

Artigo de Revisão

Calcificação na artéria coronária em atletas de endurance: uma revisão narrativa

Coronary artery calcification in endurance athletes: a narrative review

Gabriele Justo Canevazzi¹, Francielle Santos Almeida¹, Adriana Boiteux do Carmo², Marianne Peixoto Sobral Giroldo Badessa³, Pedro Gabriel Senger Braga⁴, Marcelo Luiz Peixoto Sobral⁵

Canevazzi GJ, Almeida FS, Carmo AB, Badessa MPS, Braga PG, Sobral MLP. Calcificação na artéria coronária em atletas de endurance: uma revisão narrativa / *Coronary artery calcification in endurance athletes: a narrative review*. Rev Med (São Paulo). Rev Med (São Paulo). 2022 maio-jun.;101(3):e-191536.

RESUMO: Introdução: a doença cardiovascular é a principal causa de morte em todo o mundo e a doença arterial coronariana se destaca pelo número de óbitos. A calcificação da artéria coronária (CAC) aumentada é um fator de risco para eventos coronarianos, no entanto, homens adultos saudáveis com alta carga de treino ao longo dos anos e com histórico de longas provas de resistência demonstram altos valores de CAC. Objetivo: tendo em vista o paradoxo existente entre os efeitos do treinamento físico extenuante e o desenvolvimento da calcificação coronariana, o presente estudo tem como objetivo avaliar o mecanismo da CAC em homens adultos fisicamente ativos. Métodos: Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa, tendo como base, produções científicas nas línguas portuguesa e inglesa, nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Eletronic Library On-line (SciELO) e US National Library of Medicine (NCBI). Resultados: Em um estudo, 150, dos 284 participantes (53%), tinham o escore de CAC mediano de 35,8 [9,3-145,8]. O volume médio de exercício ao longo da vida foi de 2,9 [1,9-4,4] horas/semana, resultando em 1356 [851-2030] equivalentes metabólicos de tarefa (MET)-min/semana. Além disso, a presença da CAC foi mais comum naqueles com maiores volumes de exercícios ao longo da vida. Assim como em outros trabalhos, pode-se considerar que maiores pontuações da CAC e maiores placas coronárias em atletas podem ser interpretados como um efeito deletério do exercício nas artérias coronárias, entretanto, a natureza calcificada e estável das placas em homens atletas também podem ser considerada como protetora contra a

ruptura da placa e infarto agudo do miocárdio. Conclusão: Os atletas de endurance estão mais predispostos ao aumento da calcificação da artéria coronária que indivíduos menos ativos ou sedentários, contudo o que se observa é que as altas cargas de exercício físico ao longo da vida parecem promover mais benefícios do que risco a saúde cardiovascular.

Palavras-chave: Calcificação vascular; Atletas; Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT: Introduction: cardiovascular disease is the leading cause of death worldwide and coronary artery disease stands out for the number of deaths. Increased coronary artery calcification is a risk factor for coronary events, however, healthy adult men with a high training load over the years and with a history of long endurance tests demonstrate high CAC values. Objective: in view of the paradox between the effects of strenuous physical training and the development of CAC, this study aims to assess the CAC in physically active adult men. Methods: This study is characterized as a narrative review, based on scientific productions in Portuguese and English, in the following databases: National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and US National Library of Medicine (NCBI). Results: In the study, 150 of 284 participants (53%) had a median CAC score of 35.8 [9.3-145.8]. The mean lifetime exercise volume was 2.9 [1.9-4.4] hours/week, resulting in 1356 [851-2030] metabolic equivalent of task (MET)-min/week. In addition, the presence of CAC was more

1. Graduada em Medicina pelo Centro Universitário das Américas (FAM), São Paulo, SP. ORCID: Canevazz GJ - <https://orcid.org/0000-0002-1351-5033>; Almeida FS - <https://orcid.org/0000-0003-0041-3705>. E-mail: gabrielecanevazzi@gmail.com, franmed.sa@gmail.com.
2. Graduada em Medicina, Centro Universitário das Américas (FAM). São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0003-2185-3224>. E-mail: adrianaboiteux-docarmo@gmail.com.
3. Mestre pela UNIFESP e docente no curso de medicina do Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0002-7855-1799>. E-mail: mariannesobral@hotmail.com.
4. Laboratório de Metabolismo de Lípidos do Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0002-6690-6345>. Email: Pedro.senger@gmail.com.
5. Doutor em ciências pela Universidade de São Paulo (USP), Departamento de Cirurgia Cardiovascular e Torácica, Instituto do Coração, São Paulo, SP. Docente no curso de medicina do Centro Universitário das Américas (FAM) e do Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP. <https://orcid.org/0000-0003-3431-7033>. E-mail: marcelo.sobral@fm.usp.br.

