratória, cada vez mais reconhecida como o sexto sinal vital²³. A medição da aptidão cardiorrespiratória é baseada na captação máxima de oxigênio. À medida que ela aumenta, o risco de mortalidade cardiovascular diminui. Isso foi demonstrado há alguns anos, quando foi relatado que 1 MET a mais de aptidão cardiorrespiratória estava associado a um risco de mortalidade cardiovascular quase 15% menor²⁴.

Em média, 1–2 MET no pico de aptidão cardiorrespiratória podem ser aumentados por treinamento de exercícios estruturados. Em um estudo de coorte prospectivo, com 750.302 participantes e um acompanhamento de 10,2 anos, uma diferença na aptidão cardiorrespiratória de 1–2 MET de pessoas muito inaptas para pessoas abaixo da média foi associada a um risco duplicado de mortalidade por todas as causas. Por outro lado, o risco aumentou 1,28 vezes naqueles com DCV preexistente após o período de acompanhamento. Não houve disparidade perceptível na redução de risco entre os sexos²⁵. O estudo norueguês HUNT²⁶, por sua vez, verificou uma incidência 48% menor de DCVS nos participantes mais aptos em comparação com os menos aptos.

Ao comparar as pessoas mais ativas com aquelas com maior aptidão cardiorrespiratória, nota-se que o quintil mais alto de aptidão cardiorrespiratória está associado a menor risco, em comparação ao quintil mais alto de atividade física. Por isso, aumentar a aptidão cardiorrespiratória por meio do treinamento deve ser comparativamente mais importante do que aumentar a atividade física^{27,28}.

O Generation 100²³ – o maior e mais longo estudo clínico randomizado controlado (RCT) – examinou o efeito do treinamento de exercícios estruturados no perfil de risco de aterosclerose. Durante 5 anos, o efeito do treinamento contínuo moderado foi comparado ao treinamento intervalado de alta intensidade e ao aconselhamento padrão (grupo de controle). Após esse período, apenas o grupo de exercícios de alta intensidade mostrou um aumento significativo na aptidão cardiorrespiratória em comparação ao grupo de controle. Os resultados foram semelhantes para mulheres e homens. Esta descoberta é consistente com a recente revisão sistemática e meta-análise de Lock et al²⁹. Com relação à pontuação de risco de aterosclerose, não houve diferença significativa entre os grupos de treinamento e o grupo de controle.

Uma revisão Cochrane recente de 85 RCTs, em 23.430 pacientes com doença arterial coronariana (DAC), submetidos a um treinamento de reabilitação com um acompanhamento médio de 12 meses, mostrou uma redução de incidência de risco relativo de 26% para mortalidade cardiovascular, 23% para hospitalização e 16% para reinfarto do miocárdio³⁰. Isso reforça a eficácia de um programa de reabilitação cardíaca baseado em exercícios. Para doença arterial oclusiva periférica, melhor desempenho funcional na forma de uma distância maior no teste de caminhada de 6 minutos foi associado a menor mortalidade³¹. Em outra Cochrane, dessa vez sobre o efeito do treinamento físico na mortalidade em pacientes após acidente vascular cerebral, a falta de evidências impediu uma avaliação. A aptidão cardiorrespiratória aumentou significativamente em 3,4 ml/kg/min após intervenções de intensidade baixa, o que pode resultar em um risco reduzido de mortalidade cardiovascular³².

As evidências da eficácia do treinamento de força na aterosclerose são mais limitadas. Com base em estudos observacionais, o treinamento de força foi associado a um menor risco de aterosclerose em uma curva em forma de J^{33,34}. A maior redução de risco foi observada com 30 a 60 min de treinamento de força por semana. Um estudo observacional recente observou uma diferença relativa de quase três vezes entre os sexos, na redução do risco relativo de mortalidade cardiovascular para mulheres (30%) em comparação aos homens (11%) que realizaram fortalecimento muscular regular¹³.

2.1 Mecanismos de atividade física

Os mecanismos pelos quais a atividade física aeróbica reduz o risco de manifestações ateroscleróticas são muitos. Primeiramente, há a redução da atividade do sistema nervoso simpático e a promoção da modulação vagal, que está associada a uma economia do trabalho cardíaco – menor frequência cardíaca em repouso e exercício, melhor função diastólica, maior volume sistólico, menor consumo de O₂ no miocárdico – e uma maior liberação de óxido nítrico e, com isso, melhor função endotelial^{35,36}.

O óxido nítrico é aumentado por intervalos de resistência de alta intensidade repentinos, que, combinados com o aumento do fluxo sanguíneo e, portanto, do estresse de cisalhamento, contribuem para uma maior produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que, por sua vez, desempenham um papel estimulante no início de processos vasculares adaptativos. A reperfusão de isquemia transitória, induzida por exercício do tecido muscular e ocorrência de danos às células musculares, também contribui para a produção de ROS. Isso ativa processos antioxidantes no fígado, músculo e sistema vascular e contribui para o efeito antiaterosclerótico e para reduzir o risco de aterosclerose³⁷.

Outro mecanismo fundamental é o efeito anti-inflamatório do exercício aeróbico. A interleucina (IL)-6 e seu receptor, assim como a glicoproteína 130 e outras citocinas anti-inflamatórias, são cada vez mais liberadas da musculatura em atividade por meio do exercício com intensidade crescente e envolvimento da massa muscular³⁸⁻⁴⁰. O fenômeno ainda pouco compreendido do efeito anti-inflamatório de um processo pró-inflamatório quando induzido pelo treinamento físico é apenas da infinidade de miocinas, como IL-10, IL-15, IL-7, que determinam o efeito anti-inflamatório do exercício. Além disso, o sistema imunológico adaptativo é influenciado pela atividade física, o que contribui para a progressão dos processos ateroscleróticos⁴¹⁻⁴³.

