

**UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA EM MEDICINA**  
**REGENERATIVA E QUÍMICA MEDICINAL**

**PAULA MONIQUE CHICONI DE PICOLI**

**ATEROSCLEROSE: PROPOSTA DE UM MODELO TEÓRICO DE ADESÃO**  
**LIPÍDICA NAS VIAS ARTERIAIS**

**ARARAQUARA – SP**  
**2021**

**PAULA MONIQUE CHICONI DE PICOLI**

**ATEROSCLEROSE: PROPOSTA DE UM MODELO TEÓRICO DE ADESÃO  
LIPÍDICA NAS VIAS ARTERIAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal da Universidade de Araraquara – UNIARA – como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Biotecnologia, Área de Concentração: Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> ELIANE TROVATTI**

**ARARAQUARA - SP  
2021**

## FICHA CATALOGRÁFICA

P663a Picoli, Paula Monique Chiconi

Aterosclerose: proposta de um modelo teórico de adesão lipídica nas vias arteriais/Paula Monique Chiconi Picoli. – Araraquara: Universidade de Araraquara, 2021.

107f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal- Universidade de Araraquara-UNIARA

Orientador: Profa. Dra. Eliane Travatti

1. Aterosclerose. 2. Infarto agudo do miocárdio. 3. Acidente vascular cerebral isquêmico. 4. Doença arterial obstrutiva periférica. I. Título.

CDU 57.089

## PAULA MONIQUE CHICONI DE PICOLI

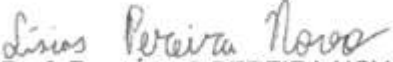
Dissertação apresentada a Universidade de Araraquara - UNIARA, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal.

Araraquara, 22 de fevereiro de 2021.

### BANCA EXAMINADORA

  
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. ELIANE TROVATTI (Orientadora)  
Universidade de Araraquara - UNIARA

  
Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. CREUSA SAYURI TAHARA AMARAL  
Universidade de Araraquara - UNIARA

  
Prof. Dr. LÍSIAS PEREIRA NOVO  
Universidade Federal do Oeste da Bahia - UFOB

Dedico este trabalho ao meu avô Antônio de Picoli (in memorian), vítima de acidente vascular cerebral isquêmico. Ao meu pai Carlos Alberto de Picoli (in memorian), ser humano alegre e cheio de luz, presente de Deus na minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, por sempre colocar pessoas maravilhosas em meu caminho, por cada momento de inspiração na realização deste trabalho e por toda sabedoria adquirida nestes dois anos de mestrado.

Aos meus pais, Carlos (in memorian) e Vania, por sempre me apoiarem em todas as etapas da minha vida. Obrigada pelo incentivo e por me motivar a seguir em frente.

A minha orientadora, professora Eliane Trovatti, agradeço pela sensibilidade, competência, dedicação e sabedoria compartilhada. Obrigada por guiar meus primeiros passos na vida acadêmica. Gratidão e carinho eterno.

A todos os professores do programa de pós-graduação em Biotecnologia em medicina regenerativa e química medicinal, por todo o conhecimento e conselhos transmitidos.

Aos amigos conquistados durante o mestrado, pela convivência agradável, por toda cumplicidade e por cada momento vivido durante este período.

Aos membros da banca examinadora, professor Lísias Pereira Novo e professora Creusa Sayuri Tahara Amaral, por gentilmente aceitarem participar deste momento especial e colaborar com esta dissertação.

A Universidade de Araraquara, UNIARA, em especial ao programa de pós-graduação em Biotecnologia, por toda estrutura acadêmica e pedagógica disponibilizada.

## RESUMO

A aterosclerose é uma doença inflamatória, assintomática na maioria dos casos, multifatorial; atinge 10% da população mundial, em sua maioria de faixa etária avançada. Se desenvolve a partir de uma disfunção endotelial vascular, é caracterizada pela formação de placas de gordura cujo o crescimento pode levar a oclusão arterial, comprometendo o fluxo sanguíneo e resultando na necrose da área afetada. Dependendo da região lesionada a doença evolui para outras patologias como infarto agudo no miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial obstrutiva periférica; doenças essas, que se não diagnosticadas e tratadas rapidamente podem causar sequelas irreversíveis. O objetivo deste trabalho foi fazer uma previsão probabilística das ocorrências das patologias ateroscleróticas secundárias, desenvolvidas durante ou após o tratamento das doenças ateroscleróticas iniciais. O projeto visa também correlacionar o entendimento do início do processo aterosclerótico com o desenvolvimento de alternativas para sua prevenção através da criação de um modelo teórico que relaciona as propriedades de interface às causas das lesões endoteliais. Ao analisar a incidência das doenças foi constatado que pacientes com diagnósticos iniciais de IAM possuem, praticamente, a mesma probabilidade de desenvolverem AVC e DAOP como doença secundária. Pacientes com diagnósticos primários de AVC tem uma maior probabilidade de desenvolverem IAM do que DAOP. Já os pacientes com diagnósticos iniciais de DAOP possuem uma maior chance de evoluir para IAM do que AVC. Visto que o número de idosos, mundialmente, tende a aumentar, espera-se que os estudos sobre os mecanismos, diagnósticos e tratamento para aterosclerose sejam proporcionais aos mesmos.

**Palavras-chave:** aterosclerose, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença arterial obstrutiva periférica

## ABSTRACT

Atherosclerosis is an inflammatory disease, asymptomatic in most cases, multifactorial; affects 10% of the world population, most of them in advanced age. It develops from vascular endothelial dysfunction, it is characterized by the formation of fatty plaques whose growth can lead to arterial occlusion, compromising blood flow and resulting in necrosis of the affected area. Depending on the injured region, the disease evolves to other pathologies such as acute myocardial infarction, ischemic stroke and peripheral obstructive arterial disease; these diseases, which if not diagnosed and treated quickly can cause irreversible sequelae. The objective of this work was to make a probabilistic forecast of the occurrences of secondary atherosclerotic pathologies, developed during or after the treatment of the initial atherosclerotic diseases. The project also aims to correlate the understanding of the beginning of the atherosclerotic process with the development of alternatives for its prevention through the creation of a theoretical model that relates the interface properties to the causes of endothelial injuries. When analyzing the incidence of diseases, it was found that patients with initial diagnoses of AMI have practically the same probability of developing stroke and PAD as a secondary disease. Patients with primary stroke diagnoses are more likely to develop AMI than PAD. Patients with initial diagnoses of PAD, on the other hand, have a greater chance of progressing to AMI than stroke. Since the number of elderly people worldwide tends to increase, it is expected that studies on the mechanisms, diagnoses and treatment for atherosclerosis are proportional to them.

**Keywords:** atherosclerosis, acute myocardial infarction, stroke, peripheral arterial obstructive disease



# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1. Endotélio Vascular.....	13
2.2. Disfunção endotelial.....	14
2.3. Aterosclerose.....	15
2.4. Doenças Ateroscleróticas.....	17
2.4.1. Infarto Agudo do Miocárdio.....	17
2.4.2. Acidente Vascular Cerebral Isquêmico.....	18
2.4.3. Doença Arterial Obstrutiva Periférica.....	19
2.5. Desenvolvimento da aterosclerose no nível molecular.....	20
2.5.1. Lipoproteínas.....	20
2.5.2. LDL.....	22
2.5.3. Receptor de LDL.....	23
2.5.4. Endocitose de LDL.....	24
2.5.5. Modificações oxidativas na molécula de LDL.....	25
2.5.6. Receptores <i>scavengers</i> dos macrófagos.....	29
3. OBJETIVOS.....	32
3.1. Objetivo Principal.....	32
3. 2. Objetivo Específico.....	32
4. METODOLOGIA.....	33
4.1. Seleção dos artigos.....	33
4.2. Análise de Probabilidade.....	34
4.3. Parâmetro de Rede.....	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	35
5.1. Redes bibliométricas.....	35
5.2. Artigos Seleccionados.....	40
5.3. Análise de Probabilidade.....	52
6. PROPOSTA DE UM MODELO DE ADESÃO DE LDL NAS ARTÉRIAS.....	60
7. CONCLUSÃO.....	66
8. PERSPECTIVAS.....	68
9. REFERÊNCIAS.....	69

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Mecanismo de formação das Placas de Ateroma-----	16
<b>Figura 2</b> - Molécula de Colesterol-----	21
<b>Figura 3</b> - Molécula de LDL-----	22
<b>Figura 4</b> - Molécula de Lisina-----	23
<b>Figura 5</b> - Receptor de LDL-----	24
<b>Figura 6</b> - Endocitose de LDL-----	25
<b>Figura 7</b> - Modificação Oxidativa dos componentes lipídicos da LDL -----	27
<b>Figura 8</b> - Óxidos de Colesterol -----	29
<b>Figura 9</b> - Receptores <i>Scavengers</i> de Macrófago envolvidos na aterosclerose ----	31
<b>Figura 10</b> - Mapa de rede - diagnósticos de DAOP e AVC-----	37
<b>Figura 11</b> - Mapa de rede – diagnósticos de IAM e AVC-----	38
<b>Figura 12</b> - Mapa de rede – diagnósticos de IAM e DAOP-----	39
<b>Figura 13</b> - Processo de seleção dos artigos-----	41
<b>Figura 14</b> - Ocorrência das doenças por gênero-----	45
<b>Figura 15</b> - Fatores de riscos das doenças ateroscleróticas-----	47
<b>Figura 16</b> - Artigos contendo pacientes hipercolesterolêmicos-----	48
<b>Figura 17</b> - Número de artigo IAM por ano de publicação-----	49
<b>Figura 18</b> - Número de artigo AVC por ano de publicação-----	50
<b>Figura 19</b> - Número de artigo DAOP por ano de publicação-----	51
<b>Figura 20</b> - Probabilidade de ocorrências das doenças secundárias-----	58
<b>Figura 21</b> – Estrutura Morfológica das Artérias-----	60
<b>Figura 22</b> – Estrutura dos Proteoglicanos-----	61
<b>Figura 23</b> - Estrutura Molecular Dermatan Sulfato e Sulfato de Condroitina -----	62
<b>Figura 24</b> -Transcitose de LDL -----	63
<b>Figura 25</b> - Fluxograma do processo de adesão de LDL nas artérias -----	64

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Principais lipoproteínas presentes na Corrente Sanguínea-----	21
<b>Tabela 2</b> - Diagnósticos de IAM-----	42
<b>Tabela 3</b> - Diagnósticos de AVC-----	43
<b>Tabela 4</b> - Diagnósticos de DAOP-----	44
<b>Tabela 5</b> - Probabilidades para diagnóstico inicial de IAM -----	53
<b>Tabela 6</b> - Probabilidades para diagnóstico inicial de AVC -----	55
<b>Tabela 7</b> – Probabilidades para diagnóstico inicial de DAOP-----	56

## LISTA DE ABREVIATURAS

**HAS** - Hipertensão Arterial Sistólica

**DM** - Diabetes Mellitus

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**IAM** - Infarto Agudo do Miocárdio

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**DAOP** - Doença Arterial Obstrutiva Periférica

**DCV** - Doença Cardiovascular

**SUS** - Sistema Único de Saúde

**NO** - Óxido Nítrico

**TNF  $\alpha$**  - Fator de Necrose Tumoral alfa

**IL-1** - Interleucina 1

**EROs** - Espécies Reativas de Oxigênio

**ERNs** - Espécies Reativas de Nitrogênio

**LDL** - Lipoproteína de Baixa Densidade

**LDL oxi** - Lipoproteína de Baixa Densidade oxidada

**LDL oxi min** - Lipoproteína de Baixa Densidade minimamente oxidada

**TNF  $\beta$**  - Fator de Necrose Tumoral beta

**PCR** - Proteína C Reativa

**BMPs** - Proteínas Morfogênicas de osso

**MGP** - Proteína Glutâmica de Matriz

**OPN** - Osteopontina

**OPG** - Osteoprotegerina

**IFN-  $\gamma$**  - Interferon gama

**CK-Mb** - Creatinoquinase fração MB

**ITB** - Índice Tornozelo Braquial

**Apo B-100** - Apolipoproteína B-100

**HDL** - Lipoproteína de Alta Densidade

**EPA** - Eicosapentaenóico

**DHA** - Docosahexaenóico

**MDA** - Malondialdeído

**LPC** - Lisofosfatidilcolina

**LPA** - Ácido lisofosfático

**POVPC** - 1-Palmitoil-2(5-oxovaleroil)-sn-glicerol-3-fosforilcolina

**PGPC** - 1-Palmitoil-2-glutaroil-sn-glicerol-3-fosforilcolina

**PEIPC** - 1-Palmitoil- 2-(5,6-epoxyprostano E2)-sn-glicerol-3-fosforilcolina

**IBGE** - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

## 1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença universal, de crescimento amplo. Atinge 10% da população mundial, e é considerada uma das principais causas de mortes do mundo ocidental (MAFFEI et al. 2000). Doença inflamatória, de origem multifatorial, assintomática na maioria dos casos, ocorre perante uma agressão endotelial vascular, que geralmente afeta regiões de bifurcações, ramificações ou angulações das artérias (SULLIVAN et al 2004). É caracterizada pela formação de placas de gordura na túnica íntima das artérias cujo depósito ocorre em anos ou até mesmo décadas. O crescimento dessas placas pode interromper o fluxo sanguíneo e ocasionar necrose da região afetada (ROSS, 1999), deixando como sequelas alguns problemas cardíacos, cujo mais comum é a insuficiência cardio-respiratória.

Os fatores de riscos se dividem em dois grupos, os modificáveis e os não modificáveis. Os fatores não modificáveis são idade, sexo, fatores genéticos e histórico familiar (BARBOSA et al 2008); já os modificáveis são a hipertensão arterial (HAS), o tabagismo, o diabetes mellitus (DM), sedentarismo, obesidade e principalmente os níveis de colesterol elevados (MARTINS et al 2011).

Entre as doenças causadas pela aterosclerose, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o infarto agudo do miocárdio (IAM) é responsável por 15 milhões de mortes ao ano, estimativas preveem que no ano de 2020, os óbitos devem chegar a 25 milhões, sendo 19 milhões em países de baixa e média renda.

Outra patologia aterosclerótica a ser considerada é o acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), uma das maiores causas de morte e seqüela neurológica no mundo. Atinge 85% da população de países subdesenvolvidos e um terço da população de países economicamente estáveis (BODEN-ALBALA et al 1999). A taxa de mortalidade de AVC isquêmico é de 10% ao final do primeiro mês e de 40% ao final do primeiro ano de manifestação da doença. As sequelas são irreversíveis e interferem na qualidade de vida e no convívio social dos pacientes, 70% das vítimas da doença não retornaram ao trabalho e 30% necessitaram de auxílio para caminhar (BRAININ et al 2004). Segundo estudos de 2004, as cardiopatias foram consideradas um grande fator de risco para o AVC, com frequência de 41,9% para AVC isquêmico e 2% para AVC hemorrágico (PIRES, 2004).

A doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), outra doença aterosclerótica, afeta 20% da população com mais de 70 anos e 3 a 6% da população com menos de

60 anos (MAFFEI et al. 2000). De acordo com pesquisas realizadas em 2007, no decorrer de 5 anos, 5 a 10% dos pacientes diagnosticados com DAOP sofreram de alguma complicação cardiovascular não fatal, 30% vieram a óbito, e 55 a 60% sobreviveram, 25% dos sobreviventes tiveram a doença agravada, 5 a 10% necessitaram de cirurgia vascular, e 2 a 5% sofreram amputações (ROSS, 1999).

Além de serem consideradas as doenças que mais afetam a população mundialmente, serem oriundas de uma mesma causa e possuírem uma correlação entre si, as doenças cardiovasculares (DCV) também apresentam um grande gasto a saúde pública. Os custos com as internações são considerados os maiores dentre as internações hospitalares no Brasil. Segundo dados do DATASUS de 2005, 22% dos seis bilhões gastos com internações corresponderam as doenças cardiovasculares. Em 2007 foram constatadas 1.157.509 internações por DCV que custaram ao SUS o equivalente a R\$ 165.461.644, 43, sendo que estas despesas tendem aumentar com o aumento da expectativa de vida da população (SIQUEIRA et al 2017).

Apesar dos fatores de risco serem bem definidos, o controle dos níveis de colesterol tem sido utilizado como principal diagnóstico precoce destas patologias, o que traz à tona a demanda por um diagnóstico precoce mais concreto. Porém, para o desenvolvimento de testes diagnósticos é necessário um vasto entendimento do processo que desencadeia a patologia e neste caso, por serem doenças multifatoriais e que envolvem processo inflamatório e, portanto, um grande número de moléculas produzidas durante o processo inflamatório, isto torna-se mais difícil, principalmente pela falta da especificidade de um marcador molecular indicativo do processo aterosclerótico. Desta forma, pretende-se explorar os mecanismos biológicos que levam a adesão das moléculas de colesterol no endotélio, e desenvolver um modelo teórico que relacione as propriedades de interface às causas das lesões endoteliais como forma de prevenção para a doença. Estabelecer a correlação existente entre as patologias ateroscleróticas, a fim de prever a probabilidade de ocorrência de uma destas doenças após constatação da instalação de uma delas, a partir de um diagnóstico patológico inicial, uma vez que os mecanismos que as desencadeiam podem estar estritamente correlacionados.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Endotélio vascular

As artérias são constituídas por três camadas, a túnica íntima, túnica média e túnica adventícia. A túnica íntima é formada por tecido endotelial que reveste o vaso internamente, e pelo tecido conjuntivo subendotelial. A túnica média é a camada mais espessa das artérias, é composta por células musculares lisas. Já a túnica adventícia é constituída de tecido conjuntivo frouxo rico em fibras de colágeno, fibrócitos e fibroblastos, e torna-se gradualmente contínua com o tecido conjuntivo do órgão pelo qual o vaso sanguíneo está passando (NASCIMENTO, PATRIARCA & HEIMANN, 2003).

O endotélio é uma monocamada que se localiza na camada íntima dos vasos sanguíneos, mantém contato direto com as células musculares lisas e com o sangue circulante (NASCIMENTO, PATRIARCA & HEIMANN, 2003). É responsável por manter a homeostase dos vasos sanguíneos através da síntese de diversas substâncias com características pró e anticoagulantes, vasoativas (substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras); também é responsável pela adesão de algumas moléculas do sistema imunológico (MOMBOULI & VANHOUTTE, 1999).

Entre as substâncias produzidas pelas células endoteliais destaca-se o óxido nítrico (NO), por sua ação vasodilatadora, grande capacidade de inibição da adesão e agregação plaquetária, pelo controle do recrutamento das células de defesa e por evitar a proliferação das células musculares lisas. O NO é sintetizado a partir do aminoácido L-arginina, através de uma via biosintética chamada via L-arginina/óxido nítrico, essa via metabólica é catalisada por um grupo de enzimas conhecidas por óxido nítrico sintase (CHANDRA, TUTEJA & MISRA, 2004). O NO sintetizado estimula a enzima guanilato ciclase levando à formação do monofosfato cíclico de guasina intracelular, possibilitando a diminuição da concentração dos íons de cálcio no meio intracelular resultando no relaxamento do tecido endotelial. (LYONS, 1995; CONGER, 1994).

Patologias como hipertensão arterial, diabetes, hipercolesterolemia e hábitos de vida pouco saudáveis como tabagismo, obesidade, sedentarismo fazem com que o tecido endotelial perca sua ação protetora, processo que leva as lesões que resulta



na disfunção do tecido, fator determinante para o desenvolvimento da aterosclerose. (KIMLAY, LIBBY & GANZ, 2001).

## **2.2. Disfunção endotelial**

A disfunção endotelial é o estágio inicial para o desenvolvimento da aterosclerose, visto que permite a entrada de células inflamatórias na camada íntima dos vasos. (ROSS,1993).

As lesões nas artérias fazem com que os neutrófilos e monócitos se liguem às células endoteliais. As plaquetas também podem se ligar e liberar fatores vasoativos e de coagulação. Após a adesão às paredes das artérias, os leucócitos migram para o interior do tecido adjacente, através das fendas entre as células endoteliais. Geralmente os neutrófilos fluem com o sangue e não se ligam às células endoteliais, a aderência ocorre através das moléculas produzidas pelos tecidos danificados, como trombina, histamina, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1), que fazem com que as moléculas de aderência sejam expressas pelas moléculas endoteliais (TIZARD, 2002). Os neutrófilos são as primeiras células a chegarem ao tecido lesionado, são as células mais móveis de todos os leucócitos sanguíneos, são atraídas por moléculas quimiotáticas ao local do dano, eles fagocitam e destroem qualquer corpo estranho. Os monócitos se movimentam mais lentamente e por isso chegam depois, eles são transformados em macrófagos e removem o tecido morto (TIZARD, 2002).