Endereço para correspondência: Rua Bela Cintra, 672 apt 910. Consolação - São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01415-000

common in those with higher exercise volumes throughout life. As in other studies, it can be considered that higher CAC scores and higher coronary plaques in athletes can be interpreted as a deleterious effect of exercise on the coronary arteries, however, the calcified and stable nature of the plaques in male athletes can also be considered as protective against plaque rupture and acute myocardial infarction. Conclusion: Endurance athletes are

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte no mundo, sendo a doença arterial coronariana (DAC) de causa aterosclerótica, a responsável pelo maior número de óbitos, principalmente nos homens¹. A aterosclerose é produto do depósito de lipídeos oxidados, materiais fibrosos e aumento das citocinas inflamatórias. O processo aterosclerótico tem evolução lenta e necessita de anos para a sua manifestação. Com o avançar da doença, ocorre obstrução da artéria, com consequente diminuição do fluxo sanguíneo local e da oferta de oxigênio e nutrientes para os tecidos, desencadeando o processo isquêmico. A manifestação da DAC acontece como angina e infarto, ocorrendo predominantemente, a partir da quinta década de vida².

Por outro lado, a prática de atividade física e o treinamento físico reduzem a morbimortalidade por DCV. Os benefícios da atividade física relacionadas à saúde cardiovascular são observados a partir de práticas diárias de 15 minutos, que se associam a uma redução de 14% na mortalidade³. Entretanto, alguns estudos reportaram que o treinamento físico em excesso poderia produzir efeitos cardíacos deletérios, dentre eles, a calcificação das artérias coronárias (CAC)^{4,6}. A CAC é um importante fator de risco para eventos coronarianos em indivíduos assintomáticos, expondo ao maior risco aqueles com valores de ≥ 100 unidades de Agatston. Embora a prática de exercício físico seja um hábito associado à longevidade e capaz de reduzir substancialmente o risco de eventos cardiovasculares e mortalidade⁷, apontamentos mostraram que corredores de ultradistância e maratona tem escore de CAC mais altos quando comparados aos participantes de eventos mais curtos⁸.

OBJETIVO

Tendo em vista o paradoxo existente entre os efeitos do treinamento físico extenuante e o desenvolvimento da CAC, o presente estudo tem como objetivo avaliar o mecanismo da CAC em atletas de endurance.

MÉTODOS

Este estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa, tendo como base produções científicas, preferencialmente, de 2010-2020 nas línguas portuguesa

more predisposed to increased coronary artery calcification than less active or sedentary individuals, however, what is observed is that high loads of physical exercise throughout life seem to promote more benefits than risk to cardiovascular health.

Keywords: Vascular calcification; Athletes; Cardiovascular disease.

e inglesa, nas seguintes bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library On-line* (SciELO) e *US National Library of Medicine* (NCBI). Os descritores utilizados foram “coronary artery calcification” e “exercise training” - 315 artigos, “coronary artery calcification” e “middle age men” - 1035 artigos, “coronary artery calcification” e “marathon” - 14 artigos, “coronary artery calcification” AND “endurance athlete” - 41 artigos. Após esse resultado, foram seguidos, consecutivamente, os seguintes passos: leitura seletiva e escolha do material adequado ao objetivo do estudo; leitura analítica e análise dos textos; leitura interpretativa e redação do texto. Dentre as publicações encontradas, 60 possuíam contribuições significativas para o estudo em questão. Por tratar-se de uma revisão narrativa, não foi necessária aprovação de um Comitê de Ética e Pesquisa.

RESULTADOS

No estudo de Aengevaren et al.⁵ 150 dos 284 participantes (53%) tinham o escore de CAC mediano de 35,8 [9,3-145,8]. O volume médio de exercício ao longo da vida foi de 2,9 [1,9-4,4] horas/semana, resultando em 1356 [851-2030] equivalentes metabólicos de tarefa (MET)-min/semana. Além disso, a presença da CAC foi mais comum naqueles com maiores volumes de exercícios ao longo da vida. Os que realizavam > 2.000 MET-min/semana com mais frequência tiveram CAC > 0 (68%) em comparação com o grupo < 1000 MET-min/semana (43%). Pontuações CAC, área da CAC e o número de regiões de interesse foram significativamente maiores no grupo que realizou um volume de treino > 2.000 MET-min/semana em comparação ao grupo que realizou < 1000 MET-min/semana. Na análise ajustada, as análises multivariadas demonstraram uma prevalência de CAC significativamente maior naqueles que faziam > 2.000 MET min/semana versus < 1000 MET-min/semana. Em resumo, evidenciou-se uma prevalência de CAC de 68% para aqueles com MET > 2000 min/semana em uma amostra de 75 indivíduos. A prevalência de placa foi significativamente maior (calcificada, não calcificada, mista < 130 HU ou mista > 130 HU) no grupo mais ativo (77%) quando comparado com o grupo menos ativo (56%). Entretanto, em participantes com aterosclerose coronariana, a menor prevalência de placas mistas foi observada no grupo mais ativo (48%) em comparação ao grupo menos ativo (69%). Além disso, observou-se que o