Os mecanismos do treinamento de resistência são muito mais complicados do que podem ser resumidos. A resposta inflamatória, o efeito sobre o estresse oxidativo e a função endotelial mediada pelo óxido nítrico são dependentes do tipo, intensidade e duração do programa de resistência⁴⁴. Em geral, o treinamento de resistência mais aeróbico é semelhante ao treinamento de resistência aeróbica em termos de mecanismos fisiológicos, enquanto o treinamento de força de alta intensidade e baixa repetição aumenta as espécies oxidativas reativas e a inflamação, além de enrijecer o sistema arterial por meio do aumento da atividade do sistema nervoso simpático^{45,46}.

Porém, o treinamento de força de alta intensidade e baixa repetição pode induzir adaptações musculares positivas, como hipertrofia muscular e, a médio e longo prazo, levar a uma redução do estresse oxidativo, inflamação, pressão arterial e rigidez arterial em intensidade moderada^{47,48}.

Em relação às diferenças sexuais na redução de risco para atividade física do tipo aeróbico e de resistência, não foram identificados dados que sugerissem um efeito independente dos hormônios sexuais em mulheres vs. homens ou do ciclo ovariano ou menstrual em mulheres⁴⁹⁻⁵¹.

2.2 Recomendações para atividade física e treinamento de exercícios

Para promover a saúde na aterosclerose, a OMS recomenda atualmente 150–300 min de exercício aeróbico de intensidade moderada e 75–150 min de exercício de intensidade mais alta por semana. Na prática clínica, os pacientes podem ser aconselhados a aumentar sua contagem de passos, com um aumento de 1000 passos de qualquer base entre 2000 e 5000 passos por dia, sendo associada a uma redução de risco de 5ª 10% até uma contagem de 10.000 passos¹⁸.

O treinamento de resistência deve ser realizado 2 a 3 vezes por semana com uma duração total de quase 30 a 60 min/semana – mas não >130 a 150 min/semana – sem evidências claras sobre os resultados da aterosclerose em relação à intensidade do treinamento de resistência. Em geral, uma intensidade de 40 a 60% (treinamento de potência/explosivo) ou progresso para 70 a 85% de 1 repetição máxima, com 8 a 12 repetições até a fadiga volitiva, com 8 a 10 grupos musculares principais, em 1 a 3 séries, é recomendada⁵²⁻⁵⁴. O alongamento é recomendado para manter ou melhorar a flexibilidade dos ligamentos e tendões, como parte de um regime de exercícios mais amplo para promover a saúde cardiovascular sem uma ligação direta com a redução do risco de aterosclerose⁵³.

Todas as recomendações devem ser adaptadas com base na idade, sexo, fatores de risco pré-existent e estado de DCV e nível geral de aptidão física do indivíduo^{52,53}. Para colocar essas recomendações em prática, é importante identificar e remover potenciais barreiras à implementação sustentada de orientações sobre atividade física, tanto individual (mudança comportamental) quanto socialmente, a exemplo de ambiente natural e construído^{55,56}.

3. DIETA E RISCO DE ATEROSCLEROSE

A relação entre dieta e aterosclerose foi reconhecida pela primeira vez logo após a virada do século XX. Em 1913, Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow observou que alimentar coelhos com colesterol resultou no desenvolvimento de placa aterosclerótica

semelhante à observada em humanos⁵⁷. Em relação aos lipídios dietéticos, o trabalho posterior sobre dieta e aterosclerose mudou o foco do colesterol dietético para a quantidade e o tipo de gordura dietética^{58,59}. Alguns dados vêm de estudos observacionais e alguns de estudos intervencionais. Ambos foram essenciais para informar as recomendações atuais para a prevenção e tratamento da aterosclerose⁶⁰.

Desde a primeira observação, estabelecer a relação entre gordura alimentar e aterosclerose progrediu, passando por períodos em que os culpados eram considerados colesterol alimentar, ácidos graxos saturados, ácidos graxos trans, dietas ricas em gordura, dietas pobres em gordura e, em seguida, alimentos e componentes alimentares específicos, como, por exemplo, óleo de coco. Os protetores eram considerados ácidos graxos monoinsaturados, ácidos graxos poli-insaturados, fitoquímicos, componentes alimentares específicos, incluindo policosanóis, alquilresorcinóis, e suplementos alimentares, como a vitamina E⁶⁰.

Na maioria dos casos, como variáveis individuais, eles não resistiram ao teste do tempo. Isso provavelmente é atribuível à natureza multifatorial dos alimentos e a combinações alimentares que contribuem para os padrões alimentares diários e sinergicamente entre eles. Por exemplo, se gorduras de origem animal (laticínios e carne) substituem gorduras de origem vegetal (óleo de soja, nozes), vários outros componentes alimentares diferem, dificultando a atribuição de um resultado a um único fator. Uma abordagem potencial é focar na proporção de gordura insaturada para saturada em vez de recomendações independentes para ácidos graxos saturados, ácidos graxos monoinsaturados e ácidos graxos poli-insaturados, por ela ser consistente com a base de evidências e manter o equilíbrio relativo entre os tipos de ácidos graxos⁶⁰.

3.1 Evidências sobre a relação dieta e aterosclerose

Estudos de observação prospectiva forneceram informações relacionadas à dieta e ao risco de aterosclerose. As vantagens desses estudos incluem⁶¹:

- grande tamanho da amostra, portanto, capacidade de incluir uma ampla camada de subpopulações clinicamente relevantes;
- longos tempos de acompanhamento e frequentemente dados de endpoint rígidos;
- observações baseadas em dietas habituais, não dependendo da adesão dos participantes às mudanças impostas pelo protocolo, potencialmente em diferentes graus; e
- disponibilidade de dados prospectivos para vários pontos de tempo, capturando mudanças durante o período observacional.

Porém, a interpretação dos dados pode ser difícil, pois os comportamentos de saúde normalmente co-variam. Indivíduos que relatam maiores ingestões de gordura saturada, por exemplo, podem ter outro estilo de vida, como maiores taxas de inatividade física e uso de tabaco, que também contribuem para o risco de aterosclerose^{58,61,62}. Relatos subjetivos de ingestão de alimentos e estimativas de ingestão de nutrientes de bancos de dados de composição de alimentos podem estar sujeitos a vieses devido à natureza dos dados⁶².