A disfunção endotelial resulta no aumento da síntese de citocinas pró-inflamatórias e na redução da atividade da enzima óxido-nítrico-sintase, ocasionando baixa biodisponibilidade de óxido nítrico, diminuindo a capacidade de vasodilatação e aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (THIJSEN, BLACK & PYKE, 2011; NATHAN & XIE,1994). As EROs danificam várias macromoléculas, inclusive a LDL. As moléculas de LDL quando entram em contato com as EROs sofrem oxidação, o processo oxidativo faz com que essas moléculas sejam reconhecidas pelos receptores presentes nos macrófagos, os macrófagos fagocitam as LDL oxidadas, transformando-as em células espumosas e posteriormente nas placas de ateroma. As EROs também irão dificultar a atividade vasodilatadora e contribuir para a atividade vasoconstritora, através do aumento da concentração das moléculas de endotelina I e angiotensina II. (SAMPAIO &

SANTOS,2004; PORTALUPPI, BOARI & MANFREDINI, 2004; VISIOLI, KEANEY & HALLIWELL, 2000). A elevação dos níveis de endotelina I associados a fatores de crescimento derivados de plaquetas promove a proliferação vascular de músculo liso nas lesões ateroscleróticas. (LOPES, ARMSTRONG, PIEGORS & HEISTAD,1990).

### 2.3. Aterosclerose

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, multifatorial, iniciada por uma disfunção endotelial, associada à ativação do sistema imunológico; normalmente atinge as artérias, se desenvolve a partir do acúmulo de colesterol e da proliferação de células musculares lisas na túnica íntima; é uma doença silenciosa que começa na infância e causa complicações na saúde na fase adulta (ROSS, 1999). O desenvolvimento da aterosclerose se inicia quando há um acúmulo das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no sangue. As moléculas de LDL migram para a região subendotelial através dos interstícios entre as células endoteliais formados pelas lesões, e lá são oxidadas pelas enzimas mieloperoxidase e NADPH oxidase, e por EROs (HANSSON & HAMSTEN, 2012).

Durante o processo oxidativo, determinadas espécies de fosfolipídios oxidadas e biologicamente ativas são liberadas e ativam as células endoteliais, produzindo muitos fatores quimiotáticos que induzem a migração de monócitos e células T na camada íntima (HANSSON & HAMSTEN, 2012).

Os monócitos são ativados pelas interleucinas e TNF-  $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa). Em contato com os monócitos as células endoteliais expressam diversas moléculas, tais como fatores de crescimento, moléculas de adesão e mediadores vasoativos como o NO, endotelina e angiotensina que regulam as propriedades de adesão do endotélio. Os fatores de crescimento locais induzem os monócitos recrutados a desenvolverem-se em macrófagos (SCOTT, 2004; BUI et al. 2009). Na túnica íntima, os macrófagos através de receptores tipo *scavengers*, capturam a LDL oxidada e começam acumular o colesterol, transformando-se em células espumosas; esse processo aumenta a síntese de espécies reativas de oxigênio e libera grande quantidade de proteases digestivas (LIBBY et al. 2002).

As proteases digestivas são responsáveis pela degradação dos constituintes da matriz extracelular, desencadeando a apoptose das células espumosas, músculo

liso, linfócitos e macrófagos acumulados na região da parede vascular (TABAS, 2005; CLARKE *et al.* 2006).

Alguns macrófagos sintetizam citocinas e fatores teciduais que induzem uma resposta inflamatória e imunitária recrutando os leucócitos (HALLIWELL *et al* 2007).

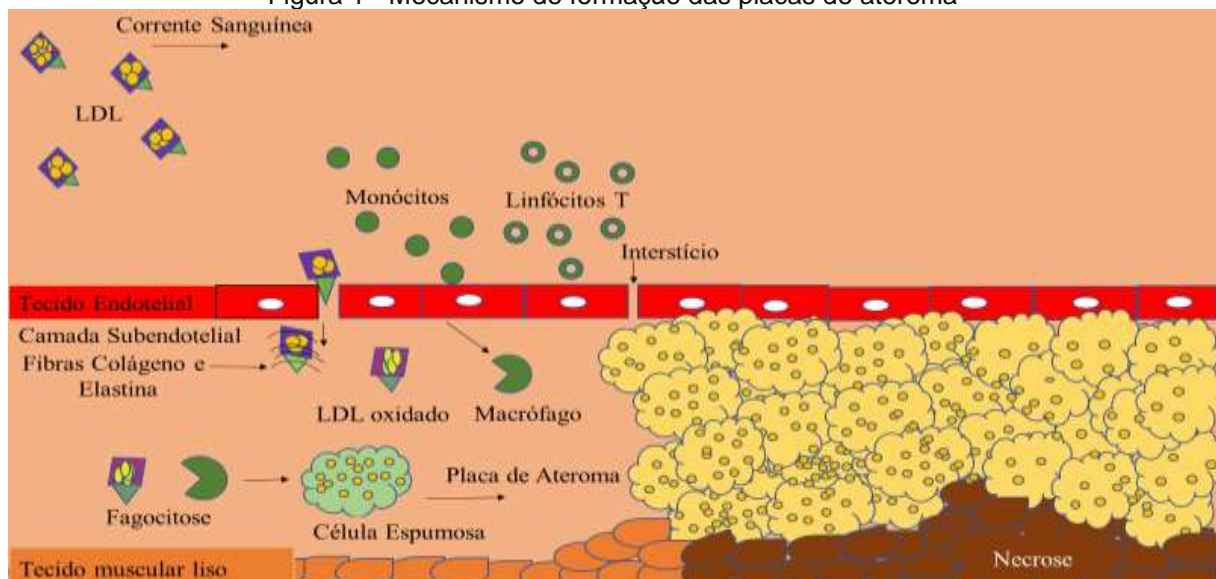
Os linfócitos também são atraídos pelas citocinas, adentram a parede dos vasos e estimulam a produção de anticorpos (HALLIWELL *et al* 2007).

Algumas citocinas ativam as células T, gerando linfócitos T, capazes de reconhecer a LDL oxidada (LDLox) ampliando a resposta inflamatória através da produção dos fatores de necrose tumoral beta (TNF- $\beta$ ) que promovem a proliferação das células musculares lisas e de moléculas da matriz extracelular, como colágeno, contribuindo para formação de uma capa protetora que envolve o ateroma e cria uma barreira entre os componentes do sangue e do material trombogênico da placa. (RODRÍGUEZ, 2009).

A aterosclerose pode evoluir através da calcificação, a resposta do processo inflamatório pode ser intensificada quando o endotélio e as células musculares lisas secretam interleucinas, proteína C-reativa (PCR) e proteínas morfogênicas de osso (BMPs), causando o aumento do estresse oxidativo e a diminuição de inibidores da calcificação, como a proteína glutâmica de matriz (MGP) e a osteopontina (OPN). Além disso, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o interferon gama (IFN- $\gamma$ ) estimulam o endotélio a expressar osteoprotegerina (OPG) (COLA *et al* 2004).

A figura 1 ilustra o processo de desenvolvimento da aterosclerose.

Figura 1 - Mecanismo de formação das placas de ateroma



Fonte: O autor (2020)

## **2.4. Doenças Ateroscleróticas**

### **2.4.1. Infarto agudo no miocárdio**

O infarto agudo do miocárdio é uma patologia isquêmica, ocasionada pela interrupção do fluxo sanguíneo pelas vias coronárias, que sem energia suficiente para suprir as atividades metabólicas e manter a integridade da membrana celular, resulta na necrose do músculo cardíaco (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 2014).

Os principais fatores de risco responsáveis pelo desenvolvimento da doença são o colesterol alto, o sedentarismo, e a hipertensão arterial, que quando não controlada, provoca lesões na aorta ao sobrecarregar o coração (KANDEL et al, 1976).

Estima-se que 25% dos casos de infarto são assintomáticos, desenvolvidos a partir de um estresse físico e emocional (GREENLAND et al, 2001).

Dentre os sintomas destaca-se a dor isquêmica, considerada uma dor difusa, que pode irradiar-se pelo pescoço, braços, epigástrico, costas ou mandíbula; náuseas, vômito, diaforese, fraqueza, sensação de pressão no peito também são indícios da doença. O desconforto sintomático pode durar de vinte minutos a horas. (MAGEE et al, 2012). A maioria dos óbitos ocasionados pela doença ocorrem nas primeiras horas de manifestação dos sintomas, sendo 40 a 65% na primeira hora e, aproximadamente, 80% nas primeiras 24 horas, muitos pacientes nem sequer chegam ao hospital (KANDEL et al, 1987). O diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos, alterações eletrocardiográficas, imagens ecocardiográficas e aumento de biomarcadores sensíveis (AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 2014).

O ecocardiograma, que é o padrão clínico cardíaco, avalia eficientemente a função cardíaca global ou regional em pacientes onde a doença é conhecida ou suspeita. O eletrocardiograma desempenha um papel fundamental na triagem e no tratamento, mas não é perfeitamente sensível em todos os pacientes (HANSSON & HAMSTEN, 2014). Biomarcadores de lesão relacionados com processos fisiopatológicos contínuos, muitas vezes são melhores preditores de doenças do que fatores de risco tradicionais, os níveis de troponina I e creatinoquinase fração MB (CK-Mb) são bons métodos de diagnóstico alternativo, mas não substituem os exames por imagens (BRANCACCIO et al, 2010).

Uma vez diagnosticada a patologia, recorre-se às formas de tratamento, entre eles se destaca-se a angioplastia seguida geralmente do implante de *stent*, um tratamento eficaz e de melhor recuperação; uma outra alternativa de desobstrução é o uso de medicamentos fibrinolíticos. (FLAHERTY et al, 2005).

#### **2.4.2. Acidente vascular cerebral isquêmico**

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma doença causada pelo rompimento súbito da circulação sanguínea, decorrentes a uma oclusão ocasionada por uma placa aterogênica (AVC isquêmico) ou por uma ruptura vascular resultando em hemorragia (AVC hemorrágico), ambos os tipos comprometem as funções neurológicas (FERREIRA & CONTATO, 2012). O AVC isquêmico é o mais predominante, representa 85% de todos os casos, a obstrução arterial resulta na necrose da região afetada e as sequelas irreversíveis (COSTA, SILVA & ROCHA et al., 2011).

Os sinais e sintomas característicos da doença envolve enfraquecimento dos membros superiores e inferiores, perda súbita da visão, disfunções na fala e na deglutição, cefaleia intensa e persistentes, tontura, paralisia da face, distúrbios comportamentais, entre outros (EINSTEIN, 2011).

A patologia atinge cerca de 15 milhões de pessoas por ano no mundo, sendo 5 milhões de óbitos; em relação aos sobreviventes, as alterações físicas e/ou mentais afetam significativamente na qualidade de vida e no convívio social (BOTELHO, MACHADO, ARAÚJO & ASSIS, 2016).

Dentre os fatores de risco mais comuns para o desenvolvimento de AVC, a hipertensão é a causa singular mais importante, seguida do diabetes, juntas correspondem ao dobro de risco para doença; tabagismo, inatividade física, consumo excessivo de álcool, obesidade, estresse, o uso de contraceptivos orais, também são condições consideráveis (RODRIGUES, SANTANA & GALVÃO, 2017).

O diagnóstico que confirma a patologia e a distingue em AVC isquêmico ou AVC hemorrágico é feito através de exames de imagem como tomografia e ressonância magnética. A tomografia é mais acessível, amplamente disponível nos hospitais. A ressonância magnética é mais precisa, mas não pode ser realizada em pacientes com implantes metálicos e marca-passos cardíacos (BEAUCHAMP, 1997). Hemograma completo, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, troponina e creatinina são alguns exames laboratoriais indicativos da doença

já instalada, que só pode ser confirmada após a realização dos exames de neuroimagens (BEAUCHAMP & BRYAN, 1997).

O tratamento para a doença envolve o uso de medicamentos trombolíticos intravenosos e trombectomia mecânica (HALEY, LEVY, BROTT, SHEPPARD, WONG, KONGABLE, TORNER & MARLER, 1992).

Os medicamentos trombolíticos devem ser administrados até as primeiras 4,5 horas do início dos sintomas, os exames diagnósticos de neuroimagem não devem indicar outras alterações, particularmente hemorragias, visto que é um dos efeitos colaterais do fármaco (HALEY, LEVY, BROTT, SHEPPARD, WONG, KONGABLE, TORNER & MARLER, 1992).

Na trombectomia mecânica o trombo é removido através de um microcateter, esse procedimento comparado com os métodos químicos apresentam a vantagem de reduzir as chances de sangramento secundário e maior rapidez (QURESHI, SIDDIQUI & SURI et al., 2002). Quanto mais preciso e rápido o diagnóstico e o tratamento do AVC, menores serão as sequelas e conseqüentemente maiores serão as chances de recuperação.

### **2.4.3. Doença arterial obstrutiva periférica**

Doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) é definida pela diminuição gradativa do fluxo sanguíneo para os membros inferiores, decorrente de oclusões arteriais ocasionadas, em grande parte, por fatores ateroscleróticos; outras patologias como arterite, aneurisma e embolismo podem estar associadas ao processo (GARCIA, 2006).

Os fatores de risco são os mesmos de todas as doenças ateroscleróticas, tabagismo, diabetes, hipertensão e dislipidemia; destacando o diabetes e o tabagismo como os mais importantes por aumentar em três a quatro vezes as chances do desenvolvimento da doença. A idade também é um fator relevante, após os quarenta anos o risco aumenta de duas a três vezes a cada acréscimo de dez anos (REHRING et al., 2005).

O sintoma mais frequente de DAOP é a claudicação intermitente que atinge as regiões da panturrilha ou nádegas. É assimilada como uma queimação ou câimbra

dolorida que é intensificada durante algum esforço físico, onde somente se obtém o alívio pelo repouso (PICCINATO, CHERRI & MORIYA, 2001).

O diagnóstico clínico se baseia num método simples e não invasivo, o índice tornozelo braquial (ITB), onde é possível detectar a doença antes mesmo que os sintomas apareçam e estimar a gravidade da oclusão (BETELLI et al.,2007).

O índice tornozelo braquial é calculado através da razão entre a pressão sistólica no tornozelo sob a pressão arterial sistólica do braço. Define-se como padrão de normalidade valores entre 0,9 e 1,3, portanto, valores inferiores a 0,9 e superiores a 1,3 representam fortes indícios de comprometimento do fluxo sanguíneo arterial nos membros inferiores e alterações na compressibilidade das artérias (LAMINA et al.,2005).

O diagnóstico também pode ser feito por exames de imagens, como a ultrassonografia doppler e/ou angiografia digital invasiva, este considerado o padrão ouro, apesar de utilizar material de contraste iodado e da exposição à radiação (WHITE, 2014).

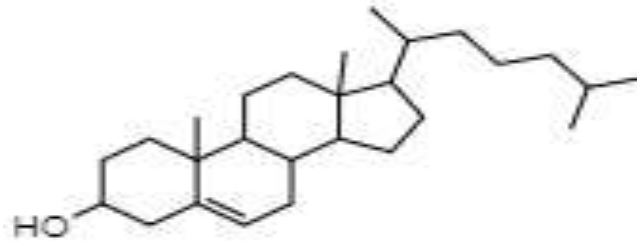
O tratamento consiste em salvar o membro comprometido e melhorar a qualidade de vida do doente. Recomenda-se a angioplastia com uso de *stents*, com exceção aos pacientes com isquemia irreversível, onde a melhor solução é a amputação (WHITE, 2014).

## **2.5. Desenvolvimento da aterosclerose em nível molecular**

### **2.5.1. Lipoproteínas**

O colesterol é sintetizado e metabolizado pelo fígado. O colesterol endógeno corresponde a 70% da constituição de colesterol no organismo, os outros 30% é adquirido via alimentar (colesterol exógeno) (BAGGIO, 2004). A síntese é regulada por um sistema compensatório, sendo que, quanto maior a ingestão, menor é a quantidade produzida (BAGGIO, 2004). As moléculas de colesterol (figura 2) desempenham importantes funções no organismo, são necessárias para construir e manter membranas celulares, participam ativamente da síntese de vitamina D, sais biliares e hormônios (BAGGIO, 2004).

Figura 2 - Molécula de Colesterol



Fonte: O autor (2020)

Por causa de sua insolubilidade na corrente sanguínea a molécula liga-se a algumas proteínas (apolipoproteínas) e outros lipídios através de ligações não-covalentes, formando um complexo chamado lipoproteína (HENRY et al.,2011). As apolipoproteínas são proteínas que se ligam a lipídios para formar as lipoproteínas e facilitar o seu transporte no sistema circulatório; atuam como ligantes, interagindo com os receptores específicos presentes nas membranas celular (BROWN et al., 1994). Há vários tipos de lipoproteínas com distintas funções e constituições lipídicas, o destino de cada uma é determinado de acordo com a molécula de apolipoproteína presente em sua superfície (BROWN et al., 1994).

A tabela 1 apresenta as principais lipoproteínas presentes na corrente sanguínea.

Tabela 1- Principais lipoproteínas presentes na corrente sanguínea

LIPOPROTEÍNA	COMPOSIÇÃO (%)					APOLIPOPROTEÍNA
	FL	CO	ECO	TG	P	
LDL	20	8	37	10	23	B 100
HDL	24	2	15	4	65	A, C, E
IDL	-	-	89	-	11	B 100, E
VLDL	18	1	12	50	10	B 100, C, E
QUILOMÍCRONS	9	1	3	85	2	B 48, A, C, E

LDL= = lipoproteína de baixa densidade; HDL = lipoproteína de alta densidade; IDL = lipoproteína de densidade intermediária; VLDL = lipoproteína de densidade muito baixa; FL= fosfolipídios; CO= colesterol; ECO= éster de colesterol; TG= triacilglicerol, P= proteínas.

Fonte: O autor (2020)

A lipoproteína responsável pelo desenvolvimento da aterosclerose é a lipoproteína de baixa densidade (LDL), a molécula alvo deste estudo. Os resíduos de



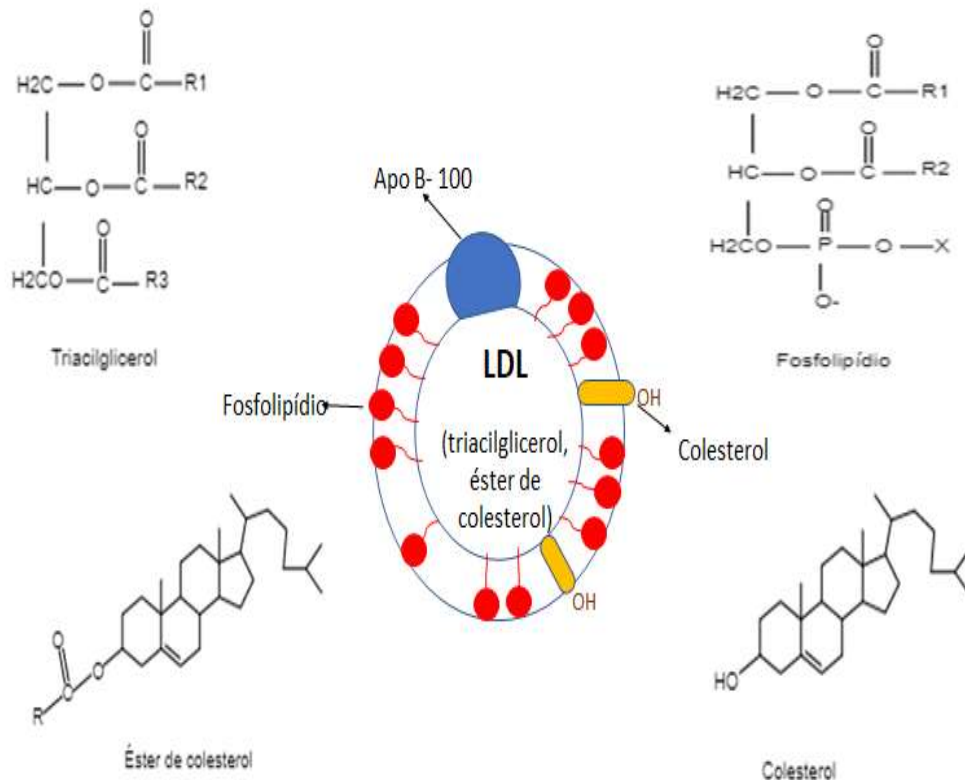
lisina presentes na apolipoproteína das moléculas de LDL interagem com o tecido endotelial lesionado, essas moléculas lipídicas são conduzidas para a região subendotelial dando início ao processo aterosclerótico.

### 2.5.2. LDL

As lipoproteínas de baixa densidade têm como função transportar o colesterol do sítio de síntese - o fígado - até as células de vários outros tecidos. A molécula de LDL é formada por duas camadas. A camada interna é composta por um núcleo apolar constituído por ésteres de colesterol e uma pequena quantidade de triglicerídeos; a camada externa é formada por fosfolipídios, colesterol e uma única molécula de proteína, a apolipoproteína B- 100 (apo B-100) (PRASSIL & LAGGNER, 2009).

A figura 3 representa a molécula de LDL e as moléculas que a constituem.