grupo mais ativo tinha com maior frequência apenas placas calcificadas em comparação com o grupo menos ativo (ORajustado = 3,57 (IC 95%: 1,28 - 9,97). Portanto, o grupo mais ativo demonstrou uma composição de placas com características benignas, com menos placas mistas e, frequentemente, placas calcificadas. Essas observações podem explicar o aumento da longevidade observada nos indivíduos que praticam treinamento físico. Apesar da presença de mais aterosclerose coronariana nos participantes mais ativos, estes dados não sugerem que haja o aumento da mortalidade nesses indivíduos⁵.

No estudo de Merghani et al.⁴ os atletas foram definidos como aqueles com idade > 40 anos, que correram ≥ 16 quilômetros por semana. Além disso, era necessário que houvesse a continuidade da prática por pelo menos 10 anos, e competir no mínimo 10 eventos de resistência incluindo maratonas (42,2 km), meias maratonas (21,1 km). Neste trabalho, as placas ateroscleróticas foram definidas como uma irregularidade que causa qualquer grau de estenose luminal. A aterosclerose coronariana significativa foi definida como CAC > 70º percentil e/ou a presença de placa associada a > 50% de estenose luminal em um único segmento coronário. Com isso, a avaliação de CAC evidenciou que grande parte dos atletas (52% homens) e controles (59% homens) tinha um escore de cálcio da artéria coronária normal (CAC = 0 unidades Agatston) e apenas 25 (16%) atletas e 18 (19,5 %) os controles tiveram um CAC > 70º percentil. De modo geral, não houve diferenças significativas entre atletas e controles com relação à proporção com CAC = 0 ou CAC > 70º percentil. Entretanto, quando as pontuações da CAC foram analisadas em relação aos valores absolutos, os atletas tiveram maior prevalência de pontuações CAC coronárias moderadas a gravemente elevadas ≥ 300 unidades de Agatston; 12 (11,3%) atletas do sexo masculino tiveram uma pontuação CAC ≥ 300 unidades de Agatston enquanto este achado não foi encontrado em nenhum dos homens sedentários. O escore da CAC mediano em atletas do sexo masculino com CAC > 1 foi maior do que em homens sedentários com CAC > 1, 86 em comparação a 3. Atletas do sexo masculino tiveram uma prevalência maior de placas coronárias em comparação com os homens sedentários, 47 (44%) contra 12 (22%). No geral, placas foram observadas em 106 atletas e 54 controles. Em resumo desta amostra (n=106), a prevalência de CAC foi cerca de 48% naqueles que correram ≥ 10 milhas por semana durante 10 anos e competiram em um mínimo de 10 eventos de resistência. Além disso, a prevalência de placa é de 44%, porém dessas, 72% são calcificadas. Isso demonstra escores de CAC mais elevados e maior número de placas coronárias ateroscleróticas nesses indivíduos. Assim, pode-se considerar que maiores pontuações da CAC e maiores placas coronárias em atletas podem ser interpretados como um efeito deletério do exercício nas artérias coronárias, entretanto, a natureza calcificada e estável das

placas em homens atletas também podem ser considerada como protetora contra a ruptura da placa e infarto agudo do miocárdio.

DeFina et al.⁹ estudaram 21.758 homens americanos saudáveis e os dividiram com base no nível de atividade física, em indivíduos com desempenho <1.500, 1.500 a 2.999 e ≥ 3.000 MET-min/sem. Os indivíduos mais ativos, definidos como mais de 3.000 (MET) - minutos/semana (equivalente a correr aproximadamente 6,5 km/d ou 250-300 min/sem), eram mais propensos a ter um CAC >100 em comparação com indivíduos que realizam menos atividade física. Coletivamente, esses resultados indicam que os atletas são mais propensos a ter CAC alto do que os seus pares sedentários. Nesse estudo, foi demonstrado que embora o CAC esteja associado ao aumento do risco cardiovascular entre os indivíduos com CAC < 100, a mortalidade foi menor nos indivíduos mais ativos em comparação com os indivíduos menos ativos (<1500 MET-min/sem). Entre os indivíduos com CAC > 100, o risco não foi significativamente diferente entre os grupos referente ao volume de atividade física. Observa-se, portanto, que embora o aumento da carga semanal de treino esteja associado à CAC, este, por sua vez, não é um fator causal para o maior desfecho em mortalidade por causa cardiovascular.