O estudo Seven Countries, iniciado em 1958, estabeleceu uma forte ligação entre a gordura saturada na dieta, as concentrações plasmáticas de colesterol e a doença arterial coronariana⁶³. Estudos observacionais prospectivos posteriores, envolvendo uma ampla gama de coortes, foram inconsistentes em suas conclusões sobre a gordura saturada e os resultados da aterosclerose⁶⁴⁻⁶⁷. Grande parte da inconsistência pode ser atribuída ao foco apenas na gordura saturada e à falta de consideração ao macronutriente de substituição⁶¹. Quando o macronutriente é considerado, dietas com menor teor de gordura saturada e maior teor de gordura poli-insaturada estão associadas a menor risco relativo de doença arterial coronariana, enquanto dietas com menor teor de gordura saturada e maior teor de carboidratos estão associadas a risco relativo semelhante⁶⁵.

Para abordar melhor essa questão, uma estrutura estatística para análise de regressão multivariável, visando comparar a substituição de gordura saturada com outros macronutrientes, foi usada para estimar os efeitos relativos da substituição⁶⁸. Quando aplicada, a substituição da gordura saturada por gordura poli-insaturada resulta em maior estimativa de redução de risco, enquanto a gordura monoinsaturada gera uma estimativa de redução de risco mais modesta e os carboidratos de grãos integrais em uma redução de risco menor, mas estatisticamente significativa. A substituição da gordura saturada por carboidratos refinados ou ácidos graxos trans, por sua vez, não apresenta benefício significativo para a redução do risco de aterosclerose.

A literatura sobre o efeito da dieta e dos ensaios clínicos de intervenção da aterosclerose é ampla. Questões críticas a serem levadas em consideração ao avaliar essa vasta base estão relacionadas à magnitude da intervenção (diferença entre duas dietas); taxa de adesão dos participantes do estudo; adequação do período de intervenção e custo por pessoa⁶¹. Preocupações adicionais ao interpretar a literatura sobre gordura dietética e aterosclerose precisam ser consideradas, incluindo o conteúdo de gordura trans da gordura de teste; duração do período de intervenção quando os endpoints rígidos são avaliados; disponibilidade de biomarcadores objetivos para estabelecer a adesão, uso de métodos padrão de apuração de resultados. Uma avaliação dos dados intervencionais disponíveis, que relataram taxas de eventos incluídos, identificou quatro estudos, denominados estudos principais, aqueles que preencheram esses quatro critérios⁶⁹⁻⁷².

Uma meta-análise desses ensaios de intervenção concluiu que a substituição de gordura saturada por óleo vegetal, principalmente óleo de soja, reduziu a doença arterial coronariana em 29%. Essas descobertas foram associadas a uma redução no colesterol sérico, sugerindo conformidade com a intervenção. A inclusão de seis estudos adicionais, que não foram incluídos no grupo de estudos principais, devido ao não cumprimento de um ou mais critérios, também resultou em uma conclusão semelhante⁶¹. Foi observado que alimentos ricos em gordura saturada tendem a também ser ricos em colesterol, fatores podem ter afetado o resultado. O ensaio adicional, publicado após a revisão aprofundada, PREvención con Dieta MEDiterránea, forneceu azeite de oliva extra virgem ou nozes, fontes de ácidos graxos monoinsaturados e alguns poli-insaturados para os participantes que consumiam uma dieta mediterrânea, também resultou em taxas significativamente menores de aterosclerose⁷³.

3.2 Foco nos padrões alimentares

Uma abordagem que ganhou popularidade, para evitar desafios em torno do estabelecimento de orientação dietética a partir da redução do risco de aterosclerose, é o foco em padrões alimentares, a totalidade de todos os alimentos e bebidas consumidos durante o dia, em vez de componentes alimentares individuais. As vantagens de usar essa abordagem são que^{60,74}:

- elas consideram, simultaneamente, múltiplas variáveis alimentares;
- são baseadas em alimentos, facilitando a implementação;
- são adaptáveis a preferências pessoais, práticas étnicas e religiosas e estágios de vida;
- eliminam a necessidade de estimar a ingestão de componentes alimentares individuais, como, por exemplo, % de gordura saturada, gramas de açúcar adicionado, que raramente podem ser calculados com precisão;
- atendem aos requisitos essenciais de nutrientes da maioria dos indivíduos; e
- acomodam a inclusão de alimentos com composições de nutrientes que covariam.

3.3 Recomendações dietéticas

Em 2021, a American Heart Association (AHA) emitiu orientações dietéticas atualizadas para melhorar a saúde cardiovascular⁶⁰. Consistente com as preocupações sobre o foco em alimentos ou nutrientes individuais, a ênfase está nos padrões alimentares, assim como⁷⁵⁻⁷⁷:

- no equilíbrio energético;
- no consumo de alimentos saudáveis, como frutas e vegetais; produtos integrais; proteínas de fontes vegetais; peixes e frutos do mar; laticínios com baixo teor de gordura e sem gordura; e, se desejado, cortes magros de carne não processada;
- no consumo limitado de alimentos processados; açúcar adicionado; sal; e, se consumido, álcool;
- no uso dessas orientações, independentemente de os alimentos serem preparados ou consumidos dentro ou fora de casa.

A ingestão de álcool tem sido associada a uma menor qualidade da dieta, mesmo quando o consumo é moderado. Esta questão pode ser preocupante, devido à associação positiva concomitante entre álcool e ingestão de energia, além de maior prevalência de ingestão excessiva de álcool em adultos mais velhos^{77,78}.

Fundamental para facilitar a adoção pela população e prevenir a aterosclerose é que a orientação seja consistente com práticas alimentares comuns. Em 2023, a AHA publicou uma avaliação do alinhamento da orientação com padrões alimentares populares. Os padrões incluídos na avaliação foram as dietas DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), mediterrânea, de pescetariano, ovo/lacto-vegetariano, vegano, baixo teor de gordura, muito

baixo teor de gordura, baixo teor de carboidratos, paleolítica e muito baixo teor de carboidratos/cetogênico⁷⁴.