Figura 3 - Molécula de LDL

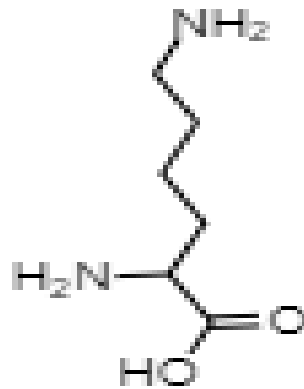


Fonte: O autor (2020)

A principal função da apo B-100 é controlar o metabolismo das lipoproteínas ligando-se nos receptores de LDL presentes na superfície do tecido endotelial vascular; a molécula é constituída por 4.536 resíduos de aminoácidos (SEGREST, 2001). Os resíduos de lisina são responsáveis pela interação com o receptor de LDL (WEISGRABER & RALL, 1987).

A figura 4 representa a estrutura molecular da Lisina.

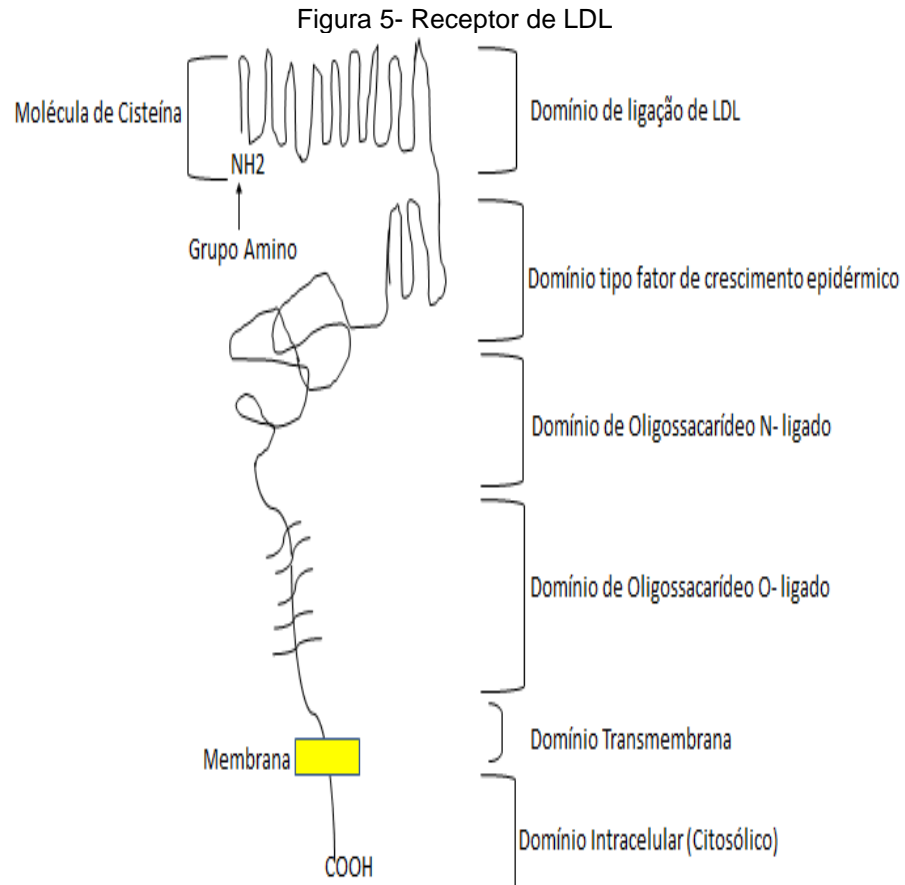
Figura 4 - Molécula de Lisina



Fonte: O autor (2020)

### 2.5.3. Receptor de LDL

O receptor de LDL, representado na figura 5, é uma glicoproteína sintetizada no retículo endoplasmático e expresso na superfície da maioria das células que adquirem o colesterol a partir das moléculas de LDL presentes na corrente sanguínea (BROWN e GOLDSTEIN, 1986).



Fonte: (modificado de Yamamoto et al., 1984).

O receptor de LDL é composto por seis regiões diferentes. A primeira região, no terminal amino, contém a região ligante de LDL, uma sequência de 40 aminoácidos rica em cisteína (SMITH, MARKS & LIEBERMAN, 2008).

A quantidade de receptores de LDL na superfície endotelial é fortemente controlada. Se a concentração de colesterol do meio intracelular estiver elevada, a expressão de receptores diminui. Se há uma demanda lipídica maior, a expressão de receptores aumenta. Esse mecanismo mantém a homeostase do meio e impede o acúmulo de LDL dentro das células (GOLDSTEIN et al., 1995; JOHNSON et al., 1997).

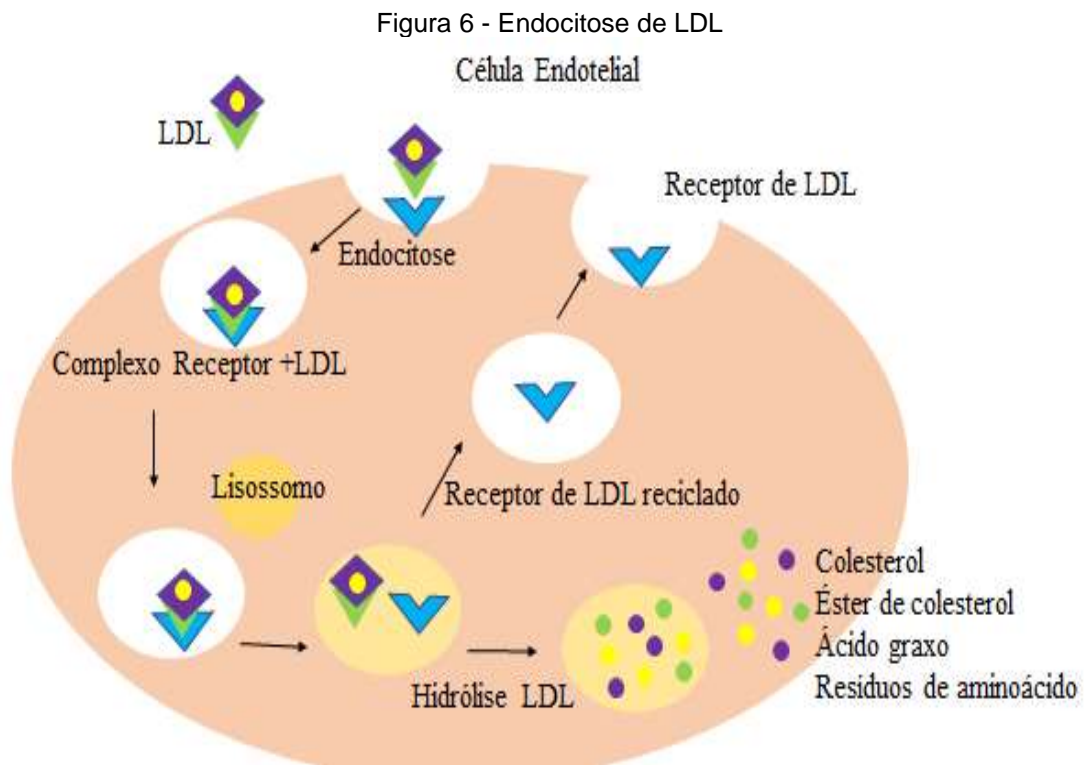
#### 2.5.4. Endocitose de LDL

A interação entre a lisina, proteína presente na apo B-100, e a cisteína, presente no receptor de LDL, inicia o processo de endocitose do colesterol. Os receptores de LDL são encontrados na membrana plasmática, em áreas específicas (SMITH, MARKS & LIEBERMAN, 2008).

O complexo receptor-LDL é invaginado e funde-se formando uma vesícula endocítica (endossomo) que adentra o citoplasma. Posteriormente, o endossomo se funde com lisossomas, vesículas subcelulares ácidas que contêm muitas enzimas degradativas (SMITH, MARKS & LIEBERMAN, 2008).

Na íntima arterial o receptor se dissocia da molécula de LDL e retorna para a superfície da membrana. As partículas presentes na LDL sofrem hidrólise, gerando colesterol livre, ácidos graxos monoinsaturados, resíduos de lisina e gotículas de éster de colesterol (SMITH, MARKS & LIEBERMAN, 2008).

O processo da endocitose é representado na figura 6.



Fonte: O autor (2020)

### 2.5.5. Modificações oxidativas na molécula de LDL

As moléculas de LDL atingem a região subendotelial através do processo de endocitose pelos receptores de LDL expressos nas membranas das células endoteliais, pelo mecanismo de transcitose, juntamente com outras moléculas transportadas pela corrente sanguínea e/ou pelos interstícios celulares endoteliais presentes nas lesões. Sendo nos dois últimos eventos retidas nas camadas

subendoteliais através de fibras e fibrilas de colágeno e elastina expressas pelas células endoteliais (ITABE, 2003; LUSIS, 2000).

As moléculas de LDL retidas na parede subendotelial não são reconhecidas pelos receptores *scavengers* presentes nos macrófagos, e, para que sejam reconhecidas e posteriormente endocitadas pelos mesmos, deverão sofrer modificações oxidativas (ITABE, 2003; LUSIS, 2000).

A oxidação da LDL ocorre através de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, sendo as mais relevantes o radical superóxido ( $O_2^{\bullet-}$ ), o radical hidroxil ( $OH^{\bullet-}$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), peroxinitrito ( $ONOO^{\bullet-}$ ) e ácido hipocloroso ( $HOCl$ ) (HALLIWELL, 1999) e por várias enzimas expressas pelos macrófagos, células endoteliais e musculares lisas (HARRISON et al., 2003).

O processo oxidativo dessas lipoproteínas não são completamente elucidados. A LDL é uma molécula heterógena e os produtos da oxidação também são heterogêneos, assim existe uma variabilidade quase infinita de lipoproteínas oxidadas, com diversos graus de oxidação do colesterol, dos fosfolipídios, dos ésteres de colesterol, dos triglicerídeos e das apoproteínas (ESTERBAUER et al., 1990).

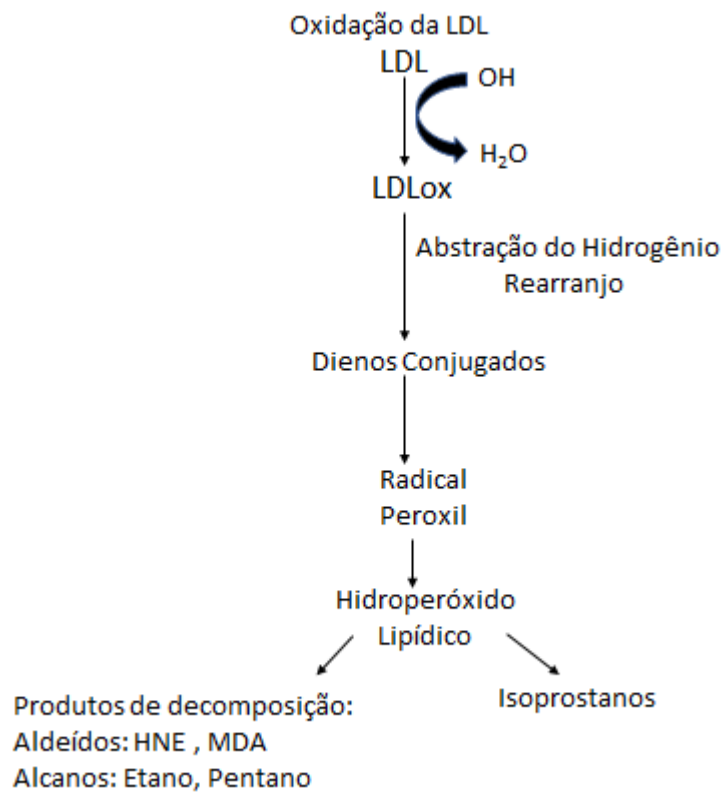
A oxidação ocorre em duas fases, na primeira fase ou fase inflamatória, as moléculas de fosfolipídios e colesterol sofrem oxidação, e as apolipoproteínas B100 sofrem pequenas modificações estruturais, resultando na LDL minimamente oxidada (LDL-oxi min); o processo inflamatório se inicia com o recrutamento de monócitos para região. A segunda fase oxidativa é caracterizada pela oxidação intensiva (peroxidação de ácidos graxos) das moléculas de LDL-oxi min por espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs), e por enzimas sintetizadas pelos macrófagos, como mieloperoxidase e lipoxigenase (BERLINER, 1995).

A segunda fase de oxidação é marcada pelas reações de peroxidação lipídica que se dividem em três etapas. Na primeira etapa, essas espécies reativas irão extrair um átomo de hidrogênio de um grupo metileno dos ácidos graxos poli-insaturados, formando um radical de carbono que ao sofrer um rearranjo molecular resultará em dienos conjugados. Na segunda etapa, o radical alquila reage com um átomo de oxigênio e forma um radical peroxila que posteriormente reage com um átomo de hidrogênio de outro ácido graxo formando o hidroperóxido. A última etapa, ocorre a aniquilação dos radicais formados, formando produtos não-radicalares (QUINN, 1987).

Os hidroperóxidos podem levar a formação de fragmentos de cadeias menores como aldeídos (malondialdeído e 4-hidronenonal) e cetonas (PORTER, 1984; YAMAGUCHI et al., 2002). Os produtos da lipoperoxidação, como os aldeídos, vão formar bases de Schiff com o resíduo de lisina da apo B-100 (STEINBRECHER, 1987; YAMAGUCHI et al., 2002), tornando as moléculas de LDL eletronegativas e aumentando sua afinidade com os receptores presentes nos macrófagos (GLAVIND et al., 1952).

O processo de peroxidação é representado na figura 7.

Figura 7 - Modificação oxidativa dos componentes lipídicos da LDL



Fonte: O autor (2020)

Dentre todos os produtos de oxidação da LDL, os mais estudados são os isoprostanos, hidroperóxidos lipídicos, aldeídos, fosfolípidos e óxidos de colesterol (CHANG, 1997).

Os hidroperóxidos lipídicos são os primeiros a serem formados (CHANG, 1997).

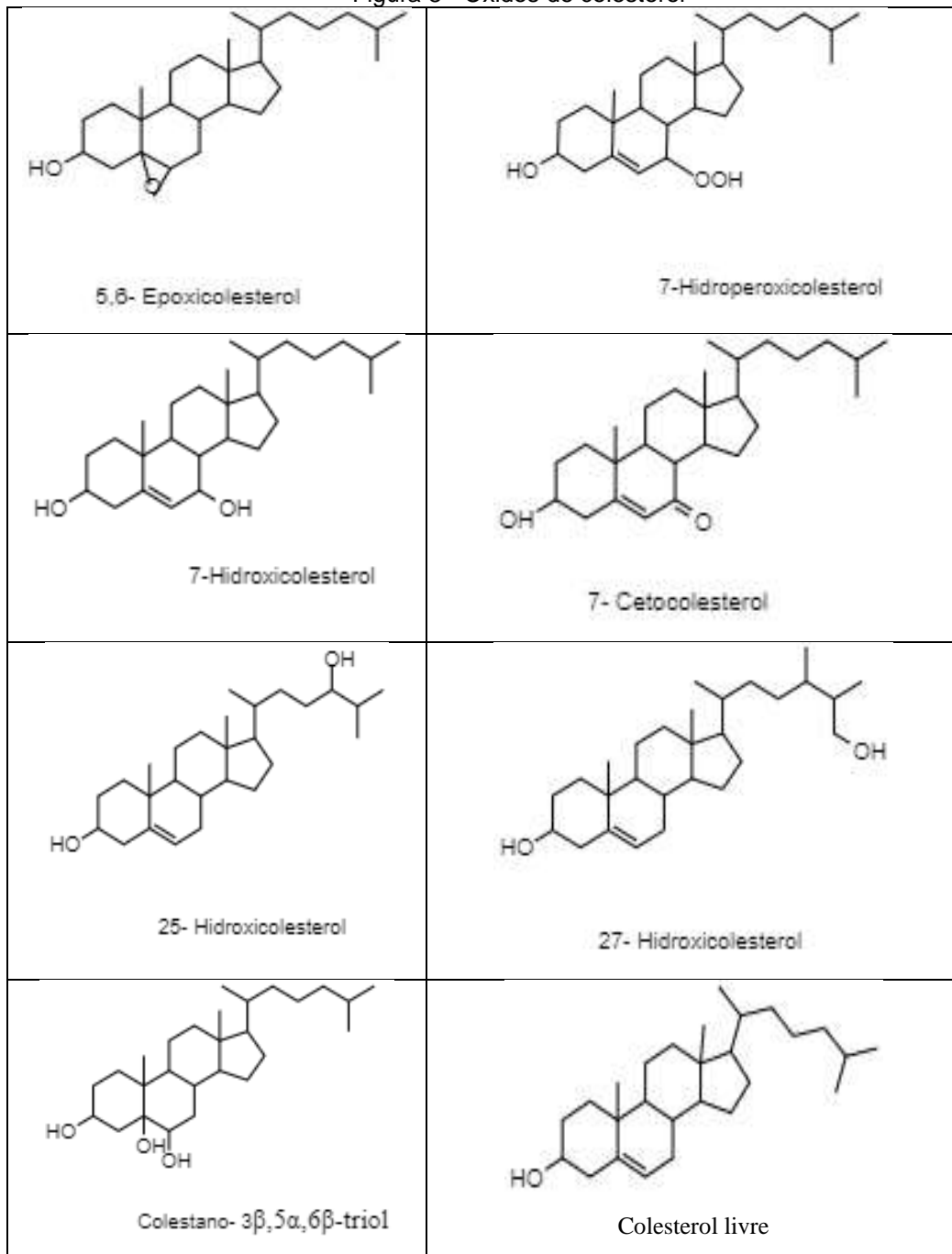
Os isoprostanos são compostos formados durante a peroxidação do ácido araquidônico e de outros ácidos graxos poli-insaturados, como o linolênico, o eicosapentaenoico (EPA) e o docosahexaenóico (DHA) (SCHWEDHELM, 2003).

Os aldeídos são formados pela clivagem beta da cadeia dos ácidos graxos oxidados. Diversos aldeídos reativos, como o malondialdeído (MDA), hidroxihexenal e o 4-hidroxinonenal, podem se ligar aos resíduos de aminoácidos positivamente carregados das apolipoproteínas, principalmente da lisina, produzindo alterações de cargas na superfície das lipoproteínas (POLIDORI, 2007).

A oxidação dos fosfolípidios pode levar a formação de lisofosfatidilcolina (LPC) e o ácido lisofosfático (LPA), resultantes da quebra da ligação éster da posição sn-2, ou produtos mais complexos, como 1-palmitoil-2(5-oxovaleroil)-sn-glicerol-3-fosforilcolina (POVPC), 1-palmitoil-2-glutaroil-sn-glicerol-3-fosforilcolina (PGPC) e 1-palmitoil- 2-(5,6-epoxyprostano E2)-sn-glicerol-3-fosforilcolina (PEIPC), que são fosfolípidos oxidados derivados da 1-palmitoil-2-araquidonil-sn-glicerol-3-fosforilcolina (TSIMIKAS, 2004).

Os produtos de oxidação do colesterol, representados na figura 8, constituem um grupo de esteróis com estrutura similar à molécula de colesterol, contendo grupos cetona, hidroxila ou epóxido em um dos anéis ou na cadeia lateral (VAN REYK, 2006).

Figura 8 - Óxidos de colesterol



Fonte: O autor (2020)

### 2.5.6. Receptores *scavengers* dos macrófagos

Os receptores *scavengers* apresentam estruturas heterogêneas e são divididos em várias classes, com diferentes funções fisiológicas e fisiopatológicas, denominadas classe A, B, C, D, E, F, G, H, I e J (WUSTNER et al., 2005).



Os receptores *scavengers* não são específicos dos macrófagos, eles também podem ser expressos nos tecidos epitelial, testicular, cardíaco, cerebral, nas células do fígado, ovário, entre outros. Eles são capazes de reconhecer e fagocitar moléculas de LDL oxidadas, moléculas de ácido nucléico, polissacarídeos, produtos terminais de glicosilação, eritrócitos oxidados e algumas células apoptóticas (EL-KHOURY, 1996).

Os receptores *scavengers* expressos pelos macrófagos possuem grande afinidade pelas moléculas de LDL oxidadas. As apoproteínas modificadas e os fosfolipídios oxidados são responsáveis pela interação das moléculas de LDL com os receptores (TERPSTRA, 1998). Esses receptores não possuem um mecanismo regulatório, mesmo com a elevada concentração de LDL oxidadas no meio intracelular continuam sendo expressos, contribuindo para o acúmulo de lipídios no interior das artérias que através do processo de fagocitose dão origem às células espumosas e posteriormente as placas de ateroma (TERPSTRA, 1998).

Dentre os vários tipos de receptores *scavengers* existentes, os envolvidos no processo aterosclerótico são os do tipo A, B, E e G, sendo os de classe A1, os mais encontrados nos macrófagos (PLUDDERMANN et. al, 2007).

Os receptores *scavengers* classe A são glicoproteínas integrais de membrana com um domínio extracelular, um domínio de colágeno e um domínio carboxiterminal rico em cisteína. Eles são compostos pelos receptores *scavengers* A1, A2, A3, A4, A5 e A6 (PLUDDERMANN et. al, 2007).