A amostra do estudo de Jafar et al.¹⁰ incluiu 56 corredores que competiram por 10 ou mais anos. Os corredores foram divididos em 3 categorias: Grupo A composto por corredores que competiram em pelo menos 10 ultramaratonas (corridas cobrindo mais de 50 km) e/ou competições de Ironman em 10 anos. O Grupo B incluiu corredores que participaram de mais de 9 maratonas ao longo de 10 anos. O Grupo C foi composto por corredores que competiram em mais de 9 corridas mais curtas, definidas como corridas cobrindo menos de 13,1 milhas em 10 anos. A pontuação de CAC > 100 foi usada para definir um grupo com maior risco de eventos cardiovasculares futuros. Entre os corredores que participaram de corrida de longa distância (grupos A e B), 73,3% dos corredores tiveram pontuação CAC maior que 0, enquanto apenas 23,1% dos corredores do grupo C tiveram pontuação CAC maior que 0. Além disso, 70% dos atletas do grupo A + B ficaram acima do 50º percentil, ao passo que apenas 19,2% dos corredores do grupo C foram classificados acima do 50º percentil. Cerca de 10% dos corredores do grupo A+B tiveram pontuações CAC > 100, em comparação com apenas 11,5% dos corredores do grupo C. Em suma, corredores de ultradistância e de maratona tiveram pontuações CAC mais altas do que corredores que participaram de eventos mais curtos¹⁰.

DISCUSSÃO

Analisar os aspectos da evolução da aterosclerose é determinante para o entendimento do desfecho

em evento ou até mortalidade relacionada a DAC¹¹. Diferentes fatores de risco atuando em conjunto podem determinar a ocorrência da aterosclerose¹². Estes podem ser divididos em modificáveis (tabagismo, sedentarismo, obesidade, estresse, dislipidemia e hipertensão arterial) e não modificáveis (diabetes mellitus, hipertensão familiar, trombofilias, sexo, idade e hereditariedade)¹³. A aterosclerose é uma doença inflamatório-proliferativa que progride por manutenção contínua desses mecanismos e, também, de modo abrupto, por complicação trombótica de lesão preexistente¹⁴. Uma vez que a aterosclerose é postulada como uma doença progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídeos, elementos fibrosos e inflamatórios, especificamente de resposta à injúria endotelial vascular¹⁴⁻¹⁶, está associada às forças mecânicas, como a hipertensão arterial, toxinas exógenas, como aquelas encontradas no tabaco, proteínas anormalmente glicosiladas associadas com os diabetes mellitus, lipídeos ou proteínas modificadas pela oxidação e, possivelmente, infecções virais e bacterianas^{14,17,18}.

Por outro lado, o treinamento regular melhora o perfil de risco de DCV, reduzindo os triglicerídeos plasmáticos e aumentando o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C)¹⁹. Além disso, reduz a pressão arterial²⁰, melhora o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina²¹. Também reduz a massa corporal e os marcadores inflamatórios²². Benefícios são evidenciados no tocante da função endotelial melhorada²³, tônus vagal aumentado, desencadeando frequências cardíacas mais baixas²⁴, remodelação vascular incluindo diâmetros maiores de vasos e uma biodisponibilidade aumentada de óxido nítrico²⁵. Portanto, essas melhorias nos fatores de risco podem explicar a redução nas DCV²⁶.

A prática de exercício físico de atletas não impede o desenvolvimento da aterosclerose central e periférica²⁷. Os mecanismos subjacentes ao aumento da aterosclerose coronariana em atletas são amplamente desconhecidos, mas existem vias potenciais, embora especulativas, que podem vincular o treinamento físico ao CAC e ao desenvolvimento de placa²⁸.

As catecolaminas aumentam a frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca durante o exercício. O aumento do débito cardíaco induzido pelo exercício pode aumentar o estresse mecânico na parede do vaso coronário e interromper os padrões de fluxo sanguíneo laminar, levando à lesão da parede do vaso, fator que pode desencadear o aparecimento da aterosclerose prematura²⁹. A pressão arterial elevada pode acelerar a aterosclerose coronariana³⁰. O achado de que o exercício físico vigoroso foi associado à placa aterosclerótica e à prevalência de CAC se encaixa nessa hipótese, pois o exercício mais intenso está associado aos aumentos tanto na frequência cardíaca quanto na pressão arterial sistólica⁵.