As descobertas indicaram que 4 dietas (estilo mediterrâneo, estilo DASH, pescetariano e ovo-lacto-vegetariano) são as que melhor se alinham com os padrões alimentares, enquanto as dietas vegana e de baixa gordura se igualam com a maioria deles. Os padrões alimentares de baixo carboidrato e muito baixo teor de gordura se alinham um pouco, embora com limitações. É recomendado que os indivíduos que buscam manter esses padrões alimentares busquem auxílio de um nutricionista registrado⁷⁴.

As dietas Paleo e com muito baixo teor de carboidratos, por sua vez, não se alinhavam bem com um padrão alimentar saudável para o coração. Considera-se que para cada padrão alimentar existem maneiras mais saudáveis e menos saudáveis de configuração. Um desafio é a grande quantidade de desinformação e a simplificação excessiva de como alguns desses padrões alimentares são apresentados⁷⁴.

4. PARAR DE FUMAR

O tabagismo é uma das principais causas de morte em todo o mundo e o fator de risco modificável mais importante para a aterosclerose. A cessação do tabagismo antes ou depois do infarto agudo do miocárdio está associada à melhora da sobrevida, e cada redução de cinco cigarros por dia após a ocorrência do infarto está associada a um declínio de 18% no risco de mortalidade, em um período médio de acompanhamento de 13 anos⁷⁹. Comparado com a redução do colesterol e o controle da hipertensão, a cessação do tabagismo é a estratégia mais econômica, sendo em pacientes com aterosclerose a medida preventiva mais importante no gerenciamento do risco cardiovascular⁸⁰.

Os resultados do estudo EUROASPIRE⁸¹ mostraram que a maioria dos pacientes com síndrome coronária aguda (SCA) recebem aconselhamento para deixar de fumar. Porém, as taxas de cessação pós-SCA permaneceram inalteradas em cerca de 50%, desde 1999. Pacientes que param imediatamente após um evento coronário agudo necessitam de menor apoio para deixar de fumar e constituem a maioria dos que conseguem cessar o tabagismo – ou seja, antigos fumantes que permanecem abstinentes durante 1 ano de acompanhamento⁸². Os fumantes que conseguem deixar de fumar não precisam de apoio adicional para evitar recaídas. Um potencial para reduzir ainda mais o risco cardiovascular reside, portanto, em estratégias focadas nos fumantes persistentes e nos que recaem⁸³.

Profissionais de saúde podem auxiliar nas taxas de cessação. Até mesmo um simples conselho para o paciente deixar de fumar, sem qualquer assistência adicional, demonstrou aumentar as taxas absolutas de cessação em 2 a 3%⁸⁴. Além disso, uma meta-análise de oito ensaios que investigaram as taxas de cessação do tabagismo mostrou que o atendimento coordenado por enfermeiros melhora as taxas de cessação do tabagismo em 25%. Diretrizes recomendam a estrutura dos Cinco As, que inclui⁸³:

1. perguntar a cada paciente sobre o uso do tabaco;
2. aconselhar todos os usuários de tabaco a parar;
3. avaliar a disposição de todos os usuários de tabaco a fazerem uma tentativa de parar;
4. auxiliar os usuários de tabaco em sua tentativa de parar; e
5. organizar o acompanhamento.

Tabela 1. Intervenções baseadas em evidências para aumentar as taxas de cessação do tabagismo.

População	Todos os fumantes com idade ≥ 18 anos (prevenção primária e secundária)
Recomendação	Fornecer intervenções comportamentais para cessação em combinação com farmacoterapia: terapia de reposição de nicotina (TRN), vareniclina e bupropiona (ou uma combinação destes)
Avaliação	O quadro dos 5 As: (1) perguntar sobre o uso do tabaco, (2) aconselhar a parar, (3) avaliar a vontade de parar, (4) auxiliar na tentativa de parar, (5) organizar o acompanhamento

Intervenções de aconselhamento comportamental	Não foi demonstrado que um aconselhamento comportamental mais extenso seja mais eficaz do que intervenções breves. Intervenções comportamentais individuais e em grupo são eficazes para ajudar fumantes a parar de fumar. O cuidado coordenado por enfermeiros pode aumentar a taxa de cessação. O apoio do parceiro e da família do indivíduo é importante
Material de autoajuda	O material genérico de autoajuda não tem mais efeito do que um breve conselho para parar de fumar
Intervenções farmacoterapêuticas	Todas as formas de TRN são eficazes. O antidepressivo bupropiona tem um efeito semelhante ao da TRN. A vareniclina na dose padrão – ou dose baixa para reduzir os efeitos colaterais – é mais eficaz do que a TRN ou a bupropiona. A combinação de dois tipos de TRN é mais eficaz do que usar um único tipo e tão eficaz quanto usar a vareniclina
Outras recomendações	O mais eficaz é uma combinação de aconselhamento comportamental breve e terapia medicamentosa, especialmente em pacientes recrutados em ambientes de saúde, usando a estrutura dos 5 As

Além das intervenções comportamentais, a terapia de reposição de nicotina (TRN), a vareniclina ou a bupropiona são intervenções medicamentosas baseadas em evidências. Quando comparado a controles não assistidos farmacologicamente, a taxa relativa de cessação bem-sucedida do tabagismo a longo prazo é aumentada em 50 a 60% com todas as formas de TRN ou bupropiona e até duas a três vezes ao usar vareniclina ou combinar dois tipos de TRN⁸⁵⁻⁸⁷. No entanto, os efeitos absolutos da medicação variam consideravelmente e podem ser maiores quando a chance de sucesso é aumentada por suporte comportamental intensivo⁸⁶.

Esta combinação de intervenção comportamental com suporte farmacológico demonstrou ser a mais eficaz para atingir a cessação do tabagismo, com maior efeito em pacientes recrutados em ambientes de saúde. Não foram detectadas diferenças entre subgrupos definidos pela motivação para parar, provedor de tratamento, número ou duração das sessões de apoio ou adesão ao tratamento. Apesar da evidência para o efeito da terapia combinada, a implementação real é limitada, com taxas relatadas em 14% dos fumantes que tentam parar⁸⁸⁻⁹⁰.