Os receptores *scavengers* A1 são abundantes nos macrófagos, mas também estão presentes no músculo liso vascular e nos tecidos endoteliais; são os únicos dessa classe que apresentam grande afinidade com moléculas de LDL oxidadas (MIETUS-SNYDER, 1997).

Os receptores classe B possuem dois domínios extracelulares e duas extremidades citoplasmáticas. Os dois domínios extracelulares estão separados por uma grande região rica em cisteína que formam sítios de N-glicosilação, quando um oligossacarídeo é transferido ao grupo amino da cadeia lateral da cisteína. Constituem essa classe os receptores *scavengers* B1, B2 e B3 (BABITT et. al., 1997).

Os receptores *scavengers* B1 e B3 possuem grande afinidade com as moléculas de HDL. Os receptores *scavengers* B2 são responsáveis pela captação de LDL oxidadas (SILVERSTEIN, 2010).

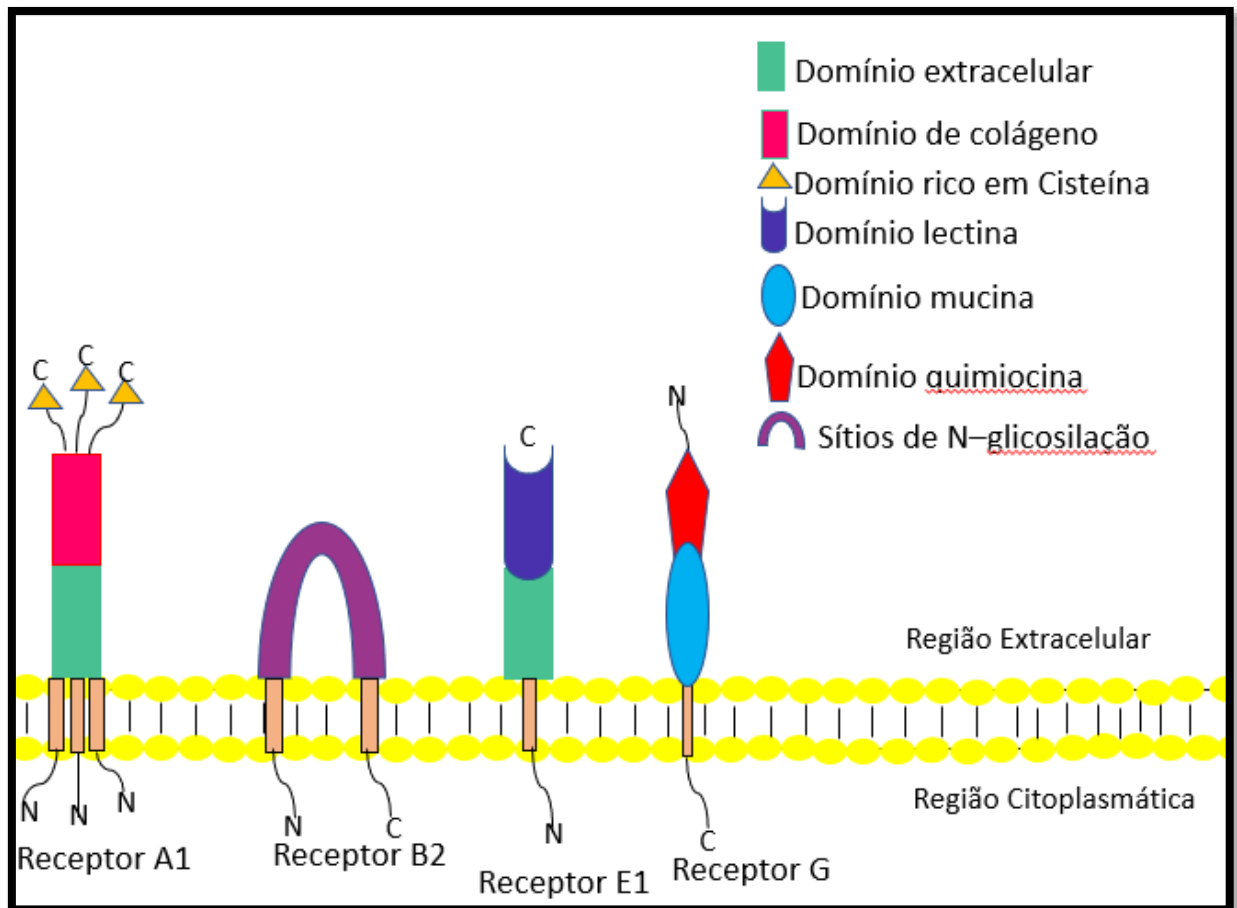
Os receptores *scavengers* classe E possuem um domínio citoplasmático N-terminal curto, um domínio extracelular, seguido por um domínio de lectina. Embora

identificado como um receptor endotelial específico para LDL oxidado, baixos níveis do receptor *scavengers* E estão presentes no endotélio, músculo liso vascular e células do sistema imunológico (MITRA, 2011).

Os receptores classe G são formados por um domínio extracelular N-terminal de quimiocina, um domínio mucina e um domínio citoplasmático curto. A endocitose de LDL oxidada ocorre no domínio extracelular de quimiocina (GUTWEIN, 2009). Esses receptores são expressos nas células musculares lisas vasculares, células endoteliais, nos monócitos e macrófagos (GUTWEIN, 2009).

Os receptores *scavengers* presentes nos macrófagos e participantes do processo aterosclerótico estão representados na figura 9.

Figura 9 - Receptores *Scavengers* de macrófago envolvidos na aterosclerose



Fonte: O autor (2020)

O desenvolvimento da aterosclerose é um processo complexo, pouco elucidado. Diversos trabalhos descrevem a formação das placas de ateroma a partir da oxidação das moléculas de LDL, mas poucos estudos retratam as interações

moleculares envolvidas no processo, que conduzem essas moléculas lipídicas até as regiões subendoteliais.

A necessidade da compreensão do desenvolvimento da patologia, cuja as taxas de mortalidade e sequelas são expressivas, é de extrema importância, a criação de modelos que explore as interações entre as moléculas de LDL e o tecido endotelial arterial é o primeiro passo para decifrar os mecanismos envolvidos no processo aterosclerótico, o que irá refletir no desenvolvimento de novos dispositivos que possibilitará diagnósticos mais rápidos e novas formas de tratamento para as doenças ateroscleróticas.

Com base nos conhecimentos adquiridos na literatura, o presente trabalho buscou elucidar o processo aterosclerótico através da proposta de um modelo teórico cujo o objetivo é tentar entender os tipos de interações moleculares entre as moléculas de LDL e as paredes das artérias, assim como a condução destas moléculas nas regiões subendoteliais.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Principal**

- Desenvolver um modelo teórico que relacione as propriedades de interface às causas das lesões endoteliais.

#### **3.2. Objetivo Geral**

- Prever a probabilidade de ocorrência das doenças ateroscleróticas secundárias desenvolvidas a partir de um diagnóstico patológico aterosclerótico inicial;
- Explorar os mecanismos biológicos que levam a adesão das moléculas de colesterol no endotélio.

## 4. Metodologia

A metodologia do trabalho consistiu, primeiramente, na busca por artigos que apresentassem diagnósticos ateroscleróticos comprovados através de diagnósticos clínicos de imagem, a existência de ao menos uma das três patologias abordadas no estudo (IAM, AVC ou DAOP) e que, durante ou após o tratamento das mesmas houvessem relatos no desenvolvimento das outras doenças ateroscleróticas. Posteriormente foi realizados cálculos de probabilidades, utilizando os dados coletados nestes artigos, com o intuito de estimar a probabilidade de ocorrência das doenças ateroscleróticas secundárias desenvolvidas perante os diagnósticos ateroscleróticos primários.

Afim de comprovar a conexão entre as três patologias ateroscleróticas foi construído mapas de redes bibliométricas tendo como base parte dos artigos coletados inicialmente no estudo.

### 4.1. Seleção dos artigos

Os artigos utilizados para este estudo foram coletados em duas bases de dados, *Web of science* e *PubMed*, utilizando nas buscas palavras-chave como *“atherosclerosis”, “patients diagnosed with myocardial infarction and ischemic stroke”* e as todas as combinações possíveis de diagnósticos das três patologias estudadas, como por exemplo *“patients diagnosed with ischemic stroke and peripheral arterial disease”, “patients diagnosed with myocardial infarction and peripheral arterial disease”*.

A fim de restringir e concentrar apenas os artigos que abordassem as doenças de interesse, foi utilizado o operador “NOT” para eliminar as patologias interferentes como *“hemorrhagic stroke”, “chronic kidney disease”, “Pulmonar embolism”*.

Os artigos foram selecionados a partir dos títulos e resumos.

O critério de seleção foi baseado na utilização de artigos que apresentaram como resultado diagnósticos clínicos de imagem que comprovasse a ocorrência de ao menos uma das três patologias isquêmicas analisadas (IAM, AVC e DAOP).

Um segundo critério de seleção foi a utilização de artigos, dentre os aqueles selecionados, que além de indicar o diagnóstico de uma dessas doenças,

comprovasse também, durante ou após o tratamento, relatos do desenvolvimento das outras patologias ateroscleróticas.

Os estudos que apenas relatam a ocorrência das doenças sem o diagnóstico comprobatório foram excluídos; foram eliminados também os artigos que mesmo tendo o diagnóstico comprovado não traziam relatos de manifestação das demais doenças.

Os dados coletados incluíram: a idade média dos pacientes, gênero, histórico de hipertensão arterial, diabetes mellitus e tabagismo.

Os diagnósticos patológicos iniciais, juntamente com as doenças desenvolvidas a partir dos mesmos, os históricos de hipertensão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, idade média dos pacientes e gênero, foram organizados em tabelas.

#### 4.2. Análise de Probabilidade

Para estimar a probabilidade de ocorrência das patologias ateroscleróticas secundárias, desenvolvidas durante ou após o tratamento das doenças ateroscleróticas iniciais, foram realizados alguns cálculos.

Os diagnósticos coletados dos artigos e contidos nas tabelas foram divididos em quatro grupos: **grupo 1**- diagnósticos iniciais de todos os pacientes, **grupo 2 e 3** - diagnósticos secundários, de cada doença desenvolvida após o diagnóstico inicial, e **grupo 4**- diagnósticos dos pacientes que desenvolveram somente a patologia inicial.

Primeiramente, os diagnósticos de cada grupo foram somados, em seguida, os cálculos de probabilidade foram executados utilizando a seguinte fórmula matemática:

$$P = \frac{n(\text{eventos})}{n(\text{amostra})}$$

Onde:

**P** = probabilidade

**n (eventos)** = soma dos diagnósticos secundários (de cada doença) ou soma dos diagnósticos dos pacientes que desenvolveram somente a patologia inicial.

**n (amostra)** = soma dos diagnósticos iniciais de todos os pacientes.

### 4.3. Parâmetro de Rede

Os artigos utilizados para construção de redes bibliométricas foram coletados na base de dados da *PubMed*, utilizando nas buscas palavras-chave como: “*Patients diagnosed with ischemic stroke and peripheral arterial disease*”, “*Patients diagnosed with myocardial infarction and peripheral arterial disease*” e “*Patients diagnosed with myocardial infarction and ischemic stroke*”, foram coletados vários artigos relacionados ao problema estudado.

Posteriormente esses artigos foram exportados para o *Vosviewer*, um software usado para a construção de redes bibliométricas.

## 5. Resultados e Discussões

### 5.1. Redes bibliométricas

Os artigos coletados na *PubMed* e posteriormente exportados no *Vosviewer* geraram uma rede de palavras-chave relacionadas com as doenças ateroscleróticas.

A princípio foram utilizadas palavras-chave que trouxessem pacientes diagnosticados com determinada doença aterosclerótica e que, durante ou após o tratamento, fosse constatado a ocorrência das outras duas patologias envolvidas no problema.

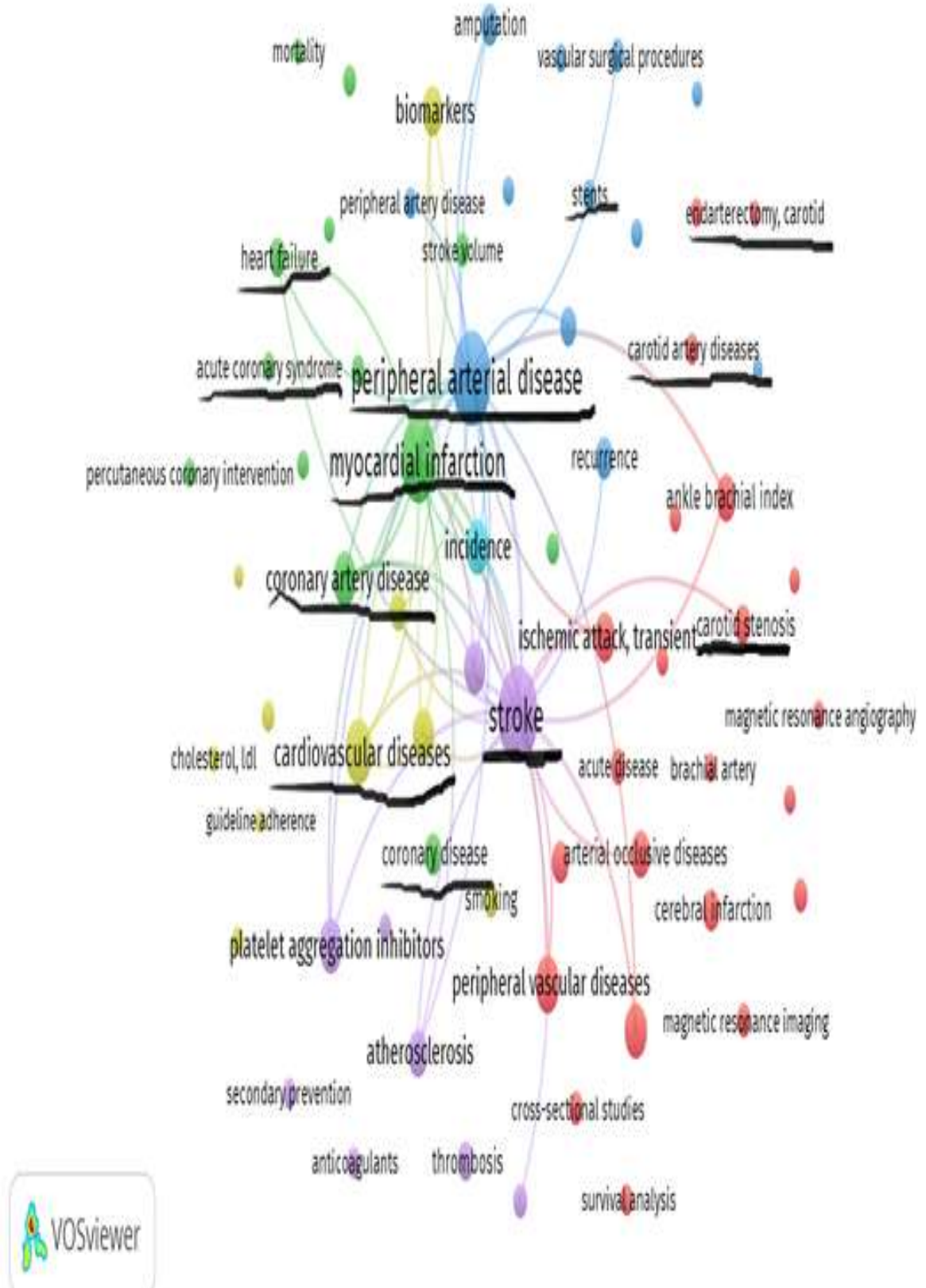
Os artigos cujo foco fosse as três doenças ateroscleróticas, não foram encontrados, fato que comprova a importância, e que o presente estudo é inédito.

Utilizando as palavra-chave “*Patients diagnosed with ischemic stroke and peripheral arterial disease*” foram obtidos 765 artigos. Esses artigos geraram um mapa de rede onde foi possível além de visualizar as palavras-chave envolvidas com as duas doenças analisadas, estabelecer uma conexão entre a terceira patologia aterosclerótica, o infarto no miocárdio, visualizado no mapa de rede, juntamente com outras palavras-chave ligadas a doença, como “*stent*”, “*heart failure*” (insuficiência cardíaca), “*acute coronary syndrome*” (síndrome aguda coronariana), “*carotid artery disease*” (doença da artéria carótida), “*carotid stenosis*” (estenose carótida), “*endarterectomy carotid*” (endarterectomia de carótida), “*coronary disease*” (doença coronariana), “*cardiovascular diseases*” (doenças cardiovasculares), “*coronary artery*

*disease*” (doença arterial coronariana)” que reforçam a conexão entre as três doenças.

O mapa de rede bibliométrico com os pacientes diagnosticados com DAOP e AVC é representado na figura 10.

Figura 10 - Mapa de rede- diagnósticos de DAOP e AVC



Fonte: VOSviewer

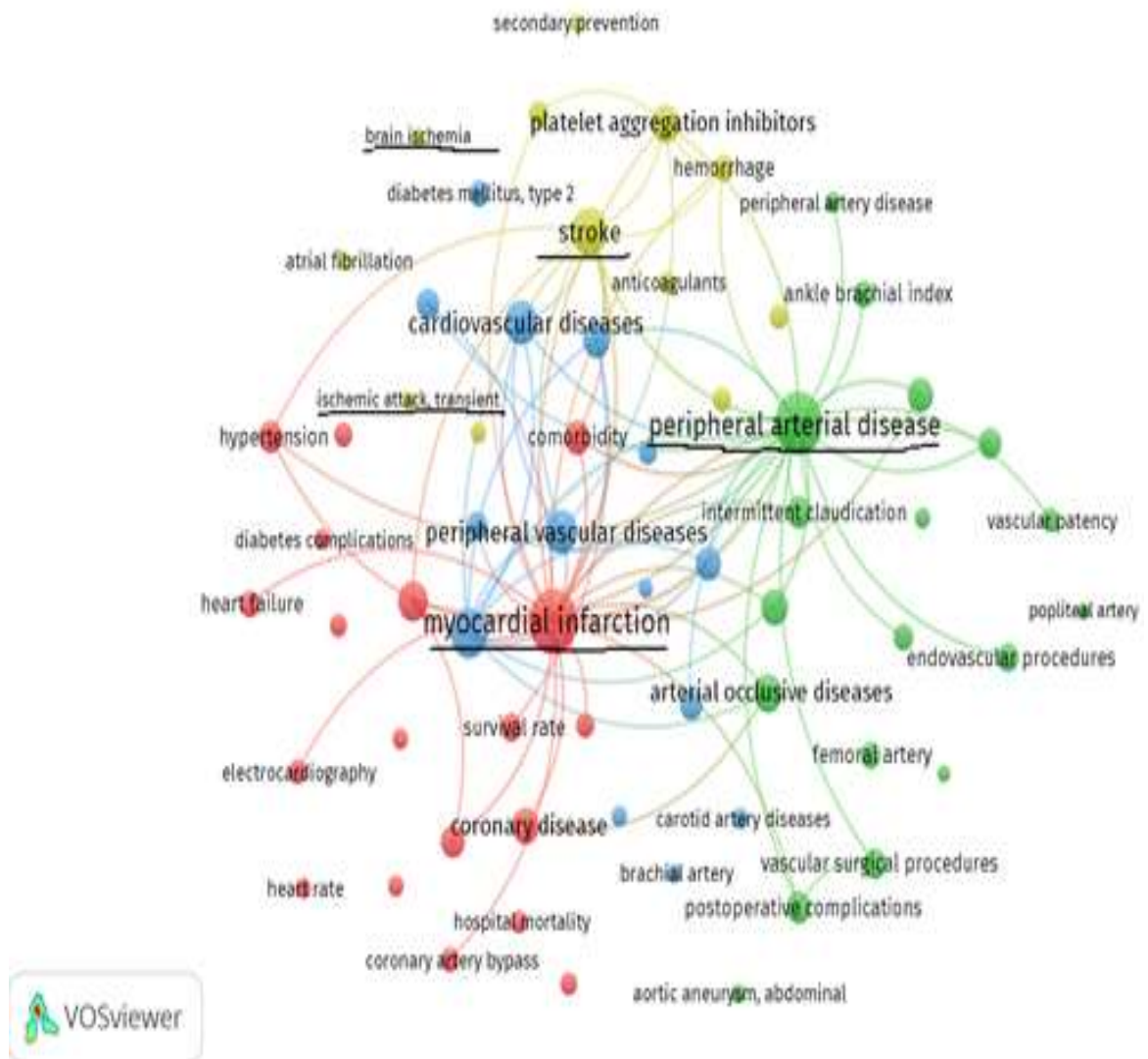




Por fim, utilizando as palavras-chave *“Patients diagnosed with myocardial infarction and peripheral arterial disease”* foram coletados 927 artigos. Esses artigos geraram um mapa de rede onde foi possível além de visualizar as palavras-chave envolvidas com as duas doenças analisadas, estabelecer uma conexão entre a terceira patologia aterosclerótica, o acidente vascular cerebral isquêmico, visualizado no mapa de rede, juntamente com outras palavras-chave ligadas a doença, como *“brain ischemia”* (isquemia cerebral), *“ischemic attack transiente”* (ataque isquêmico transitório).