Os efeitos do exercício nas vitaminas, minerais e hormônios também podem fortalecer a associação entre

exercício e aterosclerose coronariana. As concentrações séricas de vitamina D estão inversamente relacionadas ao CAC^{31,32} e podem acelerar a aterosclerose em atletas com deficiência de vitamina D³³. Da mesma forma, o magnésio pode prevenir a calcificação vascular por meio de múltiplos mecanismos³⁴ e as concentrações de magnésio sérico estão inversamente associadas ao CAC³⁵, enquanto os atletas podem ter baixas concentrações de magnésio³⁶. O paratormônio aumenta durante o exercício³⁷ o que provavelmente sugere uma diminuição na concentração de cálcio ionizado durante o exercício. A razão e o destino da redução da concentração sérica de cálcio são desconhecidos³⁸. No entanto, níveis mais elevados de paratormônio estão associados à maior carga de doença aterosclerótica³⁹. A exposição repetida a níveis mais elevados de níveis de paratormônio após o exercício pode, portanto, acelerar a aterosclerose coronariana em atletas²⁸.

A inflamação tem um papel importante no desenvolvimento da aterosclerose coronariana e o exercício físico modula a inflamação⁴⁰. A prática de exercício a longo prazo reduz a inflamação⁴¹, entretanto, o exercício agudo pode aumentar a inflamação⁴². Embora haja grande corpo de evidências apoiando a supressão da inflamação em atletas, exercícios de alta intensidade, frequentes e prolongados podem produzir um efeito inflamatório, acelerando a aterosclerose coronariana²⁸.

Dada essa relação entre exercício físico extenuante e a CAC, tem-se que a calcificação se associa com a instabilidade, podendo influenciar no rompimento da placa⁴³. Todavia, o acúmulo de cálcio pode estar associado com a baixa probabilidade de um evento trombótico⁴⁴. Isto posto, a calcificação vascular é um processo fisiopatológico relevante e que se correlaciona com a aterosclerose coronária, determinando alterações fisiopatológicas como, por exemplo, a diminuição da complacência vascular e a elevação da pressão de pulso (por aumentar a pressão arterial sistólica e diminuir a pressão arterial diastólica), além de alterações distributivas do fluxo e perda de mecanismos de autorregulação⁴⁵. De modo geral, foram identificados quatro mecanismos para iniciar a calcificação (Quadro 1).

Quadro 1 - Mecanismos da calcificação⁴⁴

Mecanismos de calcificação	
1	Morte de células inflamatórias e liberação de corpos apoptóticos e detritos necróticos pelo ateroma, que servem como locais de nucleação para a formação de cristais de fosfato de cálcio.
2	Circulação de complexos que servem como locais para a cristalização do complexo de cálcio.
3	Expressão local reduzida de inibidores de mineralização.
4	Indução da formação óssea resultante da diferenciação de pericitos e/ou células do músculo liso vascular.

Dentre os processos citados, o de calcificação vascular, propriamente dito, inclui mecanismos ativos e passivos. A biomineralização vascular ativa envolve mecanismos celulares e leva ao tecido calcificado organizado, sendo regulada por células locais, tais como: células do músculo liso vascular intimal, derivadas da média, pericitos e as células semelhantes aos periquitos, que se diferenciam em um fenótipo osteoblástico. Por outro lado, a calcificação passiva é um processo independente da atividade celular, pois resulta da deposição de íons cálcio e fosfato e leva a “calcificação amorfa”⁴⁶. Contudo, esse processo ocorre na ausência de inibidores da calcificação (proteína Gla da matriz e a fetuina-A), levando a sobrecarga de cálcio e conseqüentemente a formação de microcalcificações. Assim, as células do músculo liso vascular, sob condições pró-osteogênicas, continuam a transdiferenciação em direção a um fenótipo do tipo condrócito/osteoblasto⁴⁴.

A calcificação vascular pode ser classificada em duas formas distintas, dependendo de sua localização (Quadro 2)

Quadro 2 - Classificação da calcificação vascular de acordo com sua localização⁴⁷

Localização da calcificação vascular	Condição associada
Íntima	É o tipo dominante de calcificação observada nas artérias coronárias.
Medial	É observada rotineiramente em pacientes com doença vascular periférica. Afeta principalmente as artérias periféricas dos membros inferiores, resultando em perda de elasticidade.

A calcificação da artéria coronária é concomitante com o desenvolvimento de aterosclerose avançada. Patologicamente, começa como microcalcificações, a partir de 0,5 a 15,0 mm, e cresce em fragmentos de cálcio maiores. Esses fragmentos e camadas de calcificação podem ser facilmente identificados por radiografia, bem como por tomografia computadorizada e imagem intravascular⁴⁸⁻⁵⁰. Por meio de dois protocolos diferentes de tomografia computadorizada podem ser usados para a avaliação da aterosclerose coronariana. Uma tomografia computadorizada sem contraste demonstra a quantidade de calcificação da artéria coronária (CAC), que é expressa como um escore CAC (CACS) em unidades Agatston⁵⁵. E a angiografia coronária por tomografia computadorizada

(CCTA) usa contraste para avaliar estenoses luminiais, características da placa e volume da placa. As estenoses luminiais são graduadas visualmente e as estenoses significativas (> 50%) estão fortemente associadas a eventos cardiovasculares⁵². Ambos CACS e CCTA escores derivados predizem eventos cardiovasculares futuros⁵³.