As evidências sobre a eficácia dos cigarros eletrônicos para atingir a cessação do tabagismo em relação aos cigarros convencionais mostram taxas de sucesso limitadas e sugerem potencial para danos cardiovasculares, por exemplo, por meio de mecanismos que aumentam o risco de trombose. Não há dados confiáveis que indiquem que a acupuntura, a acupressão, a terapia a laser, a hipnoterapia ou a eletroestimulação sejam eficazes para a cessação do tabagismo⁹¹.

5. ESTRESSE PSICOSSOCIAL E FATORES DE RISCO

Uma extensa literatura revela uma associação complexa, parcialmente bidirecional, de estresse psicossocial e fatores de risco com aterosclerose, com a maior parte da pesquisa focando em doença cardíaca congênita (DCC), seguida por doença cerebrovascular e hipertensão. O estresse psicossocial pode ser definido como uma ameaça ao equilíbrio homeostático decorrente de desafios ambientais psicológicos e sociais desgastantes (estressores internos e externos)⁹².

Quando limitados no tempo, esses estressores resultam em respostas físicas, emocionais e comportamentais adaptativas (luta, fuga). Embora as respostas ao estresse agudo possam ocasionar síndromes coronárias agudas (SCA) durante períodos de perturbação emocional, em pessoas com aterosclerose preexistente, os estressores crônicos são associados

a consequências consideradas fatores de risco para aterosclerose^{93,94}. Isso inclui estados persistentes de perturbação biológica, emoções negativas e estilo de vida pouco saudável⁹². Traços de personalidade e interações sociais negativas podem aumentar o nível de estresse percebido e intensificar as respostas ao estresse com consequências negativas para aterosclerose^{93,94}.

Estressores crônicos, interações sociais negativas, estados emocionais negativos e traços de personalidade duradouros são alguns aspectos considerados fatores de risco psicossociais (FRPSs), comumente investigados em populações saudáveis e pacientes com aterosclerose. Um FRPS específico pode estar implicado no desenvolvimento da aterosclerose e no risco de aterosclerose incidente, incluindo estresse percebido e solidão/isolamento social; na progressão e prognóstico ruim de aterosclerose estabelecida, como, personalidade tipo D; ou ambos, a exemplo de depressão, ansiedade⁹⁵⁻⁹⁸.

Reconhecer o impacto diverso do FRPS na saúde cardiovascular ao longo da vida, como, por exemplo, estresse no início da vida vs. estresse na idade adulta, dependendo de dados sociodemográficos, comportamentos de saúde e comorbidades, é essencial para orientar a pesquisa sobre mecanismos biocomportamentais subjacentes e oferecer recomendações clínicas. Os FRPSs, prevalentes em 10 a 40% dos pacientes com aterosclerose, apresentam riscos de aterosclerose em um padrão de dose-resposta, comparável em magnitude aos fatores de risco convencionais^{99,100}.

Este risco aumentado de aterosclerose é independente de fatores de risco demográficos e convencionais, como índice de massa corporal, hipertensão, diabetes, tabagismo e atividade física, por exemplo, para experiências adversas na infância, baixo status socioeconômico, baixo apoio social e depressão. As estimativas de efeito ajustadas sugerem que, nesse caso, os fatores de risco convencionais podem causar confusão ou agir como mediadores. Isso é apoiado por estudos que mostram uma relação causal entre depressão e aterosclerose, que é parcialmente mediada por fatores cardiometabólicos e tabagismo¹⁰¹.

Embora os FRPSs possam coexistir e se sobrepor, especialmente na categoria de emoções negativas, eles podem estar parcialmente associados à aterosclerose por meio de vias fisiológicas ou comportamentais distintas – uma área de pesquisa em andamento. Por exemplo, o ajuste para depressão manteve uma associação significativa de ansiedade com eventos cardiovasculares adversos importantes, de exaustão vital com eventos cardíacos e de estresse percebido com DCC incidente^{100,102}.

Meta-análises, por sua vez, revelam heterogeneidade moderada a alta entre estudos originais, uma ocorrência comum na pesquisa FRPS⁹⁸. A associação é maior em estudos de curto prazo para depressão e ansiedade, enquanto para propensão à raiva/hostilidade, torna-se mais clara com um acompanhamento mais longo¹⁰²⁻¹⁰⁴. Isso está de acordo com a consideração de que o momento da manifestação clínica da aterosclerose depende de diferentes correlatos fisiopatológicos de FRPSs agudos, incluindo perturbação emocional, episódicos, como depressão, ou crônicos como hostilidade¹⁰⁵.

Efeitos específicos de gênero e contribuições da psicologia positiva se tornam cada vez mais importantes na pesquisa em cardiologia comportamental. Por exemplo, os homens apresentam um risco elevado de doença arterial coronariana incidente relacionado à tensão no trabalho e um prognóstico menor de doença arterial coronariana associado à ansiedade e depressão em comparação com as mulheres¹⁰⁶. Otimismo disposicional, uma tendência a esperar resultados positivos, mesmo diante de desafios, tem sido associado tanto a um risco reduzido de doença arterial coronariana incidente, independentemente de dados sociodemográficos, fatores de risco convencionais e depressão, quanto a um melhor prognóstico em pacientes com doença arterial coronariana^{107,108}.

5.1 Mecanismos biocomportamentais

O estresse psicossocial e os fatores de risco exercem seus efeitos ateroscleróticos por meio de mecanismos fisiopatológicos diretos, que são componentes integrais da resposta biológica ao estresse e do estilo de vida pouco saudável, constituindo a resposta comportamental ao estresse. Variantes de risco genético compartilhadas, incluindo aquelas no sistema inflamatório, juntamente com a programação epigenética de genes glicocorticoides, disbiose intestinal e estresse no início da vida, podem estar subjacentes ou contribuir para FRPSs e aterosclerose ao longo da vida¹⁰⁹.