O mapa de rede bibliométrico com os pacientes diagnosticados com IAM e DAOP é representado na figura 12.

Figura 12 - Mapa de rede- diagnósticos de IAM e DAOP



Os mapas de rede bibliométricos construídos mostraram a conexão existentes entre as três patologias ateroscleróticas, através do registro nítido do nome das três doenças nas figuras, assim como as palavra -chaves relacionadas a elas.

## **5.2. Artigos selecionados**

As pesquisas nas bases de dados, *Web of Science* e *PubMed*, resultaram em 8.320 artigos coletados.

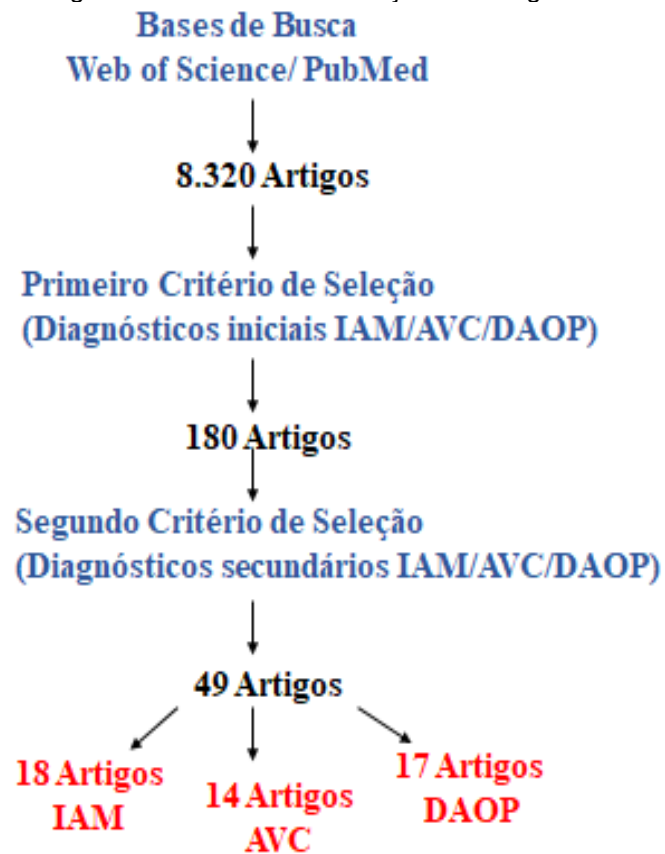
Ao analisar os títulos e resumos foram selecionados 180 artigos que continham diagnósticos clínicos comprovando a existência de pelo menos uma das três patologias ateroscleróticas.

Dos 180 artigos selecionados foram extraídos 49 artigos contendo diagnósticos ateroscleróticos secundários de doenças que foram desenvolvidas durante ou após o tratamento das patologias iniciais.

Dos 49 artigos extraídos, 18 apresentaram diagnósticos iniciais de IAM, 14 diagnósticos iniciais de AVC e 17 diagnósticos iniciais de DAOP, publicados entre os anos de 1.995 a 2.020, correspondentes a estudos americanos, sul africanos, europeus e asiáticos.

O processo de seleção dos artigos é descrito no fluxograma abaixo, Figura 13.

Figura 13 - Processo de seleção dos artigos



Fonte: O autor (2020)

Além dos diagnósticos patológicos iniciais e das doenças desenvolvidas perante os mesmos, foram extraídos dados referentes ao histórico clínico dos pacientes.

A tabela 2 apresenta 83.804 pacientes com diagnósticos iniciais de infarto agudo do miocárdio, durante ou após o tratamento da doença, 2.508 pacientes desenvolveram acidente vascular cerebral isquêmico e 2.402 pacientes desenvolveram doença arterial obstrutiva periférica.

Ao analisar o histórico clínico dos pacientes, 50.368 eram hipertensos (HAS), 22.900 eram diabéticos (DM) e 11.953 eram tabagistas (TAB).

Dentre os pacientes com IAM, 60.127 eram homens e a idade média dos pacientes variava entre 57 a 72 anos.

Tabela 2- Diagnósticos de IAM

IAM	AVC	DAOP	DM	TAB.	HAS	Idade Média	Gênero		Referência
							MASC	FEM	
384	6	4	97	160	223	60,2	236	148	ESCOSTEGUY,2003
583	44	48	158	212	404	62,3	363	220	ABBOTT,2007
274	1	5	58	98	186	58,8	178	96	BIANCHINI,2018
592	10	7	169	329	280	60,6	475	117	YILDIZ, 2019
903	47	38	195	385	506	60,2	589	314	ABBOTT,2007
144	3	1	49	16	93	65	130	14	GERBER,2012
528	7	10	248	112	429	67	365	163	MATSUZAWA,2013
1022	61	42	269	297	493	67	836	186	ABOYANS,2005
5446	333	166	1083	-	1023	57	4514	932	DALÉN,2019
153	0	27	71	94	116	72	109	44	OTOMO,2013
4077	45	-	648	506	2315	66	3290	787	ASCIONE,2002
2985	48	-	1206	-	2385	66	2064	921	FILSOUFI,2007
16184	743	-	5384	-	10962	70	11522	4662	BUCERIUS,2003
19224	270	2054	5306	1449	13191	65	13797	5427	JOHN,2000
1779	29	-	480	569	1089	63,9	1297	482	RICOTTA,1995
1760	52	-	496	752	1208	65	1157	603	GUARAGNA,2006
4862	149	-	1205	-	3168	66	3095	1767	MAGEDANZ,2016
22904	660	-	5778	6974	12297	64	16110	6794	FERREIRA,2018

Fonte: O autor (2020)

A tabela 3 é constituída por 385.756 pacientes com diagnósticos iniciais de acidente vascular cerebral isquêmico, durante ou após o tratamento, 3.694 pacientes desenvolveram infarto agudo do miocárdio e 19.562 pacientes desenvolveram doença arterial obstrutiva periférica.

Dentre os pacientes com AVC, 251.916 eram hipertensos, 112.032 eram diabéticos e 36.269 eram tabagistas.

A maioria dos pacientes com AVC eram do sexo feminino, 244.358 pacientes, com idade média entre 64,1 a 78,2 anos.

Tabela 3 - Diagnósticos de AVC

AVC	IAM	DAOP	DM	TAB.	HAS	Idade Média	Gênero		Referência
							MASC	FEM	
797	7	-	205	148	626	75	488	309	TAKASUGI,2017
204	7	-	37	42	143	69	135	69	LIESIROVA,2018
169	2	-	43	46	112	64,1	83	86	DUCCI,2016
45	3	11	11	27	35	68,1	34	11	ASCIONE,2002
729	5	-	196	182	513	67,1	657	72	WEIMAR,2008
465	2	-	65	148	301	67,5	296	171	NEDELTCHEV,2010
233	33	74	84	56	194	69	187	36	DIAMOND,2018
421	303	-	52	96	140	75	218	203	HYSING,2007
138	5	2	46	33	66	65	90	48	KHATIB,2018
366551	2785	19176	107330	35248	239273	78,2	130579	205972	LICHTMAN,2009
7114	247	185	1817	-	4592	61,9	4039	3075	HASSAN,2012
6685	282	110	1641	-	4701	66,3	3551	3134	HASSAN,2012
2082	4	-	471	207	1120	73,7	987	1095	ARBOIX,2010
120	9	4	34	36	100	77,1	54	66	ABREU,2020

Fonte: O autor (2020)

A tabela 4 é composta por 38.130 pacientes com diagnósticos iniciais de doença arterial obstrutiva periférica, durante ou após o tratamento, 3.497 pacientes desenvolveram infarto agudo do miocárdio e 3.354 pacientes desenvolveram acidente vascular cerebral isquêmico.

Ao analisar o histórico clínico dos pacientes foi constatado que 19.745 eram hipertensos, 9.408 eram diabéticos e 13.684 eram tabagistas.

A maioria era do sexo masculino, 22.271 pacientes, com idade média entre 60,2 a 71 anos.

Tabela 4- Diagnósticos de DAOP

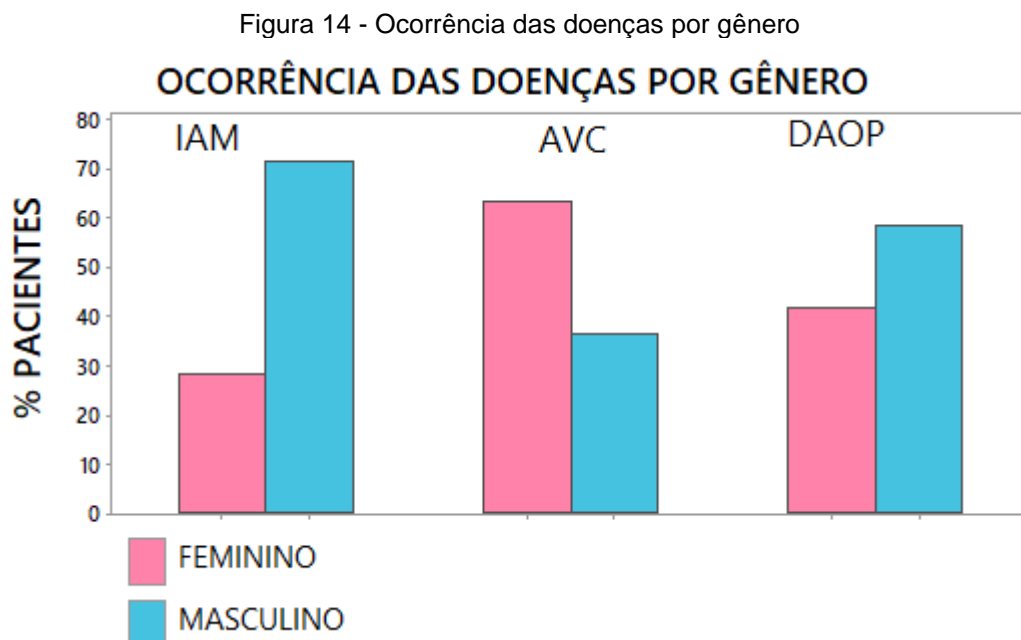
DAOP	IAM	AVC	DM	TAB.	HAS	Idade Média	Gênero		Referência
							MASC.	FEM.	
3096	93	71	1120	995	2237	66	2166	930	CACOUB,2009
237	13	5	138	166	224	68,9	144	93	ARMSTRONG,2014
502	28	11	226	389	399	66,5	279	223	ARMSTRONG,2014
16440	1563	1589	3172	-	9554	67,3	9030	7410	CARO,2005
756	33	22	183	-	452	65	489	267	SMOLDEREN,2015
1770	6	6	735	647	-	68	1082	688	FASHANDI,2018
2155	19	19	716	969	-	66	1504	651	FASHANDI,2018
239	16	9	138	30	183	71	134	105	SZCZEKLIK,2018
29	1	-	18	20	28	68	21	8	BAUMHAKEL,2018
509	34	34	143	400	295	65	348	161	VAINAS,2005
102	4	2	42	89	96	66	62	40	SARKADI, 2015
118	110	110	49	66	103	64	50	68	STONE, 2014
98	4	-	69	38	79	64,5	46	52	BOTO, 2016
117	2	1	-	114	46	62,3	117	0	KALS, 2014
461	57	26	64	267	276	60,2	313	148	GOESSENS,2007
11234	1496	1446	2481	9388	5577	69	6289	4945	BUDTZ-LILY,2015
267	18	3	114	106	196	67,5	197	70	HUANG,2007

Fonte: O autor (2020)

Ao analisar os dados coletados nas tabelas foi constatado que as doenças ateroscleróticas atingem indivíduos entre 57 a 78,2 anos, sendo na maioria do sexo masculino, correspondendo a 71,7% dos casos iniciais de IAM e 58,4% dos casos iniciais de DAOP; com exceção aos casos iniciais de AVC onde foi observado um predomínio maior de mulheres atingidas pela doença, 63,4%.

As mulheres, em determinado período da vida, são menos propensas as doenças ateroscleróticas, devido ao efeito protetor do estrogênio, que estimula a dilatação dos vasos, facilitando o fluxo sanguíneo. Na menopausa os níveis de estrogênio começam a sofrer declínio, e os fatores de riscos tendem a se igualar com o tempo (WILDMAN, 2004). Entretanto, o uso de pílula contraceptiva, a dupla jornada de trabalho, o estresse, a predisposição a doenças como depressão, enxaqueca, crise de ansiedade faz com que mulheres jovens estejam mais sujeitas a desenvolverem as doenças ateroscleróticas, sendo o AVC a primeira causa de morte e o IAM a segunda; as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares são oito vezes maiores do que as de mortes por câncer de mama (AGÊNCIA BRASIL, 2014).

A figura 14 representa as porcentagens das ocorrências das doenças por gênero.



Fonte: Minitab



O histórico clínico dos pacientes demonstrou que a hipertensão é o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento das patologias isquêmicas, presente em 60,1% nos casos de IAM, 65,3% nos casos de AVC e 51,8% nos casos de DAOP.

A diabetes esteve presente em 27,3% nos casos de IAM, 29% nos casos de AVC e 24,6% nos casos de DAOP.

O histórico de tabagismo dos pacientes também foi analisado, verificou-se que 14,2% dos casos de IAM, 9,4% dos casos de AVC e 35,9% dos casos de DAOP eram de indivíduos fumantes.

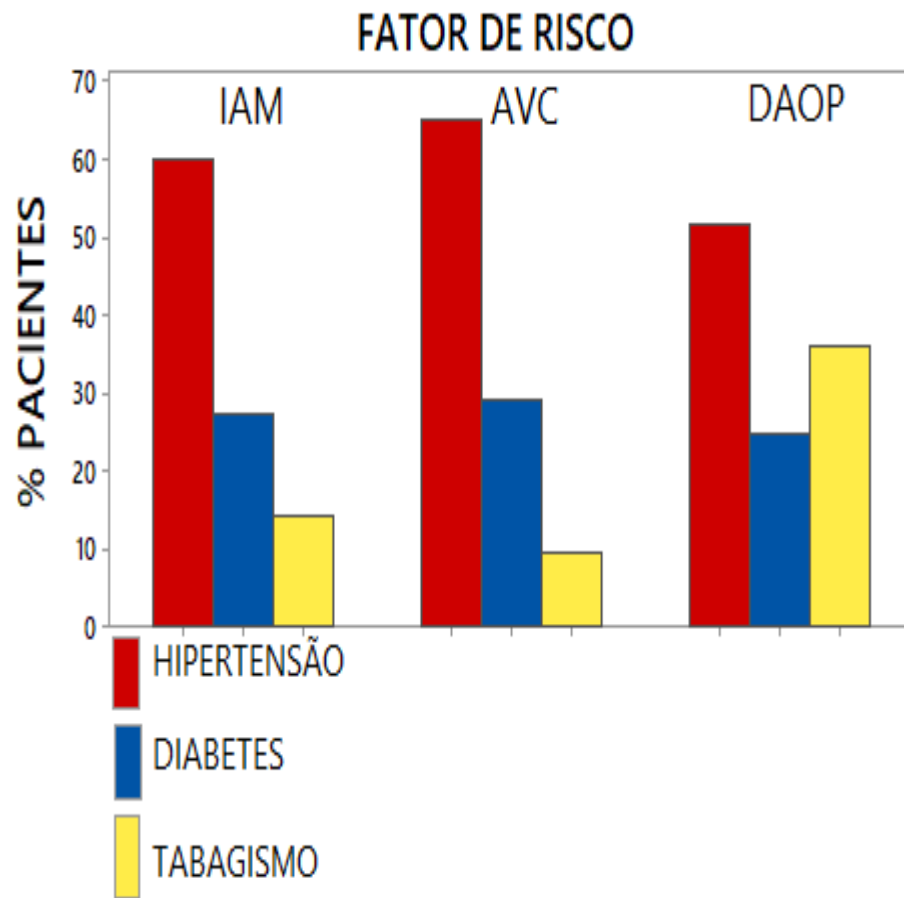
O aumento do fluxo sanguíneo causado pela hipertensão arterial, provoca lesões nos tecidos endoteliais, principalmente nas regiões de bifurcações e ramificações, dando início ao processo inflamatório que se agrava com a entrada das moléculas de LDL nos interstícios celulares (SRIMIVASAN, 1990).

A diabetes e o tabagismo são responsáveis pela indução de uma série de reações que elevam as concentrações das EROs, que diminuem a ação vasodilatadora dos vasos com a diminuição da biodisponibilidade de NO, além de contribuírem no processo de oxidação de LDL (THIJSEN, BLACK & PYKE, 2011; NATHAN & XIE, 1994).

Pacientes que apresentam um histórico de hipertensão, acompanhado de diabetes e tabagismo, aumentam em oito vezes a probabilidade de complicações vasculares (HANSSON & HAMSTEN, 2014).

Os dados com o histórico clínico dos pacientes estão ilustrados graficamente na figura 15.

Figura 15 - Fatores de risco das doenças ateroscleróticas



Fonte: Minitab

Mesmo sendo um fator de risco significativo para o desenvolvimento das doenças ateroscleróticas, poucos dos artigos coletados para a construção deste trabalho, mencionam a hipercolesterolemia em seus dados.

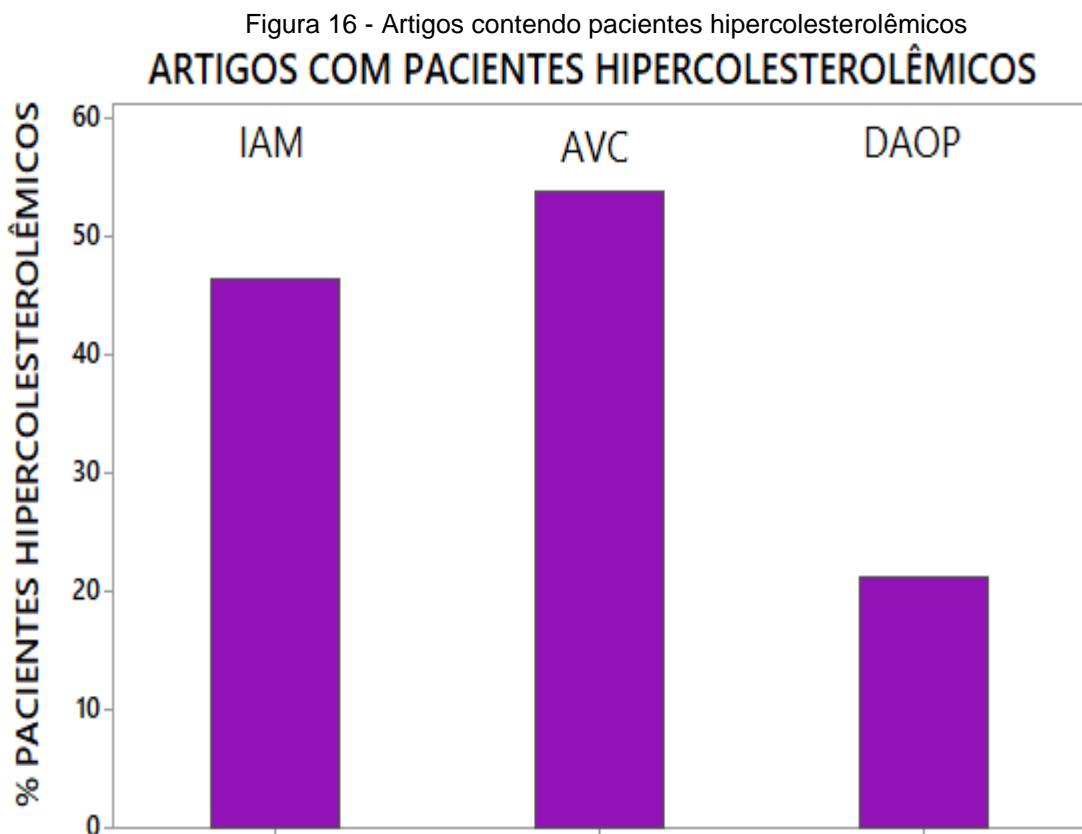
Dos 49 artigos utilizados no presente estudo, apenas 26 citam a hipercolesterolemia no histórico clínico dos pacientes.

Dos 18 artigos com diagnósticos iniciais de IAM, 10 artigos trazem em seus registros, num total de 30.309 pacientes, sendo 14.030 hipercolesterolêmicos (46,3%).

Apenas 8 dos 14 artigos com diagnósticos iniciais de AVC mencionam a hipercolesterolemia como fator de risco para a doença, dos 2.171 pacientes envolvidos nos estudos, 1.167 são hipercolesterolêmicos (53,7%).

Ao analisar os 17 artigos com diagnósticos iniciais de DAOP, somente 8 artigos, somando 21.317 pacientes, 4.522 são hipercolesterolêmicos (21,2%).

Os dados são representados na figura 16.