A avaliação radiológica permite a determinação da morfologia da placa e divide as placas em placas calcificadas, não calcificadas e mistas (partes calcificadas e não calcificadas)⁵⁴. As placas calcificadas são consideradas estáveis, menos propensas a ruptura e associadas a um menor risco de eventos coronários adversos, incluindo mortalidade. Em contraste, as placas de morfologia mista são ricas em lipídios e mais vulneráveis a fissuras e trombose subsequente. Entretanto, as mesmas placas calcificadas estáveis podem causar estenose coronária suficiente e exigir isquemia para produzir cicatriz miocárdica e arritmias fatais em alguns atletas⁴.

Após análise desses dados, o aparente paradoxo do aumento da aterosclerose coronária apesar do menor risco cardiovascular e do aumento da longevidade nos indivíduos mais ativos ou atletas, pode ser explicado pelas observações de uma morfologia de placa mais benigna em combinação com adaptações coronárias benéficas induzidas pelo exercício físico³. A maior prática de exercício físico com o aumento da aptidão cardiorrespiratória parecem reduzir o risco cardiovascular da CAC. Essa redução de risco pode ocorrer devido a uma grande reserva de fluxo coronariano pela combinação de aumentos no diâmetro da artéria coronária epicárdica, capacidade vasodilatadora coronária, densidade capilar e reatividade vasomotora produzida pelo exercício físico⁵⁵⁻⁵⁷. As placas ateroscleróticas coronárias associadas ao aumento do volume de exercício físico também podem ser mais estáveis e menos propensas a ruptura, visto que os atletas mais ativos tinham menos placas mistas e mais frequentemente apenas placas calcificadas^{4,5}, que estão associadas a um menor risco de eventos cardiovasculares⁵⁸⁻⁶⁰.

CONCLUSÃO

Os atletas de endurance estão mais predispostos ao aumento da calcificação da artéria coronária que indivíduos menos ativos ou sedentários, contudo o que se observa é que as altas cargas de exercício físico ao longo da vida parecem promover mais benefícios do que risco a saúde cardiovascular.

Participação dos autores: *Canevazzi GJ* – Responsável pela idealização do trabalho, da análise e interpretação dos dados e redação da primeira versão do manuscrito; *Carmo AB* - Responsável pela revisão e submissão do artigo; *Almeida FS* – Responsável pela análise, interpretação dos dados e contribuição nas versões posteriores do manuscrito; *Badessa MPS* – Responsável pela revisão crítica do trabalho; *Braga PG* – Responsável pelo planejamento e análise, interpretação e redação do trabalho; *Sobral MLP* - Responsável pela revisão do texto original e orientação do trabalho. Todos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

REFERÊNCIAS

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
2. Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Physiopathology and inflammatory aspects of atherosclerosis. *Scientia Med. (Porto Alegre)*. 2005;15(3). Available from: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/1568>
3. Aengevaeren VL, Eijsvogels TMH. Coronary atherosclerosis in middle-aged athletes: Current insights, burning questions, and future perspectives. *Clin Cardiol*. 2020;43(8):863-71. doi: 10.1002/clc.23340.
4. Merghani A, Maestrini V, Rosmini S, Cox AT, Dhutia H, Bastiaenan R, David S, Yeo TJ, Narain R, Malhotra A, Papadakis M, Wilson MG, Tome M, AlFakih K, Moon JC, Sharma S. Prevalence of subclinical coronary artery disease in masters endurance athletes with a low atherosclerotic risk profile. *Circulation*. 2017;136(2):126-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026964.
5. Aengevaeren VL, Mosterd A, Braber TL, Prakken NHJ, Doevendans PA, Grobbee DE, Thompson PD, Eijsvogels TMH, Velthuis BK. Relationship between lifelong exercise volume and coronary atherosclerosis in athletes. *Circulation*. 2017;136(2):138-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027834.
6. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Bröcker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, Budde T, Mann K, Barkhausen J, Heusch G, Jöckel KH, Erbel R; Marathon Study Investigators; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Running: the risk of coronary events: prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008;29:1903-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehn163.
7. Aengevaeren VL, Eijsvogels TMH. Coronary atherosclerosis in middle-aged athletes: current insights, burning questions, and future perspectives. *Clin Cardiol*. 2020;43(8):863-71. doi: 10.1002/clc.23340.
8. Jafar O, Friedman J, Bogdanowicz I, Muneer A, Thompson PD, Ling J, Messina A, Yen M, Wakefield D, Varanasi P, Haleem K. Assessment of coronary atherosclerosis using calcium scores in short- and long-distance runners. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):116-21. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.009.
9. DeFina LF, Radford NB, Barlow CE, et al. Association of all-cause and cardiovascular mortality with high levels of physical activity and concurrent coronary artery calcification. *JAMA Cardiol*. 2019;4:174-81. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.4628>.
10. Jafar O, Friedman J, Bogdanowicz I, Muneer A, Thompson PD, Ling J, Messina A, Yen M, Wakefield D, Varanasi P, Haleem K. Assessment of coronary atherosclerosis using calcium scores in short- and long-distance runners. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out*. 2019;3(2):116-21. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.009>
11. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013;368(21):2004-13. doi: 10.1056/NEJMr1216063.
12. Freitas P, Piccinato CE, Martins WP, Mauad Filho F. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler: associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *J Vasc Bras* 2008;7(4):298-307. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492009005000001>.
13. Locatelli EC, Pelizzari S, Scapini KB, Leguisamo CP, Silva AB. Exercícios físicos na doença arterial obstrutiva periférica. *J Vasc Bras* 2009;8(3):247-54. <https://doi.org/10.1590/S1677-54492009000300010>.
14. Favarato D, Luz PL. Hipertenso e aterosclerose: aspectos fisiopatológicos. *Rev Soc Bras Hipertens*. 2004;6(4):126-30.
15. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: Elsevier; 2011.
16. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
17. Hackam GD, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40. doi: 10.1001/jama.290.7.932.
18. Braunwald E. Atlas de doenças cardiovasculares. Porto Alegre: Artmed; 1998.
19. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med*. 2014;44:211-21. doi: 10.1007/s40279-013-0110-5.
20. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136:493-503. doi: 10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00006.
21. Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD002968. doi: 10.1002/14651858.CD002968.pub2.
22. Szostak J, Laurant P. The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti-atherogenic activity. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121:91-106. doi: 10.1042/CS20100520.
23. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*.