O início da resposta central ao estresse envolve o recrutamento de áreas neurobiológicas, principalmente a amígdala e outras estruturas límbicas. Isso resulta na ativação do sistema nervoso simpático e do sistema adrenal hipotálamo-hipófise, por um lado, e na

retirada da atividade vagal, por outro. As respostas cardiovasculares periféricas subsequentes, parcialmente mediadas pelos níveis circulantes de cortisol liberado, catecolaminas e receptores adrenérgicos, são multifacetadas⁹³.

Elas abrangem alterações hemodinâmicas (aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial), disfunção autonômica (redução da variabilidade da frequência cardíaca), ativação imunológica com alterações pró-inflamatórias e adesão celular, ativação plaquetária e de coagulação, bem como disfunção e dano endotelial. Os processos biológicos induzidos pelo estresse somam-se àqueles atribuíveis a um estilo de vida pouco saudável, com uma dieta rica em colesterol e açúcar, sobrepeso e inatividade física – todos contribuindo para a aterosclerose. A aterosclerose pode seguir um curso crônico e progressivo que leva à manifestação clínica ou ter um início abrupto após a ruptura da placa com formação de trombo⁹³.

Dentro de um intervalo de tempo crítico de 2 h, a perturbação emocional pode atuar como um evento desencadeador, resultando em apresentações como SCA e doença cerebrovascular aguda⁹³. As alterações fisiopatológicas iniciadas por gatilhos emocionais são qualitativamente semelhantes, mas mais pronunciadas do que as alterações de baixo grau associadas a FRPSs episódicos e crônicos. Isso é evidente, por exemplo, na frequência cardíaca e pressão arterial elevadas, na extensão da resposta protrombótica (por exemplo, níveis de dímero D refletindo a formação de fibrina) e na resposta imune inata (por exemplo, IL-6 circulante)¹⁰⁹.

5.2 Mecanismos biocomportamentais, FRPSs e aterosclerose

Comportamentos não saudáveis, incluindo distúrbios do sono, podem, por si só, promover FRPSs. Além disso, pesquisas sugerem que a inflamação relacionada à aterosclerose pode sinalizar o cérebro, induzindo neuroinflamação e disfunção neurotransmissora, acendendo assim emoções negativas, incluindo depressão¹¹⁰. Esses exemplos são representativos das muitas interações intrincadas entre mecanismos biocomportamentais e vias que ligam FRPSs à aterosclerose, que são mais estudados de forma isolada¹¹¹. Exceções incluem alguns estudos que mostram associações significativas entre FRPSs, atividade neurobiológica, alterações inflamatórias (na medula óssea, parede arterial e circulação) e resultados de aterosclerose, na mesma população de estudo¹¹².

REFERÊNCIAS

1. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health. *J Am Coll Cardiol.* 2022, 80:2361-71.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
3. Wurie HR, Cappuccio FP. Cardiovascular disease in low- and middle-income countries: an urgent priority. *Ethn Health.* 2012, 17:543-50.
4. CDC. Know your risk for heart disease. 2023. Disponível em: https://www.cdc.gov/heartdisease/risk_factors.htm.
5. Rippe JM. Lifestyle strategies for risk factor reduction, prevention, and treatment of cardiovascular disease. *Am J Lifestyle Med.* 2019, 13:204-12.
6. Aggarwal M, Bozkurt B, Panj Rath G, et al.. Lifestyle modifications for preventing and treating heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018, 72:2391-405.
7. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126–31.
8. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, et al. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol.* 1999;87(3):1003–8.

9. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, et al. Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(8):1575–81.
10. Adams V, Linke A, Winzer E. Skeletal muscle alterations in HFrEF vs. HFpEF. *Curr Heart Fail Rep.* 2017;14(6):489–97.
11. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012;380(9838):219–29.
12. Garcia L, Pearce M, Abbas A, Mok A, Strain T, Ali S, et al. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. *Br J Sports Med.* 2023;57(15):979–89.
13. Ji H, Gulati M, Huang TY, Kwan AC, Ouyang D, Ebinger JE, et al. Sex differences in association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(8):783–93.
14. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL, Kohl 3rd HW, Haskell W, Lee IM. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation.* 2011;124(7):789–95.
15. Evenson KR, Wen F, Herring AH. Associations of accelerometry-assessed and self-reported physical activity and sedentary behavior with all-cause and cardiovascular mortality among US adults. *Am J Epidemiol.* 2016;184(9):621–32.
16. Dowd KP, Szeklicki R, Minetto MA, Murphy MH, Polito A, Ghigo E, et al. A systematic literature review of reviews on techniques for physical activity measurement in adults: a DEDIPAC study. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2018;15(1):15.
17. Pandey A, Mehta A, Paluch A, Ning H, Carnethon MR, Allen NB, et al. Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology pooled cohort equations to estimate atherosclerotic cardiovascular disease risk by self-reported physical activity levels. *JAMA Cardiol.* 2021;6(6):690–6.
18. Stens NA, Bakker EA, Manas A, Buffart LM, Ortega FB, Lee DC, et al. Relationship of daily step counts to all-cause mortality and cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(15):1483–94.
19. Banach M, Lewek J, Surma S, Penson PE, Sahebkar A, Martin SS, et al. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(18):1975–85.
20. Hochsmann C, Knaier R, Eymann J, Hintermann J, Infanger D, Schmidt-Trucksass A. Validity of activity trackers, smartphones, and phone applications to measure steps in various walking conditions. *Scand J Med Sci Sports.* 2018;28(7):1818–27.
21. Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sa TH, Smith AD, Sharp SJ, et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(9):811–29.
22. Blodgett JM, Ahmadi MN, Atkin AJ, Chastin S, Chan HW, Suorsa K, et al. Device-measured physical activity and cardiometabolic health: the prospective physical activity, sitting, and sleep (ProPASS) consortium. *Eur Heart J.* 2024;45(6):458–71.
23. Letnes JM, Berglund I, Johnson KE, Dalen H, Nes BM, Lydersen S, et al. Effect of 5 years of exercise training on the cardiovascular risk profile of older adults: the Generation 100 randomized trial. *Eur Heart J.* 2022;43(21):2065–75.

24. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024–35.
25. Kokkinos P, Faselis C, Samuel IBH, Pittaras A, Doumas M, Murphy R, et al. Cardiorespiratory fitness and mortality risk across the spectra of age, race, and sex. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(6):598–609.
26. Letnes JM, Dalen H, Vesterbeekmo EK, Wisloff U, Nes BM. Peak oxygen uptake and incident coronary heart disease in a healthy population: the HUNT Fitness Study. *Eur Heart J*. 2019;40(20):1633–9.
27. Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, et al. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*. 2004;117(12):912–8.
28. Williams PT. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(5):754–61.
29. Lock M, Yousef I, McFadden B, Mansoor H, Townsend N. Cardiorespiratory fitness and performance adaptations to high-intensity interval training: are there differences between men and women? A systematic review with meta-analyses. *Sports Med*. 2024;54(1):127–67.
30. Dibben GO, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023;44(6):452–69.
31. McDermott MM, Tian L, Liu K, Guralnik JM, Ferrucci L, Tan J, et al. Prognostic value of functional performance for mortality in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(15):1482–9.
32. Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Johnson L, Kramer S, Carter DD, et al. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3(3):CD003316.
33. Momma H, Kawakami R, Honda T, Sawada SS. Muscle-strengthening activities are associated with lower risk and mortality in major non-communicable diseases: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Sports Med*. 2022;56(13):755–63.
34. Saeidifard F, Medina-Inojosa JR, West CP, Olson TP, Somers VK, Bonikowske AR, et al. The association of resistance training with mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(15):1647–65.
35. Lundby C, Montero D, Joyner MJ. Biology of VO₂ max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiol*. 2017;220(2):218–28.
36. Tschakovsky ME, Joyner MJ. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(1):151–61.
37. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, Lucia A. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330–58.
38. Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(8):600–11.
39. Villar-Fincheira P, Sanhueza-Olivares F, Norambuena-Soto I, Cancino-Arenas N, Hernandez-Vargas F, Troncoso R, et al. Role of interleukin-6 in vascular health and disease. *Front Mol Biosci*. 2021;8:641734.
40. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. 2006;12:6–33.

41. Severinsen MC, Pedersen BK. Muscle-organ crosstalk: the emerging roles of myokines. *Endocr Rev.* 2020;41(4):594–609.
42. Mallat Z, Binder CJ. The why and how of adaptive immune responses in ischemic cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res.* 2022;1:431–44.
43. Meyer-Lindemann U, Moggio A, Dutsch A, Kessler T, Sager HB. The impact of exercise on immunity, metabolism, and atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
44. Silva J, Meneses AL, Parmenter BJ, Ritti-Dias RM, Farah BQ. Effects of resistance training on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2021;333:91–9.
45. Bouviere J, Fortunato RS, Dupuy C, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP, Louzada RA. Exercise-stimulated ROS sensitive signaling pathways in skeletal muscle. *Antioxidants.* 2021;10(4).
46. Li Y, Hanssen H, Cordes M, Rossmeissl A, Endes S, Schmidt-Trucksass A. Aerobic, resistance and combined exercise training on arterial stiffness in normotensive and hypertensive adults: a review. *Eur J Sport Sci.* 2015;15(5):443–57.
47. Salimans L, Liberman K, Njemini R, Kortekaas Krohn I, Gutermuth J, Bautmans I. The effect of resistance exercise on the immune cell function in humans: a systematic review. *Exp Gerontol.* 2022;164:111822.
48. Liu H, Shivgulam ME, Schwartz BD, Kimmerly DS, O'Brien MW. Impact of exercise training on pulse wave velocity in healthy and clinical populations: a systematic review of systematic reviews. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2023;325(5):H933–H948.
49. D'Souza AC, Wageh M, Williams JS, Colenso-Semple LM, McCarthy DG, McKay KA, et al. Menstrual cycle hormones and oral contraceptives: a multimethod systems physiology-based review of their impact on key aspects of female physiology. *J Appl Physiol.* 2023;135(6):1284–99.
50. Moreau KL, Clayton ZS, DuBose LE, Rosenberry R, Seals DR. Effects of regular exercise on vascular function with aging: does sex matter? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;326(1):H123–H137.
51. Hong J, Park Y. Microvascular function and exercise training: functional implication of nitric oxide signaling and ion channels. *Pulse (Basel).* 2024;12(1):27–33.
52. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451–62.
53. Paluch AE, Boyer WR, Franklin BA, Laddu D, Lobelo F, Lee DC, et al. Resistance exercise training in individuals with and without cardiovascular disease: 2023 update: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2024;149(3):e217–e231.
54. Fragala MS, Cadore EL, Dorgo S, Izquierdo M, Kraemer WJ, Peterson MD, Ryan ED. Resistance training for older adults: position statement from the National Strength and Conditioning Association. *J Strength Cond Res.* 2019;33(8):2019–52.
55. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W, et al. The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med.* 2013;46(1):81–95.
56. Karmeniemi M, Lankila T, Ikaheimo T, Koivumaa-Honkanen H, Korpelainen R. The built environment as a determinant of physical activity: a systematic review of longitudinal studies and natural experiments. *Ann Behav Med.* 2018;52(3):239–51.