Fonte: *Minitab*

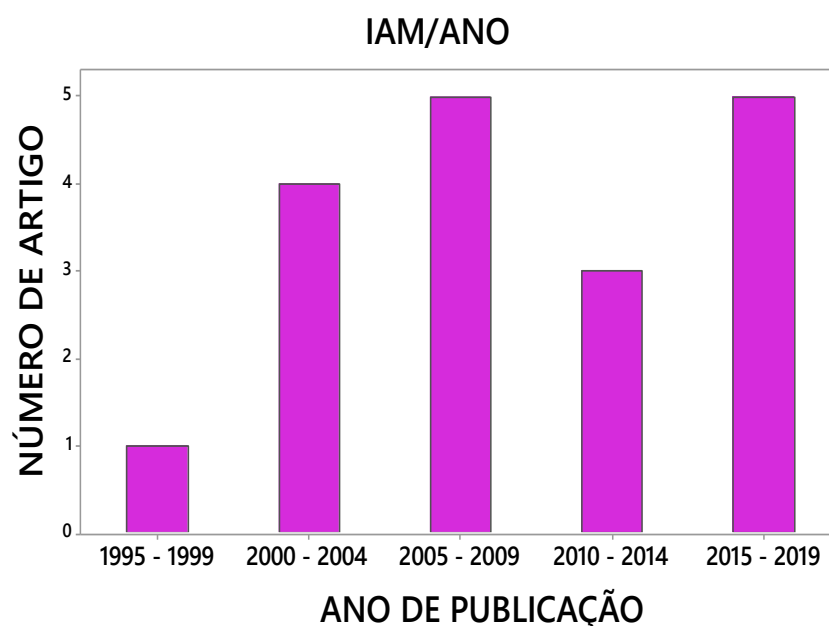
Ao analisar o número de artigos por ano de publicação, observa-se que os artigos referentes aos diagnósticos iniciais de IAM se concentram, praticamente, entre os anos de 2.000 a 2.019, os dados estão representados na figura 17.

No ano 2.000, a Federação Mundial do Coração (World Heart Federation) teve a iniciativa de criar o Dia Mundial do Coração, celebrado anualmente no dia 29 de setembro; o objetivo é conscientizar a população sobre os fatores de riscos que desencadeiam as doenças cardiovasculares, os principais sintomas das mesmas e a importância das visitas anuais ao cardiologista (RIBEIRO, 2020).

As doenças cardiovasculares, a partir das campanhas de prevenção, foram ganhando destaque, e novos estudos referentes ao tratamento destas doenças foram surgindo.

Em 2.002, no Brasil, surge um novo conceito de *stent*, os *stents* farmacológicos capazes de controlar a reestenose através da liberação de drogas como sirolimus e paclitaxel (AVELAR, 2008). Posteriormente, em 2.005, nos EUA, surge os *stents* bioabsorvíveis, dispositivos compostos por polímeros inertes e sem efeito nocivo ao organismo; a reabsorção do material começa seis meses após o implante e desaparece em até dois anos. Apenas em 2.015, depois de dez anos acompanhando os estudos, a evolução dos pacientes após o implante destes *stents*, a sua utilização e comercialização foi liberada no Brasil pela ANVISA (SLHESSARENKO, 2016).

Figura 17 - Número de artigo IAM por ano de publicação



Fonte: *Minitab*

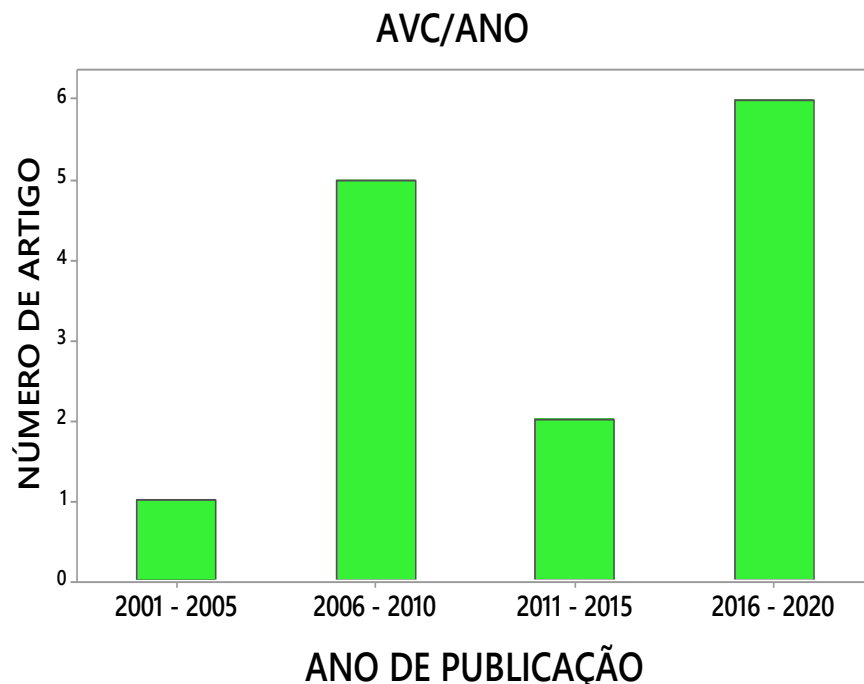
Ao analisar o número de artigos referentes aos diagnósticos iniciais de AVC por ano de publicação, observa-se que os artigos se concentram entre os anos de 2.006 a 2020, os dados estão representados na figura 18.

Em 2.002 houve um grande avanço no tratamento do AVC, com a introdução da trombólise intravenosa. O procedimento que possibilita a dissolução de trombos presentes nas artérias do cérebro através da medicação. Esse método salvou muitas vidas e levou a expansão da infraestrutura neurológica nos hospitais com a criação de unidades de AVC em muitos países e, pode reduzir a mortalidade em 20% num ano. A primeira unidade de AVC teve seu início em Portugal no dia 8 de outubro de 1.999 (MASSANO, 2017).

Nos anos seguintes, vários estudos comprovando a eficácia da trombólise foram publicados.

O ano de 2.006 é marcado pela introdução da trombectomia endovascular. O procedimento envolve a remoção do trombo da artéria cerebral usando um cateter que se insere através da virilha. O método já havia sido comprovado pelos países desenvolvidos e também aprovado pela ANVISA para o uso no Brasil, mas somente em 2.019, depois de comprovada sua eficácia e custo-efetividade o procedimento foi disponibilizado para os pacientes no SUS (MASSANO, 2017).

Figura 18 - Número de artigo AVC por ano de publicação



Fonte: *Minitab*

Ao observar o número de artigos com diagnósticos iniciais de DAOP, nota-se uma maior concentração dos estudos sobre a doença entre os anos de 2.014 a 2.018, os dados estão representados na figura 19.

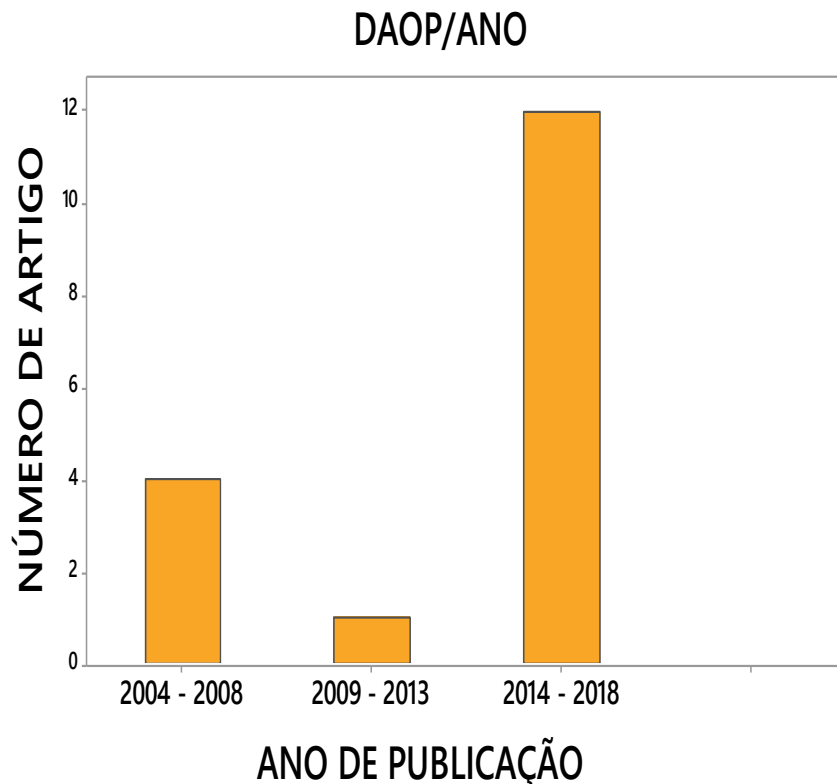
O envelhecimento populacional, nas últimas décadas, tem contribuído com a elevação das doenças degenerativas, metabólicas e vasculares. Estima-se que 15% a 20% da população com mais de 55 anos seja portadora de doença arterial obstrutiva periférica, com cerca de 70% dos casos assintomáticos (PINTO,2019).

A DAOP é preditor de incapacitantes, com destaque as amputações dos membros inferiores; grande parte dos pacientes que evoluem clinicamente para amputações tem como fator de risco a ausência do diagnóstico precoce para doença (PINTO,2019).

Estudos realizados em 2015 por Rolim apontam que 87% das causas das amputações mundiais ocorreram devido a DAOP.

Nos últimos 5 anos houve um aumento de 85,2% no número de amputações dos membros inferiores, em países subdesenvolvidos, tendo como principal causa a DAOP (BRANDÃO, 2020).

Figura 19 - Número de artigo DAOP por ano de publicação



Fonte: *Minitab*

Os artigos contendo os diagnósticos iniciais das doenças ateroscleróticas se concentram nos últimos anos, os artigos de IAM entre 2.015 – 2.019, os artigos de AVC entre 2.016- 2.019, e os artigos de DAOP entre 2.014- 2.018, isso é esperado visto o crescimento do número de idosos, público alvo dessas doenças, consequência do aumento expectativa de vida da população.

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no Brasil, onde parte dos estudos foram referência para construção deste trabalho, a expectativa de vida passou de 68,5 anos em 1.995 para 76,3 anos em 2.019.

Visto que a população de idosos tende aumentar com o aumento da expectativa de vida, espera-se que as pesquisas relacionadas as doenças ateroscleróticas sejam crescentes e divulgadas, para que haja um compartilhamento maior de conhecimento na área, trazendo evolução nos tratamentos e diagnósticos dessas patologias, e que as unidades de saúde e a própria mídia torne essas informações mais acessíveis para população como forma de conscientização. Pode-se dizer, de acordo com os dados apresentados, que o surgimento de novos tratamentos é muito lento. Entende-se também que, por estas doenças serem as responsáveis pela maioria das mortes e comorbidades geradas em âmbito mundial, é razoável a busca mais rápida por tratamentos do que o estudo da etiologia das patologias. Porém, existe uma demanda por testes diagnósticos precoces e novas possibilidades de tratamentos, para os é necessário o entendimento aprofundado do processo como um todo, visando fornecer dados para uma evolução mais rápida do tratamento das doenças, melhoria da qualidade de vida e diminuição de custos.

### **5.3. Análise de Probabilidade**

Os grupos de pacientes com diagnósticos iniciais de IAM, AVC e DAOP, presente nos 49 artigos utilizados na construção deste trabalho, foram monitorados durante dois, cinco e até dez anos após o desenvolvimento das patologias ateroscleróticas primárias, com o intuito de prevenir as patologias ateroscleróticas secundárias.

A análise de probabilidade dos dados coletados indica que os pacientes com diagnósticos iniciais de IAM possuem praticamente a mesma probabilidade de desenvolverem, durante ou após o tratamento, AVC e DAOP, como patologias ateroscleróticas secundárias.

Os cálculos de probabilidade para diagnósticos iniciais de IAM estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Probabilidades para diagnóstico inicial de IAM

Grupo de pacientes com a primeira doença diagnosticada IAM		
	Número de ocorrências	Probabilidade
<b>AVC</b>	2508	0,02992697
<b>DAOP</b>	2402	0,02866212
<b>Não apresentou segunda doença</b>	78894	0,94141091
<b>Total de pacientes com diagnóstico de IAM</b>	83804	

Fonte: O autor

Considere A = O número de pacientes que tiveram AVC dada a ocorrência de IAM

Considere B = O número de pacientes que tiveram DAOP dada a ocorrência de IAM

Considere C = O número de pacientes que tiveram somente IAM

Considere S = Total de paciente com diagnóstico inicial de IAM

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo ter AVC dado que tenha um diagnóstico inicial de IAM é de 2,99%

$$P(A) = \frac{A}{S}$$

$$P(A) = \frac{2508}{83804} = 0,02992697 = 2,99\%$$



A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo ter DAOP dado que tenha um diagnóstico inicial de IAM é de 2,866%

$$P(A) = \frac{B}{S}$$

$$P(B) = \frac{2402}{83804} = 0,02866212 = 2,866\%$$

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo não apresentar uma segunda doença aterosclerótica após um diagnóstico inicial de IAM é de 94,14%.

$$P(A) = \frac{C}{S}$$

$$P(C) = \frac{78894}{83804} = 0,94141091 = 94,14\%$$

O coração como órgão principal do sistema circulatório é responsável por bombear sangue para as extremidades de todo o corpo, com isso as moléculas de LDL e/ou os fragmentos das placas de ateroma alojados nas artérias coronárias são facilmente conduzidos até as artérias cerebrais e poplíteas, o que resulta os diagnósticos secundários de AVC e DAOP respectivamente.

Segundo a literatura, pacientes com diagnósticos iniciais de AVC teriam uma maior probabilidade de desenvolverem, durante ou após o tratamento, IAM. Estudos indicam que isso ocorra devido à disposição, proximidade, dos órgãos (cérebro e coração) dos quais as artérias atingidas (cerebrais e coronárias) estão inseridas.

Tendo como base os conhecimentos obtidos na literatura e sabendo que pacientes com IAM apresentam altas taxas de mortalidade ao serem comparados com os casos de DAOP, pode-se sugerir que os pacientes diagnosticados inicialmente com AVC, receberam um monitoramento maior como forma de prevenção para o IAM, por isso da baixa probabilidade de incidência para a patologia como forma de ocorrência secundária.

Os cálculos de probabilidade para diagnósticos iniciais de AVC estão apresentados na tabela 6.

Tabela 6: Probabilidades para diagnóstico inicial de AVC

Grupo de pacientes com a primeira doença diagnosticada AVC		
	<b>Número de ocorrências</b>	<b>Probabilidade</b>
<b>IAM</b>	3694	0,009576
<b>DAOP</b>	19562	0,05071081
<b>Não apresentou segunda doença</b>	362500	0,93971319
<b>Total de pacientes com diagnóstico de AVC</b>	385756	

Fonte: O autor

Considere A = O número de pacientes que tiveram IAM dada a ocorrência de AVC

Considere B = O número de pacientes que tiveram DAOP dada a ocorrência de AVC

Considere C = O número de pacientes que tiveram somente AVC

Considere S = Total de paciente com diagnóstico inicial de AVC

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo ter IAM dado que tenha um diagnóstico inicial de AVC é de 0,9576%

$$P(A) = \frac{A}{S}$$

$$P(A) = \frac{3694}{385756} = 0,009576 = 0,9576\%$$

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo ter DAOP dado que tenha um diagnóstico inicial de AVC é de 5,07%

$$P(A) = \frac{B}{S}$$

$$P(B) = \frac{19562}{385756} = 0,05071081 = 5,07\%$$

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo não apresentar uma segunda doença de aterosclerose após um diagnóstico inicial de AVC é de 93,97%.

$$P(A) = \frac{C}{S}$$

$$P(C) = \frac{362500}{385756} = 0,93971319 = 93,97\%$$

Pacientes com diagnósticos iniciais de DAOP possuem uma maior probabilidade de desenvolverem, durante ou após o tratamento, IAM do que AVC como patologia secundária, estudos sugerem que isso ocorra devido aproximação maior entre as artérias poplíteas com as artérias coronárias, ao serem comparadas com as artérias poplíteas e as artérias cerebrais.

Os cálculos de probabilidade para diagnósticos iniciais de DAOP estão apresentados na tabela 7.

Tabela 7: Probabilidades para diagnóstico inicial de DAOP

Grupo de pacientes com a primeira doença diagnosticada DAOP		
	<b>DAOP</b>	<b>Probabilidade</b>
<b>AVC</b>	3354	0,08796223
<b>IAM</b>	3497	0,09171256
<b>Não apresentou segunda doença</b>	31279	0,8203252
<b>Total de pacientes com diagnóstico de IAM</b>	38130	

Fonte: O autor

Considere A = O número de pacientes que tiveram AVC dada a ocorrência de DAOP

Considere B = O número de pacientes que tiveram IAM dada a ocorrência de DAOP

Considere C = O número de pacientes que tiveram somente DAOP

Considere S = Total de paciente com diagnóstico inicial de DAOP

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo ter AVC dado que tenha um diagnóstico inicial de DAOP é de 8,796%

$$P(A) = \frac{A}{S}$$

$$P(A) = \frac{3354}{38130} = 0,08796 = 8,796\%$$

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo ter IAM dado que tenha um diagnóstico inicial de DAOP é de 9,17%

$$P(A) = \frac{B}{S}$$

$$P(B) = \frac{3497}{38130} = 0,09171256 = 9,17\%$$

A probabilidade de um indivíduo do grupo de pacientes analisados no estudo não apresentar uma segunda doença de aterosclerose após um diagnóstico inicial de DAOP é de 82,03%

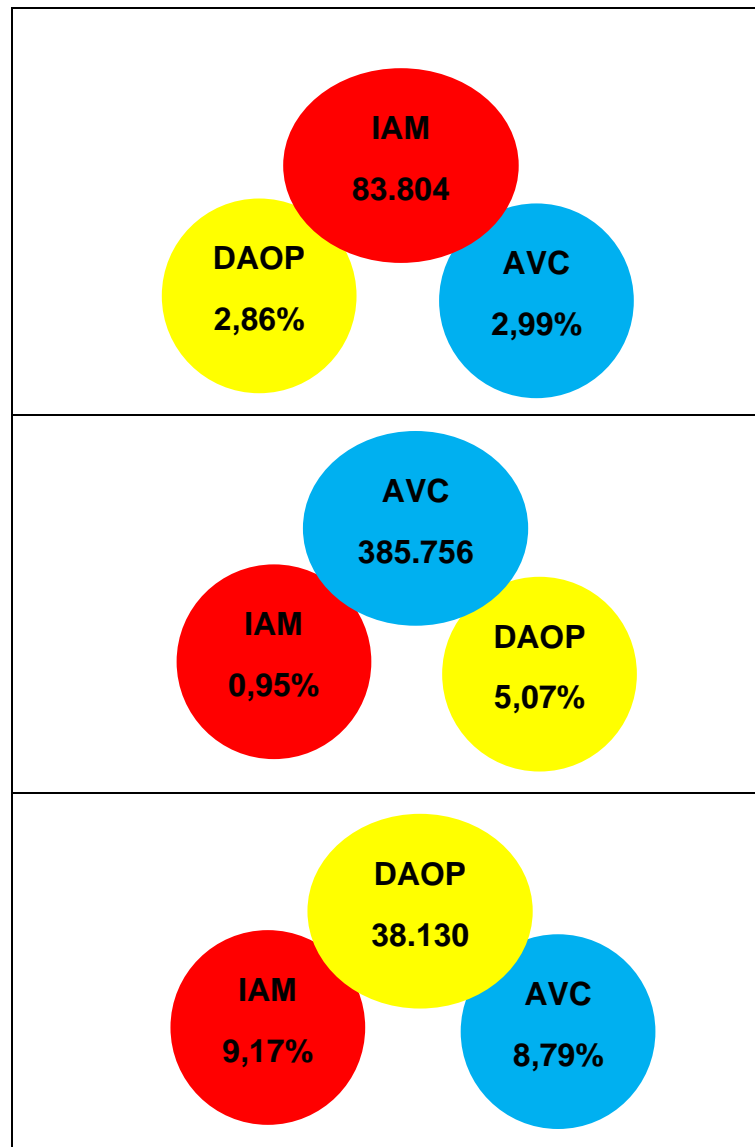
$$P(A) = \frac{C}{S}$$

$$P(C) = \frac{31279}{38130} = 0,8203 = 82,03\%$$

A análise de probabilidade mostra que mesmo monitorando os pacientes com diagnósticos ateroscleróticos iniciais, durante um determinado período, há ocorrência do desenvolvimento das doenças secundárias; os baixos valores obtidos na análise é decorrente deste acompanhamento.

A probabilidade de ocorrência das patologias secundárias desenvolvidas após as doenças iniciais é representada na figura 20.

Figura 20: Probabilidade de ocorrências das doenças secundárias



Fonte: O autor (2020)

A análise de probabilidade estabeleceu a possibilidade de ocorrência das doenças ateroscleróticas secundárias, desenvolvidas durante ou após o tratamento das doenças ateroscleróticas primárias, e ressaltou a importância do monitoramento das doenças iniciais como forma de prevenir as patologias secundárias,

proporcionando aos pacientes diagnósticos e tratamentos rápidos, diminuindo assim com as taxas de mortalidade e sequelas.