- 2009;587:5551-8. doi: 10.1113/jphysiol.2009.179432.
24. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Experimental atherosclerosis at the caroti bifurca-tion of the cynomolgus monkey. Localization, compensatory enlargement, and the spar-ing effect of lowered heart rate. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:1245-53. doi: 10.1161/01.atv.12.11.1245.
 25. Eijsvogels TM, Molossi S, Lee DC, Emery MS, Thompson PD. Exercise at the Extremes: The Amount of Exercise to Reduce Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(3):316-29. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.034.
 26. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation.* 2007;116(19):2110-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729939.
 27. Kroger K, Lehmann N, Rappaport L, et al. Carotid and peripheral atherosclerosis in male marathon runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43:1142-7. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182098a51.
 28. Aengevaeren VL, Mosterd A, Sharma S, Prakken NHJ, Möhlenkamp S, Thompson PD, Velthuis BK, Eijsvogels TMH. Exercise and coronary atherosclerosis: observations, explanations, relevance, and clinical management. *Circulation.* 2020;141(16):1338-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044467.
 29. Franck G, Even G, Gautier A, Salinas M, Loste A, Procopio E, Gaston AT, Morvan M, Dupont S, Deschildre C, et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur Heart J.* 2019;40:928-37. doi: 10.1093/eurheartj/ehy822.
 30. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, Burke GL. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2007;115:2722-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674143.
 31. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation.* 1997;96:1755-60. doi: 10.1161/01.cir.96.6.1755.
 32. Malik R, Aneni EC, Roberson L, Ogunmoroti O, Ali SS, Shaharyar S, Younus A, Jamal O, Aziz MA, Martin SS, et al. Measuring coronary artery calcification: is serum vitamin D relevant? *Atherosclerosis.* 2014;237:734-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.087.
 33. Farrokhyar F, Tabasinejad R, Dao D, Peterson D, Ayeni OR, Hadioonzadeh R, Bhandari M. Prevalence of vitamin D inadequacy in athletes:a systematic-review and meta. *Sports Med.* 2015;45:365-78. doi: 10.1007/s40279-014-0267-6.
 34. Ter Braake AD, Shanahan CM, de Baaij JHF. Magnesium counteracts vascular calci-fication: passive interference or active modulation? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37:1431-45. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309182.
 35. Lee SY, Hyun YY, Lee KB, Kim H. Low serum magnesium is associated with cor-onary artery calcification in a Korean population at low risk for cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2015;25:1056-61. doi: 10.1016/j.numecd.2015.07.010.
 36. Nielsen FH, Lukaski HC. Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnes Res.* 2006;19:180-9. doi: 10.1684/mrh.2006.0060.
 37. Bouassida A, Latiri I, Bouassida S, Zalleg D, Zaouali M, Feki Y, Gharbi N, Zbidi A, Tabka Z. Parathyroid hormone and physical exercise: a brief review. *J Sports Sci Med.* 2006;5:367-74. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842136/>.
 38. Kohrt WM, Wherry SJ, Wolfe P, Sherk VD, Wellington T, Swanson CM, Weaver CM, Boxer RS. Maintenance of serum ionized calcium during exercise attenuates parathyroid hormone and bone resorption responses. *J Bone Miner Res.* 2018;33:1326-34. doi: 10.1002/jbmr.3428.
 39. Hagström E, Michaëlsson K, Melhus H, Hansen T, Ahlström H, Johansson L, Ingelsson E, Sundström J, Lind L, Arnlöv J. Plasma-parathyroid hormone is associat-ed with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1567-73. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.303062.
 40. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1685-95. doi: 10.1056/NEJMra04343066.
 41. Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B, Börjesson M. The effect of physical activi-ty or exercise on key biomarkers in atherosclerosis—a systematic review. *Atherosclerosis.* 2014;235:150-61. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.026.
 42. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, Kumae T, Umeda T, Sugawara K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:348-55. doi: 10.1249/01.MSS.0000048861.57899.04
 43. Ruiz JL, Weinbaum S, Aikawa E, Hutcheson JD. Zooming in on the genesis of atherosclerotic plaque microcalcifications. *J Physiol.* 2016;594(11):2915-27. <https://doi.org/10.1113/JP271339>.
 44. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation.* 2001;103(8):1051-6. doi: 10.1161/01.cir.103.8.1051.
 45. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespira-tory Fitness as a Quantitative Predictor of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Healthy Men and Women. *J Am Med Assoc.* 2009;301(19):2024-35. doi: 10.1001/jama.2009.681.
 46. Panh L, Lairez O, Ruidavets JB, Galinier M, Carrié D, Ferrières J. Coronary artery calcification: From crystal to plaque rupture. *Arch Cardiovasc Dis.* 2017;110(10):550-61. doi: 10.1016/j.acvd.2017.04.003.
 47. Mori H, Torii S, Kutyna M, Sakamoto A, Finn AV, Virmani R. Coronary Artery Calcification and its Progression:

- What Does it Really Mean? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):127-42. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.10.012.
48. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998;97:2307-15. doi: 10.1161/01.cir.97.23.2307.
49. Vengrenyuk Y, Carlier S, Xanthos S, et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:14678-83. doi: 10.1073/pnas.0606310103.
50. Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, Aikawa E, Cardoso L, Weinbaum S. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:10741-6. doi: 10.1073/pnas.1308814110.
51. Blaha MJ, Mortensen MB, Kianoush S, Tota-Maharaj R, Cainzos-Achirica M. Coronary artery calcium scoring: is it time for a change in methodology? *J Am Coll Cardiol. Cardiovasc Imaging*. 2017;10:923-37. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.05.007.
52. Bamberg F, Sommer WH, Hoffmann V, Achenbach S, Nikolaou K, Conen D, Reiser MF, Hoffmann U, Becker CR. Meta-analysis and systematic review of the long-term predictive value of assessment of coronary atherosclerosis by contrast-enhanced coronary computed tomography angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:2426-36. doi: 10.1016/j.jacc.2010.12.043.
53. Cho I, Chang HJ, Sung JM, Pencina MJ, Lin FY, Dunning AM, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al; CONFIRM Investigators. Coronary computed tomographic angiography and risk of all-cause mortality and nonfatal myocardial infarction in subjects without chest pain syndrome from the CONFIRM Registry (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter registry). *Circulation*. 2012;126:304-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.081380.
54. Leipsic J, Abbara S, Achenbach S, et al. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2014;8:342-58. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2014.07.003>.
55. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H10-H23. doi: 10.1152/ajpheart.00574.2011.
56. Haskell WL, Sims C, Myll J, Bortz WM, St Goar FG, Alderman EL. Coronary artery size and dilating capacity in ultradistance runners. *Circulation*. 1993;87:1076-82. doi: 10.1161/01.cir.87.4.1076.
57. Nguyen PK, Terashima M, Fair JM, Varady A, Taylor-Piliae RE, Iribarren C, Go AS, Haskell WL, Hlatky MA, Fortmann SP, et al. Physical activity in older subjects is associated with increased coronary vasodilation: the ADVANCE study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:622-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.05.001.
58. Hou ZH, Lu B, Gao Y, Jiang SL, Wang Y, Li W, Budoff MJ. Prognostic value of coronary CT angiography and calcium score for major adverse cardiac events in outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5(10):990-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.06.006.
59. Nerlekar N, Ha FJ, Cheshire C, Rashid H, Cameron JD, Wong DT, Seneviratne S, Brown AJ. Computed tomographic coronary angiography-derived plaque characteristics predict major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11:e006973. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.117.006973.
60. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR, Tuzcu EM, Nissen SE. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1273-82. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.036.

Recebido: 18.10.2021

Aceito: 24.02.2022