57. Finking G, Hanke H. Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis*. 1997;135(1):1–7.
58. Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Appel LJ, Kris-Etherton PM, Meyer KA, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(3):e39–e53.
59. Dietary guidelines for Americans. Disponível em: <http://www.cnpp.usda.gov/DGAs2000Guidelines.htm>, 2000.
60. Lichtenstein AH, Appel LJ, Vadiveloo M, Hu FB, Kris-Etherton PM, Rebholz CM, et al. Dietary guidance to improve cardiovascular health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(23):e472–e487.
61. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136(3):e1–e23.
62. Sotos-Prieto M, Christophi C, Black A, Furtado JD, Song Y, Magiatis P, et al. Assessing validity of self-reported dietary intake within a Mediterranean diet cluster randomized controlled trial among US firefighters. *Nutrients*. 2019;11(9).
63. Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1980.
64. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:535–46.
65. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, Pereira MA, Balter K, Fraser GE, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1425–32.
66. de Souza RJ, Mente A, Maroleanu A, Cozma AI, Ha V, Kishibe T, et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015;351:h3978.
67. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(14):1538–48.
68. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2013. p. 317–319, 1–16.
69. Leren P. The Oslo Diet-Heart study: eleven-year report. *Circulation*. 1970;42(5):935–42.
70. Dayton S, Pearce ML. Prevention of coronary heart disease and other complications of arteriosclerosis by modified diet. *Am J Med*. 1969;46(5):751–62.
71. Trial I. Clinical. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet*. 1968;2(7570):693–9.
72. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Elosuo R, Paavilainen E. Cholesterol-lowering diet and mortality from coronary heart disease. *Lancet*. 1972;2(7792):1418–9.
73. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2018;378:e34.

74. Gardner CD, Vadiveloo MK, Petersen KS, Anderson CAM, Springfield S, Van Horn L, et al. Popular dietary patterns: alignment with American Heart Association 2021 dietary guidance: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023;147(22):1715–30.
75. Breslow RA, Chen CM, Graubard BI, Jacobovits T, Kant AK. Diets of drinkers on drinking and nondrinking days: NHANES 2003-2008. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):1068–75.
76. Bogh-Sorensen L, Biloft-Jensen A, Groth MV, Matthiessen J, Fagt S, Hels O. Association between alcohol intake and diet quality. *Ugeskr Laeger*. 2009;171(9):695–9.
77. Brenes JC, Gomez G, Quesada D, Kovalskys I, Rigotti A, Cortes LY, et al. Alcohol contribution to total energy intake and its association with nutritional status and diet quality in eight Latin American countries. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(24).
78. Breslow RA, Castle IP, Chen CM, Graubard BI. Trends in alcohol consumption among older Americans: national health interview surveys, 1997 to 2014. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(5):976–86.
79. Gerber Y, Rosen L J, Goldbourt U, Benyamini Y, Drory Y, Israel Study Group. First Acute Myocardial Infarction. Smoking status and long-term survival after first acute myocardial infarction a population-based cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2382–7.
80. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121:750–8.
81. Snaterse M, Deckers J W, Lenzen M J, et al. Smoking cessation in European patients with coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the European society of cardiology. *Int J Cardiol*. 2018;258:1–6.
82. Snaterse M, Scholte OpReimer W J, Dobber J, et al. Smoking cessation after an acute coronary syndrome: immediate quitters are success fulquitters. *Neth Heart J*. 2015;23:600–7.
83. Livingstone-Banks J, Norris E, Hartmann-Boyce J, et al. Relapse prevention interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:CD3999.
84. Stead L F, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2:CD165.
85. Snaterse M, Dobber J, Jepma P, et al. Effective components of nurse-coordinated care to prevent recurrent coronary events: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2016;102:50–6.
86. Hartmann-Boyce J, Chepkin S C, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD146.
87. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD9329.
88. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5:CD6103.
89. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD8286.
90. Shiffman S, Brockwell SE, Pillitteri JL, Gitchell JG. Use of smoking-cessation treatments in the United States. *Am J PrevMed*. 2008;34:102–11.

91. Kennedy C D, van Schalkwyk M C I, McKee M, Pisinger C. The cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review of experimental studies. *PrevMed*. 2019;127:105770.
92. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):502–13.
93. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1404–10.
94. Kivimaki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):215–29.
95. Richardson S, Shaffer JA, Falzon L, Krupka D, Davidson KW, Edmondson D. Meta-analysis of perceived stress and its association with incident coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2012;110(12):1711–6.
96. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016;102(13):1009–16.
97. Lodder P, Wicherts JM, Antens M, Albus C, Bessonov IS, Condén E, et al. Type D personality as a risk factor for adverse outcome in patients with cardiovascular disease: an individual patient-data meta-analysis. *Psychosom Med*. 2023;85(2):188–202.
98. Li J, Ji F, Song J, Gao X, Jiang D, Chen G, et al. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(7):e034135.
99. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–37.
100. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(1):100–10.
101. de Geus EJC. Mendelian randomization supports a causal effect of depression on cardiovascular disease as the main source of their comorbidity. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(1):e019861.
102. Chida Y, Steptoe A. The association of anger and hostility with future coronary heart disease: a meta-analytic review of prospective evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(11):936–46.
103. Meijer A, Conradi HJ, Bos EH, Thombs BD, van Melle JP, de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(3):203–16.
104. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(4):511–9.
105. Kop WJ. Chronic and acute psychological risk factors for clinical manifestations of coronary artery disease. *Psychosom Med*. 1999;61(4):476–87.
106. Smaardijk VR, Maas A, Lodder P, Kop WJ, Mommersteeg PMC. Sex and gender-stratified risks of psychological factors for adverse clinical outcomes in patients with ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2020;302:21–9.
107. Rozanski A, Bavishi C, Kubzansky LD, Cohen R. Association of optimism with cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2019;2(9):e1912200.

108. DuBois CM, Lopez OV, Beale EE, Healy BC, Boehm JK, Huffman JC. Relationships between positive psychological constructs and health outcomes in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2015;195:265–80.
109. Pedersen SS, von Kanel R, Tully PJ, Denollet J. Psychosocial perspectives in cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3_suppl):108–15.
110. Wirtz PH, von Kanel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(11):111.
111. Gold SM, Kohler-Forsberg O, Moss-Morris R, Mehnert A, Miranda JJ, Bullinger M, et al. Comorbid depression in medical diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):69.
112. von Kanel R. Unraveling the connection: tracing the link between neurobiological and peripheral physiological responses to acute stress, and long-term cardiovascular risk. *J Psychosom Res.* 2023;111431.