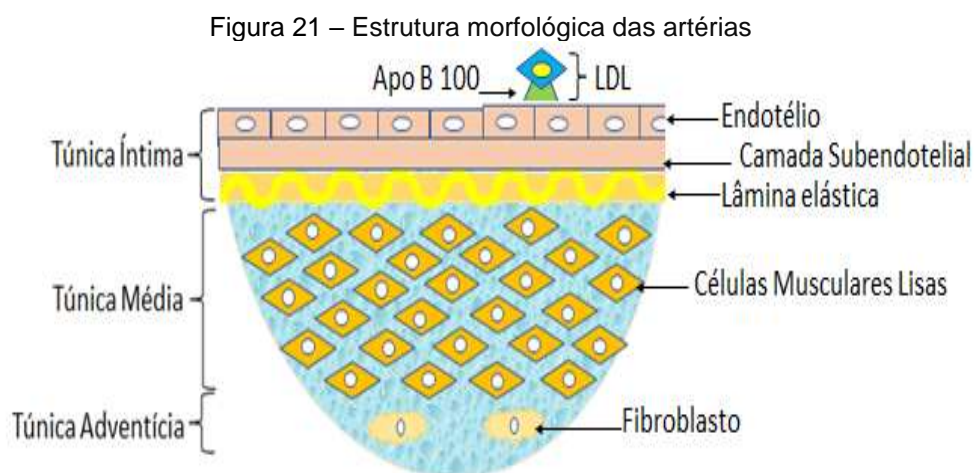
A revisão da literatura indica a severidade e a importância, em todos os sentidos das patologias em questão. Os resultados apresentados indicam a forte correlação entre estas patologias e confirma os fatores de riscos já bem conhecidos. Quanto às causas das doenças ateroscleróticas, é bem conhecido o mecanismo após as moléculas de LDL adentrarem e após sua instalação nas paredes dos vasos sanguíneos, destacando-se a grande influência das respostas inflamatórias. Pouco é sabido sobre a penetração/captura das moléculas de LDL no epitélio vascular. Escassos trabalhos propõem interações intermoleculares, receptores e processos fisiológicos na tentativa de aprofundar o conhecimento na área, porém ainda há muito a desvendar no que diz respeito a esta questão específica. Por este motivo, este trabalho teve também como objetivo, tentar entender os tipos de interações moleculares responsáveis pelo adentramento das moléculas de colesterol nas paredes dos vasos. Desta forma, informações da literatura foram utilizadas na tentativa do desenvolvimento de uma proposta para um possível modelo de adesão de LDL nas artérias, descrito a seguir.

## 6. PROPOSTA DE UM MODELO DE ADESÃO DE LDL NAS ARTÉRIAS

Visto a importância da aterosclerose, procurou-se construir um modelo, a princípio teórico, que esclarecesse o início do desenvolvimento da doença. O modelo de adesão lipídica arterial proposto teve por objetivo investigar os mecanismos que levam as moléculas de LDL, conduzidas pela corrente sanguínea, a serem atraídas e fixadas nas regiões arteriais lesionadas. O modelo criado tem como objetivo elucidar o início do processo aterosclerótico e contribuir para o desenvolvimento de diagnósticos precoces, novos dispositivos e fármacos que possam dificultar a adesão das moléculas de LDL nas artérias, impedindo o desenvolvimento das patologias ateroscleróticas.

O modelo baseia-se na teoria de que a aterosclerose ocorra em regiões arteriais específicas, em áreas que apresentam ramificações. A velocidade e a pressão do fluxo sanguíneo nestas regiões são maiores, e geram desgastes e lesões no tecido endotelial (SILVA, 2000).

A figura 21 representa a estrutura morfológica das artérias.

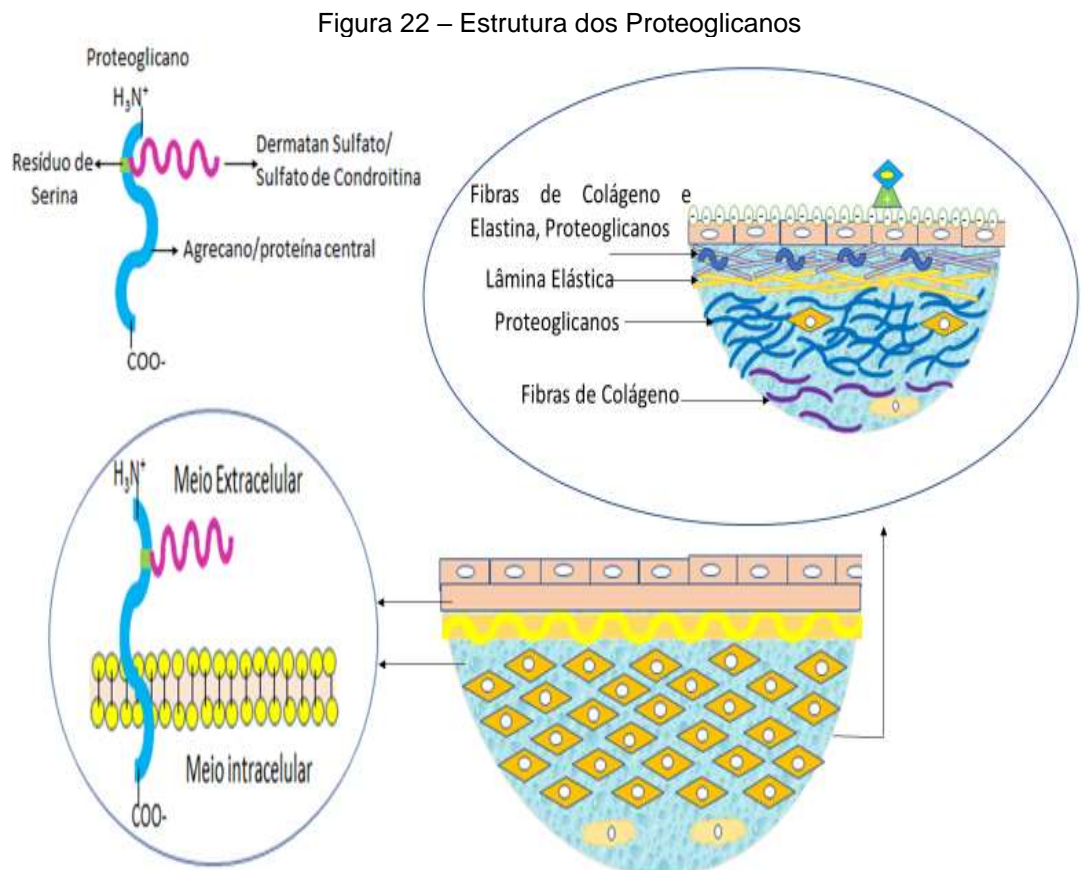


Fonte: O autor (2020)

O processo inflamatório se inicia quando as células endoteliais danificadas liberam citocinas e quimiocinas como fator de necrose tumoral alfa e interleucinas 1, 6 e 8 que expressam na superfície endotelial selectinas e integrinas, mediadores endógenos das células imunológicas como monócitos e células T. Sob a influência das citocinas há uma exposição de cargas negativas na superfície do tecido endotelial, provenientes dos proteoglicanos (FRANCISCHETTI, 2010). As moléculas de proteoglicanos estão presentes nos interstícios celulares endoteliais, na camada

subendotelial e na matriz extracelular na túnica média (SOUZA, 2011), são expressas na superfície endotelial para controlar o sangramento e reparar os tecidos lesionados (ROSSI, 2013).

Os proteoglicanos vasculares, representados na figura 22, são compostos por um esqueleto proteico constituído de agrecano, onde cadeias de glicosaminoglicanos, dermatan sulfato e sulfato de condroitina se ligam covalentemente através dos resíduos de serina presentes na proteína central do esqueleto. Essas cadeias de glicosaminoglicanos, representados na figura 23, pertencem a uma família de polissacarídeos aniônicos (FERREIRA, 2011).

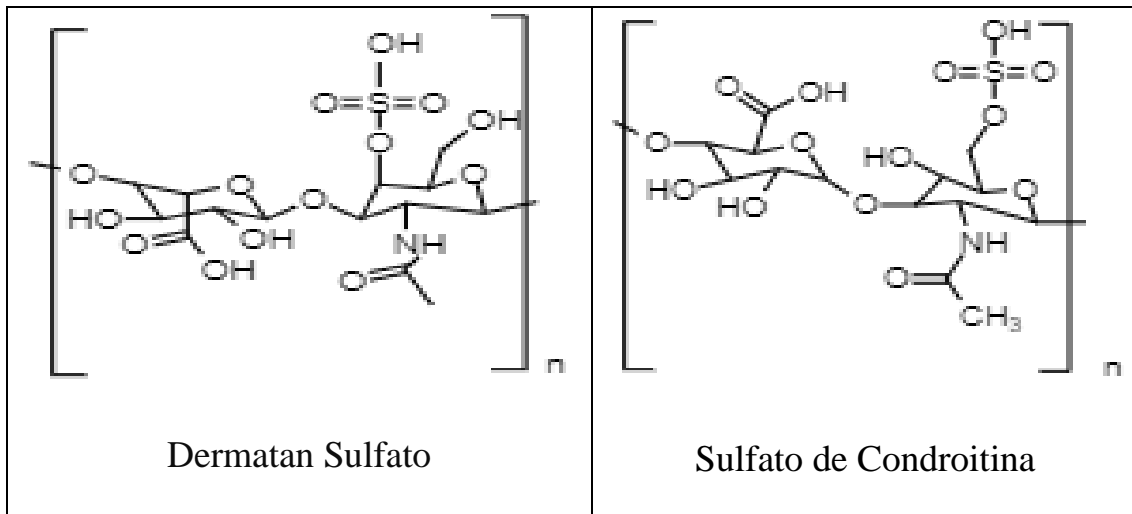


Fonte: O autor (2020)

A presença de dermatan sulfato e sulfato de condroitina na superfície endotelial provocam um aumento da concentração de LDL nas áreas ramificadas. Os glicosaminoglicanos atraem as moléculas de LDL presentes na corrente sanguínea (CARDOSO, 1994), isso ocorre devido à grande afinidade molecular entre os resíduos de lisina, eletropositivos, das apolipoproteínas B-100 das moléculas de LDL, com as cargas eletronegativas contidas nos glicosaminoglicanos.



Figura 23 - Estrutura molecular Dermatan Sulfato e Sulfato de Condroitina



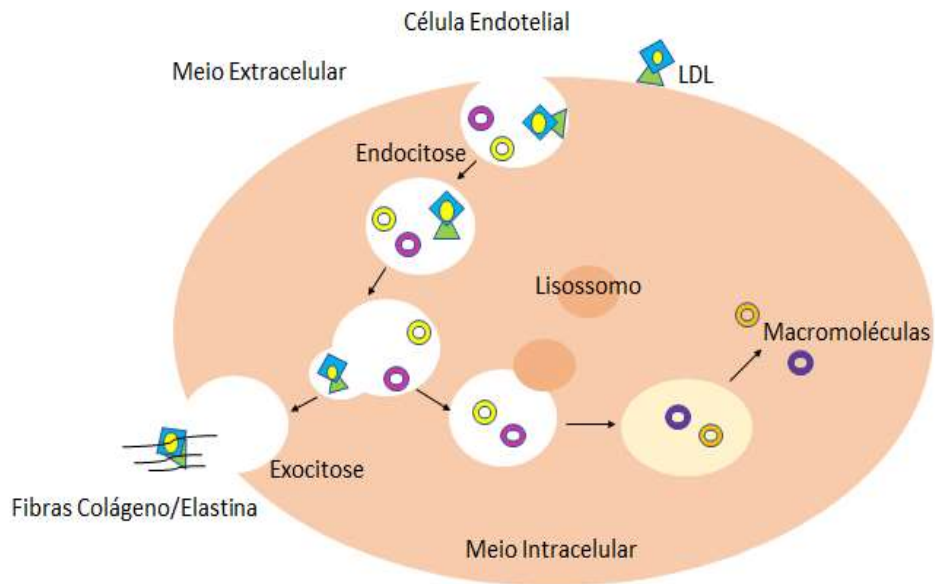
Fonte: O autor (2020)

As moléculas de LDL se fixam nas células endoteliais e juntamente com outros macronutrientes são endocitadas pelas mesmas, sem precisarem se ligar com receptores (HABERLAND, 1992). Como as células endoteliais não necessitam do colesterol pois se precisassem expressariam na superfície do tecido os receptores de LDL, essas moléculas lipídicas acabam sendo exocitadas para o meio extracelular, onde são atraídas pelos glicosaminoglicanos presentes na camada subendotelial e nos interstícios celulares (SILVA, 2000).

O processo de endocitose seguido pelo processo de exocitose é denominado transcitose, e é ilustrado através da figura 24 (SILVA, 2000).

Além dos proteoglicanos, a camada subendotelial contém fibras de elastina e de colágeno; as moléculas de LDL interagem com essas fibras e acabam retidas nas paredes das artérias (SMITH, 1986).

Figura 24 - Transcitosse de LDL

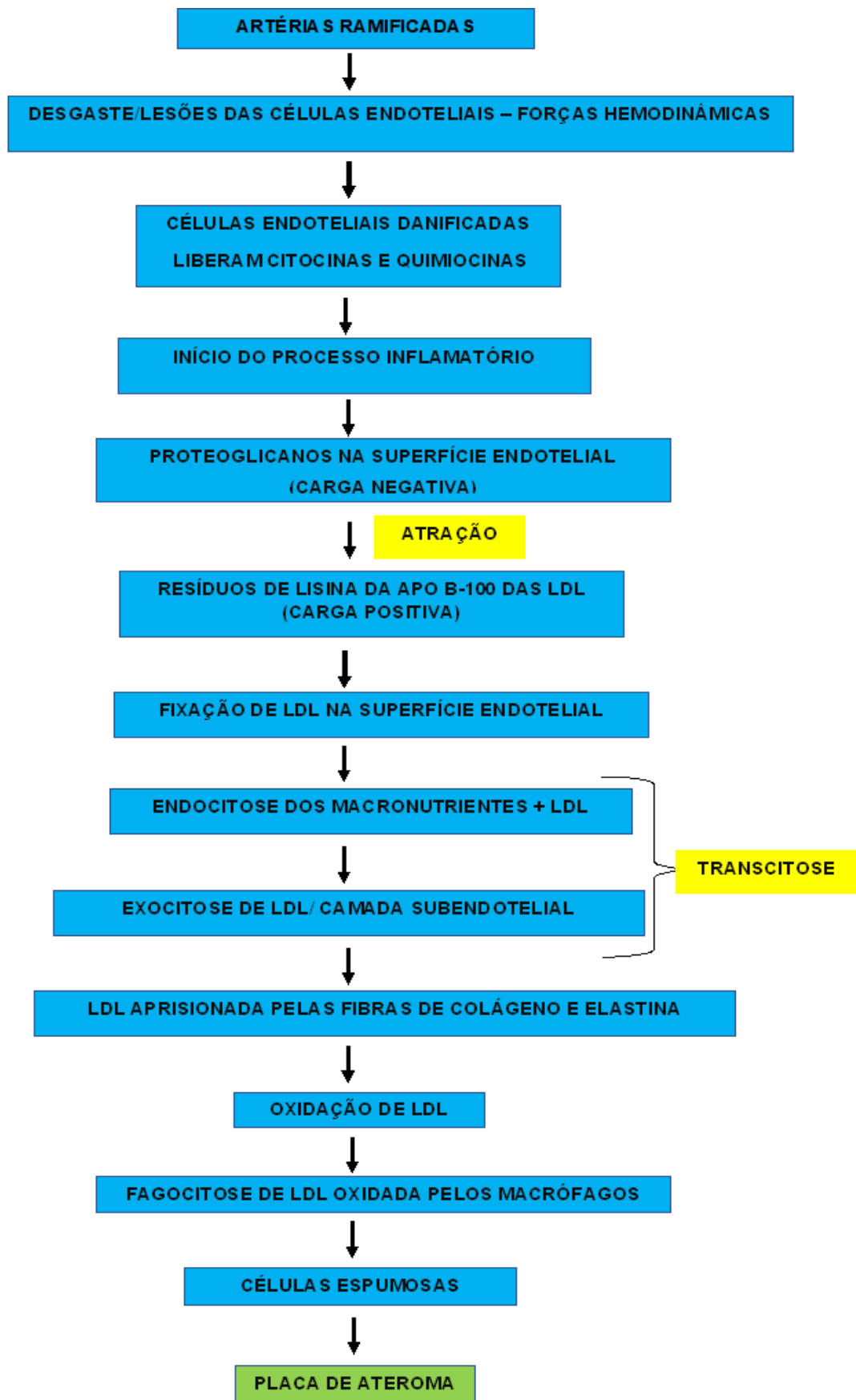


Fonte: O autor (2020)

O reconhecimento e a remoção das moléculas de LDL nas paredes vasculares pelos receptores *scavengers* presentes nos macrófagos só é possível perante processo oxidativo. Após a oxidação, os macrófagos fagocitam as moléculas de LDL oxidadas, transformando-as em células espumosas, a união das células espumosas dá origem as placas de ateroma (SILVA, 2000).

A figura 25 representa o fluxograma do modelo do processo de adesão das moléculas de LDL nas paredes arteriais proposto.

Figura 25 – Fluxograma do processo de adesão de LDL nas artérias



Fonte: O autor (2020)

O presente modelo teórico é inédito, foi elaborado a partir de uma revisão de diversos trabalhos contidos na literatura. Trabalhos com o de Silva (2000), que propõe que o início do processo aterosclerótico aconteça em regiões arteriais de ramificação; o autor sugere que esses locais são mais propensos aos desgastes e lesões endoteliais causados pelas forças hemodinâmicas, aumentando a permeabilidade arterial e permitindo a entrada, através do mecanismo de transcitose, de diversas moléculas, inclusive de LDL, na túnica íntima arterial. O modelo proposto por Silva é bom, mas não explica o que levam as moléculas de LDL a se ligarem nas células endoteliais.

Francischetti (2010), por sua vez, ao descrever o processo inflamatório arterial menciona que posteriormente as lesões arteriais, há uma exposição de cargas negativas na superfície endotelial; cargas estas identificadas por Marquezini (1999), como moléculas de proteoglicanos sintetizados pelas próprias células endoteliais e musculares lisas, que segundo Rossi (2013), atuam na regeneração do tecido lesionado.

Segundo Souza (2011), estes proteoglicanos estão presentes na matriz extracelular da túnica média, nos interstícios das células endoteliais e na camada subendotelial.

Ferreira (2011), descreve em seu trabalho que estas cargas negativas presentes nos proteoglicanos são na verdade provenientes de grupos sulfatados contidos nas moléculas de glicosaminoglicanos, como dermatan sulfato e sulfato de condroitina. Estes glicosaminoglicanos, segundo o autor, estão ligados covalentemente no esqueleto proteico dos proteoglicanos.

Por fim, Sicchieri (2012), ao realizar a caracterização das lipoproteínas de baixa densidade, descreve em seu trabalho a presença de cargas positivas contidas nos resíduos de lisina das apo B-100, presentes na superfície das moléculas de LDL.

Portanto, o presente modelo de adesão lipídica proposto prevê que a interação entre o tecido arterial e as moléculas de LDL seja eletrostática; uma atração entre as cargas positivas contidas nos resíduos de lisina das apo B-100 com as cargas negativas providas dos glicosaminoglicanos presentes na superfície arterial. O modelo também descreve que essa interação só acontece posteriormente a uma lesão, com início do processo inflamatório, geralmente em artérias ramificadas.

## 7. CONCLUSÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória, silenciosa, multifatorial, reflexo e consequência de maus hábitos adquiridos por toda vida.

Essa patologia se manifesta, normalmente, em indivíduos de faixa etária avançada, e não faz distinção de gênero, atingindo homens e mulheres praticamente na mesma proporção.

A aterosclerose é desenvolvida a partir de outras patologias como hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e tabagismo, esses fatores de risco patológicos contribuem com a disfunção endotelial vascular e com o acúmulo de moléculas lipídicas na túnica íntima arterial, resultando na formação das placas de ateroma e na possível necrose local, ocasionada pela interrupção do fluxo sanguíneo.

De acordo com a artéria obstruída, a aterosclerose pode evoluir para outras patologias como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) e doença arterial obstrutiva periférica (DAOP).

Doenças ateroscleróticas secundárias podem se desenvolver durante ou após o tratamento das doenças ateroscleróticas iniciais.

Ao analisar a incidência das doenças ateroscleróticas secundárias foi constatado que diagnósticos iniciais de IAM possuem, praticamente, a mesma probabilidade de desenvolverem AVC e DAOP. Diagnósticos primários de AVC tem maior incidência de ocorrência para IAM do que DAOP. Já os casos iniciais de DAOP possuem uma maior chance de evoluir para IAM do que AVC.

Pressupõe-se que o desenvolvimento das doenças secundárias perante os diagnósticos iniciais, esteja relacionado com a disposição, proximidade dos órgãos atingidos pela doença.

A probabilidade de ocorrência das doenças ateroscleróticas secundárias ressalta a importância do monitoramento das patologias ateroscleróticas iniciais, através dos cálculos de probabilidade, realizados neste trabalho, é possível fazer uma previsão das ocorrências das doenças secundárias, proporcionando aos pacientes diagnósticos e tratamentos rápidos, contribuindo com a diminuição das taxas de mortalidades e sequelas gerados pelas doenças ateroscleróticas.

O modelo teórico de adesão lipídica arterial proposto sugere que as doenças ateroscleróticas tenham uma maior probabilidade de se desenvolverem em artérias ramificadas, devido essas regiões estarem mais expostas aos desgastes ocasionados

pelas forças hemodinâmicas. O modelo também prevê que a interação entre o tecido endotelial arterial e as moléculas de LDL seja eletrostática, uma interação molecular entre os resíduos de lisina presentes nas apolipoproteínas das moléculas de LDL e os glicosaminoglicanos contidos na superfície arterial; o desenvolvimento da doença ocorre posteriormente as lesões, com o início do processo inflamatório.

O desenvolvimento da aterosclerose é um processo complexo, poucos trabalhos abordam as possíveis causas que levam as moléculas de LDL a se fixarem nas paredes vasculares, acredita-se que os caminhos para elucidação do desenvolvimento da doença estejam nos estudos referentes as interações moleculares existentes no início do processo inflamatório.

## 8.PERSPECTIVAS

Estima-se que futuramente a população mundial seja constituída por um maior número de idosos, fato que prevê uma elevação nos índices de diagnósticos de doenças ateroscleróticas.

O estilo de vida pouco saudável, a falta de atividade física, péssimos hábitos alimentares e o estresse do cotidiano, contribuem com o surgimento dessas doenças.

Com base nos conhecimentos adquiridos na construção deste trabalho, pretende-se nos estudos posteriores explorar as moléculas lipídicas oxidadas no processo aterosclerótico, na tentativa de identificar moléculas alvos úteis para o uso em diagnósticos precoces, que proporcionem aos pacientes a possibilidade de prevenção e tratamentos rápidos.

## 9.REFERÊNCIAS

ABBOTT, J.D., AHMED, H.N., VLACHOS, H.A., SELZER, F., WILIAMS, D.O. **Comparison of outcome in patients with ST-elevation versus non-ST-elevation acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention** (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). Am J Cardiol. V.100, n.2, p.190-5. 2007 Jul 15; DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.02.083. Disponível em: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(07\)00708-4/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(07)00708-4/fulltext). Acesso em 23 out. 2019.

ABDALLA, D. S. P., SENA, K.C.M. **Biomarcadores de peroxidação lipídica na aterosclerose**. Rev. Nutrição. V.21, n. 6, p.749-756. 2008. DOI: 10.1590. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732008000600013&script=sci\\_abstract&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732008000600013&script=sci_abstract&lng=pt). Acesso em 15 jan. 2020.

ABOYANS, V., LACROIX, P., POSTIL, A., GUILLOUX, J., ROLLÉ, F., CORNU, E., LASKAR, M. **Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting**. J Am Coll Cardiol. 2005. v.46, n.5, p.815-20. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16139130/>. Acesso em 20 abr. 2019.

ABREU, P., MAGALHÃES, R., BAPTISTA, D., AZEVEDO, E., SILVA, M.C., CORREIA, M. **Readmissions and Mortality During the First Year After Stroke-Data From a Population-Based Incidence Study**. Front Neurol. 2020. v.11, p.636. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393181/>. Acesso em 12 out. 2020.

ABUBAKAR, S.A., SABIR, A.A. **Profile of stroke patients seen in a tertiary health care center in Nigeria**. Annals of Nigerian Medicine. Jul-Dec 2013. V. 7, n. 2, p. 55-59. issn = 0331-3131. Disponível em: <http://www.anmjournal.com>. Acesso em: 4 jun. 2019.



AGÊNCIA BRASIL. Mulheres correm mais riscos de sofrerem AVC do que homens. Publicado em 7 fev 2014. Brasília. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/internacional/noticia/2014-02/mulheres-correm-mais-riscos-de-sofrer-avc-do-que-homens>. Acesso em 10 maio 2019.

AHMAD, O.B., BOSCHI-PINTO, C., LOPES, A.D., MURRAY, C.J.L., LOZANO, R., INOUE, M. **Age standartization of rates: a new who standard**. World Health Organization – GP discussion papers series 2000; n.31, p.1-14. Disponível em: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>. Acesso em 9 abr. 2019.

ALZAMORA, M.T., FORÉS, R., BAEBA-DÍEZ, J.M., PERA, G., TORAN, P., SORRIBES, M., VICHETO, M., REINA, M.D., SANCHO, A., ALBALADEJO, C., LLUSSÁ, J. **The Peripheral Arterial disease study (PERART/ ARTPER): prevalence and risk factors in the general population**. BMC Public Health 2010, n.38, p. 1-11. Disponível em : <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-10-38>. Acesso em: 10 jul. 2019.

APPLE, F.S. **Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB**. Clin Chim Acta. 1999; v. 284, n.2, p.151-9. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/10451242>. Acesso em 11 nov. 2019.

ARAKI, Y., KUMAKURA, H., KANAI, H., KASAMA, S., SUMINO, H., ICHIKAWA, A., ITO, T., IWASAKI, T., TAKAYAMA, Y., ICHIKAWA, S., FUJITA, K., NAKASHIMA, K., MINAMI, K., KURABAYASHI, M. **Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease**. Atherosclerosis . V. 223, n. 2, August 2012, p. 473-477. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.019>. Disponível em: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(12\)00329-2/abstract](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(12)00329-2/abstract). Acesso em 11 nov.2019.

ARBOIX, A., MIGUEL, M., CÍSCAR, E., GARCIA-EROLES, L., MASSONS, J., BALCELLS, M. **Cardiovascular risk factors in patients aged 85 or older with ischemic stroke.** *Clinical Neurology and Neurosurgery*, V.108, n. 7, October 2006, p. 638-643. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2005.10.010>. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/16300876>. Acesso em 20 maio 2019.

ARBOIX, A. **Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke.** *World J Clin Cases* 2015 May 16; v.3, n.5, p.418-429. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25984516/>. Acesso em 15 mar. 2019.

ARBOIX, A., ROJAS, L. B., OLIVERES, M., EROLES, L.G., COMES, E., MASSONS, J. **Clinical characteristics of acute lacunar stroke in women: emphasis on gender differences.** *Acta Neurol Belg* (2014) v.114, n.2, p.107–112 DOI 10.1007/s13760-013-0257-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24194419/>. Acesso em 12 maio 2019.

ARBOIX, A., GARCÍA -EROLES, L., OLIVERES, M., TARGA, C., BALCELLS, M., MASSONS, J. **Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia?** *BMC Neurol.* 2010. v.10, p.47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905355/>. Acesso em 20 set. 2020.

ARMSTRONG, E.J., CHEN, D.C., WESTIN, G.G., SINGH, S., McCoach, C.E., BANG, H., YEO, K.K., ANDERSON, D., AMSTERDAM, E.A., LAIRD, J.R. **Adherence to Guideline-Recommended Therapy Is Associated With Decreased Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events Among Patients With Peripheral Arterial Disease.** *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000697 doi: 10.1161/JAHA.113.000697. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721799/>. Acesso em 19 mar. 2019.

ASCIONE, R., REEVES, B.C., CHAMBERLAIN, M.H., GHOSH, A.K., LIM, K.H.H., ANGELINI, G.D. **Predictors of Stroke in the Modern Era of Coronary Artery Bypass Grafting: A Case Control Study.** The Society of Thoracic Surgeons, 2002; v.74, n.2, p.474–80, rev. Elsevier Science Inc. Disponível em: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(02\)03727-X/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(02)03727-X/fulltext). Acesso em 12 jun. 2019.

ATTAR, R., WESTER, A., KOUL, S., EGGERT, S., ANDELL, P. **Peripheral artery disease and outcomes in patients with acute myocardial infarction.** Open Heart 2019; v.6, n.1. doi:10.1136/openhrt-2018-001004. Disponível em: <https://openheart.bmj.com/content/6/1/e001004>. Acesso em 19 mar. 2019.

AVELAR, S.O.S., KELLES, S.M.B., CARVALHO, L.M.A., SILVA, C.M., MENDONÇA, I.C.A., BRETAS, C.G. **Stents farmacológicos: existe lugar para seu uso?** Revista Médica de Minas Gerais. 2008. V.18, n.3, p.197-203. Disponível em: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/v18n3a08.pdf>. Acesso em 19 out. 2020.

BABITT, J., TRIGATTI, B., RIGOTTI, A., SMART, E.J., ANDERSON, R.G., XU, S., KRIEGER, M. **Murine SR-BI, a high density lipoprotein receptor that mediates selective lipid uptake, is N- glycosylated and fatty acylated and colocalizes with plasma membrana caveolate.** J Biol chem. V. 272, n.20, p.1324-9, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9148942/>. Acesso em: 20 set. 2019.

BAGGIO, S.R., BRANGAGNOLO, N. **Óxidos de colesterol, colesterol, lipídios totais e ácidos graxos em produtos cárneos processados.** 2004. Tese (Doutorado em Engenharia de alimento) Departamento de ciência de alimento. Universidade Estadual de Campinas. Disponível em: [http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/255273/1/Baggio\\_SueliRegina\\_D.pdf](http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/255273/1/Baggio_SueliRegina_D.pdf). Acesso em 20 out. 2019.

BARBOSA, E.C., DALLE, R.D.M. **Benefícios do condicionamento físico como tratamento da claudicação intermitente.** Acta Fisiatr. 2008; V.15, N.3, P.192-4. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/actafisiatr/article/view/102950#:~:text=O%20mecanismo%20pelo%20qual%20o,sobre%20as%20lipoprote%C3%ADnas%2C%20entre%20outros>. Acesso em 11 nov. 2019.

BAUMHAKEL, M., CHKHETIA, S., KINDERMANN, M. **Treatment of femoro-popliteal lesions with scoring and drug-coated balloon angioplasty: 12-month results of the DCB-Trak registry.** Diagn Interv Radiol. 2018. v.24, n.3, p.153-157. doi: 10.5152/dir.2018.17466. PMID: 29770768; PMCID: PMC5951204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29770768/>. Acesso em 19 out. 2019.

BEAUCHAMP, N.J., BRYAN, R.N. **Neuroimaging of stroke.** In: WELCH, K.M.A., CAPLAN, L.R., REIS, D.J., SIESJO, B.K., WEIR, B. editors. Primer on cerebrovascular diseases. San Diego: Academic Press; 1997. V.50, n.2, p.599-611. Disponível em: [https://journals.lww.com/aenjournal/Abstract/1997/03000/Neuroimaging\\_of\\_Stroke\\_for\\_the\\_Emergency\\_Physician.4.aspx](https://journals.lww.com/aenjournal/Abstract/1997/03000/Neuroimaging_of_Stroke_for_the_Emergency_Physician.4.aspx). Acesso em 20 maio 2019.

BERLINER, J.A., NAVAB, M., FOGELMAN, A.M et al. **Atherosclerosis: Basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics.** Circulation 1995; v.91, n. 9, p. 2488-2496. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7729036/>. Acesso em 3 set. 2019

BIANCHINI, B.H., **ASSOCIAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE CAFEÍNA E GRAVIDADE DO INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO.** Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade do Sul de Santa Catarina. 2018. Disponível em: <https://riuni.unisul.br/handle/12345/5299>. Acesso em 2 out. 2019.

BODEN-ALBALA, B., SACCO, R.L. **The stroke prone individual.** Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 1999; v.4, p.501-8. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/23205998/acidente-vascular-cerebral>. Acesso em 12 abr. 2019.

BOTELHO, TS, MACHADO, Neto CD, ARAÚJO, FLC, ASSIS, SC. **Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil**. Temas em saúde. 2016; v.16, n.2, p.361-377. Disponível em: <http://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2016/08/16221.pdf>. Acesso em 15 jul. 2019.

BOTO, J.L.M., LIMA, K.C., SANTOS, J.P.V. **INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO EM PACIENTES PORTADORES DE ISQUEMIA CRÍTICA SUBMETIDOS À REVASCULARIZAÇÃO DE MEMBROS INFERIORES E SUA CORRELAÇÃO COM A AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA PRÉ-OPERATÓRIA**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso, Faculdade Pernambucana de Saúde -FPS. Disponível em: <https://tcc.fps.edu.br/bitstream/fpsrepo/324/1/Infarto%20agudo%20do%20mioc%C3%A1rdio%20em%20pacientes.pdf>. Acesso em: 20 set. 2019.

BRAININ, M., OLSEN, T.S., CHAMORRO, A., et al. **Organization of Stroke Care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation**. Cerebrovasc Dis 2004; v. 17, n.2, p.1-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707403/>. Acesso 22 jul. 2019.

BRANCACCIO, P., LIPPI, G., MAFFULLI, N. **Biochemical markers of muscular damage**. Clin Chem Lab Med. 2010; V.48, N.6, P.757-67. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/20518645>. Acesso em 3 nov. 2019.

BRANDÃO, M.L., PRADO JUNIOR, G.B.P., BARBOSA, L.A., ROCHA, V.A.F. **Amputações maiores dos membros inferiores por causa vascular**. Sociedade brasileira de angiologia e de cirurgia vascular. Rio de Janeiro. 2020. Disponível em: [sbacvrj.com.br/novo/artigo/amputacoes-maiores-dos-membros-inferiores-por-causa-vascular-major-lower-limb-amputation-for-vascular-condition/](http://sbacvrj.com.br/novo/artigo/amputacoes-maiores-dos-membros-inferiores-por-causa-vascular-major-lower-limb-amputation-for-vascular-condition/). Acesso em 19 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Doenças Cardiovasculares no Brasil. Sistema Único de Saúde-SUS**. Brasília, 1993. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude\\_brasil\\_2018\\_analise\\_situacao\\_saude\\_doencas\\_agrivos\\_cronicos\\_desafios\\_perspectivas.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2018_analise_situacao_saude_doencas_agrivos_cronicos_desafios_perspectivas.pdf). Acesso em 7 jun. 2019.

BROWN, M.S., GOLDSTEIN, J.L. **The hyperlipoproteinemias and other disorders of lipid metabolism** IN: ISSELBACHER, K.J., BRAUNWALD, E., WILSON, J.D., MARTIN, J.B, FAUCI, A.S, KASPER, D.L. eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: Mc Graw-hill 1994; v.2, p.2058-69.

BUCERIUS, J., GUMMERT, J.F., BORGER, M.A., WALTHER, T., DOLL, N., ONNASCH, J., METZ, S., FALK, V., MOHR, F. **Stroke After Cardiac Surgery: A Risk Factor Analysis of 16,184 Consecutive Adult Patients**. *Ann Thorac Surg* 2003; v.75, n. 2, p.472–8, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12607656/>. Acesso em 20 jun. 2019.

BUDTZ- LILLY, J.W., PETERSEN, C.N., PEDERSEN, T.F., ELDRUP, N. **Male Sex Associated with Increased Long-term Cardiovascular Mortality after Peripheral Vascular Surgery for Atherosclerosis Despite Optimal Medical Treatment**. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015. v.50. n.6, p.767-73. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.08.004. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26371415. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371415/>. Acesso em 03 ago. 2019.

CABRAL, N.L., VOLPATO, D., OGATA, T.R., RAMIREZ, T., MORO, C., GOUVEIA, S. **FIBRILAÇÃO ATRIAL CRÔNICA, AVC E ANTICOAGULAÇÃO, Sub-uso de warfarina?** *Arq Neuropsiquiatr* 2004; v.62, n.4, p. 1016-1021. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2004000600016](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2004000600016). Acesso em 20 abr. 2019.

CACOUB, P.P., BHATT, D.L., STEG, P.G., TOPOL, E.J., CREAGER, M.A. **Patients with peripheral arterial disease in the CHARISMA trial**. *European Heart Journal* 2009, v. 30, n. 2, p. 192–201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136484/>. Acesso 13 out. 2019.

CARDOSO, L.E., MOURÃO, P.A., **Glycosaminoglycan fractions from human arteries presenting diverse susceptibilities to atherosclerosis have different binding affinities to plasma LDL**. *Arterioscl. Thromb*, 1994; v.14, n.1, p.115-124. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8274466/>. Acesso em 16 nov. 2019.

CARMO, W.B., PINHEIRO, H.S., BASTOS, M.G. **Doença Arterial Obstrutiva de Membros Inferiores em Pacientes com Doença Renal Crônica Pré-Dialítica.** J Bras Nefrol V. 29, n. 3, p.134. Disponível em: <https://bjnephrology.org/article/doenca-arterial-obstrutiva-de-membros-inferiores-em-pacientes-com-doenca-renal-cronica-pre-dialitica/>. Acesso em 11 nov. 2019.

CARO, J., MIGLIACCIO-WALLE, K., ISHAK, K.J., PROSKOROVSKY, I. **The morbidity and mortality following a diagnosis of peripheral arterial disease: long-term follow-up of a large database.** BMC Cardiovasc Disord. 2005. V.22, p.5-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972099/>. Acesso em 13 jul. 2019.

CHANG, Y.H., ADBALLA, D.S, SEVANIAN, A. **Characterization of cholesterol oxidation products formed by oxidative modification of low density lipoprotein.** Free Radic Biol Med. 1997; V.23, n.2, p.202-14. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584996006260>. Acesso em 19 mar. 2019.

CHOL CHOI, J., SEOK LEE, J., YOON KANG, S., HOON KANG, J., MYON BAE, J. **Family history and risk for ischemic stroke : Sibling history is more strongly correlated with the disease than parental history.** Journal of the Neurological Sciences. Vol. 284, Pg. 29-32. Ano 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2009.03.015>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19375086/>. Acesso em 10 set. 2019.

CLARKE, M., BENNET, M. **"Cell death in the cardiovascular system."** Heart.2007. V. 93, N.6, p. 659-664. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955177/#:~:text=Cell%20death%20occurs%20in%20both,of%20the%20tissues%20they%20supply>. Acesso em 20 set. 2019.

COLA, C., ALMEIDA, M., LI, D., ROMEO, F., MEHTA, J.L. **Regulatory role of endothelium in the expression of genes affecting arterial calcification.** Biochem Biophys Res Commun. 2004; v. 320, n. 2, p. 424-7. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X0401215X>. Acesso em 16 out. 2019.

COLLINS, T.C., PETERSEN, N.J., ALMAZOR, M.S. ASHTON, C.M. **The prevalence of peripheral arterial disease in a racially diverse population.** Arch inter med 2003. V. 163, n.12, p. 1469-1474. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12824097/> Acesso em 18 set. 2019.

COLOMBO, R.C.R.; AGUILLAR, O.M. **Estilo de vida e fatores de risco de pacientes com primeiro episódio de infarto agudo do miocárdio.** Rev.latin-am.enfermagem, Ribeirão Preto 1997, v. 5, n. 2, p. 69-82. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010411691997000200009&script=sci\\_abstract&lng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010411691997000200009&script=sci_abstract&lng=pt). Acesso em 29 abr. 2019.

CONGER, F.D. **Endothelial regulation of vascular tone.** Hosp Pract, 1994; v. 29, n.10, p.117-26. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21548331.1994.11443095>. Acesso em 20 maio 2019.

CONNOLLY, M., BILGIN-FREIERT, A., ELLINGSON, B., DUSICK, J.R, LIEBESKIND, D., SAVER, J., GONZALEZ, N.R. **Peripheral vascular disease as remote ischemic preconditioning, for acute stroke.** Clin Neurol Neurosurg. 2013. V.115, n.10, p.2124-9. doi: 10.1016/j.clineuro.2013.07.038. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958050/>. Acesso em 20 jun. 2019.

COSTA, F.A.; SILVA, D.L.A.; ROCHA, V.M. **Severidade clínica e funcionalidade de pacientes hemiplégicos pós-AVC agudo atendidos nos serviços públicos de fisioterapia de Natal (RN).** Ciênc. saúde coletiva 2011. v. 16, n.1, p. 1341-1348. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S141381232011000700068&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232011000700068&lng=pt). Acesso em: 03 out. 2019.



DALÉN, M., NIELSEN, S., IVERT, T., HOLZMANN, M.J., SARTIPY, U. **Coronary Artery Bypass Grafting in Women 50 Years or Younger**. J Am Heart Assoc. 2019. v.8, n.18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522591/>. Acesso em 11 nov. 2019.

DAUBERT, M.A, JEREMIAS, A. **The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings**. Vasc Health Risk Manag. 2010. V. 6, N.1, P. 691-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20859540/>. Acesso em 12 jul. 2019.

DIAMOND, J., MADHAVAN, M.V., SABIK, J.F 3rd, SERRUYS, P.W., KAPPETEIN, A.P., LEON, M.B., TAGGART, D.P., BERLAND, J., MORICE, M.C., GERSH, B.J., KANDZARI, D.E., DRESSLER, O., STONE, G.W. **Left Main Percutaneous Coronary Intervention Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Prior Cerebrovascular Disease: Results From the EXCEL Trial**. JACC Cardiovasc Interv. 2018. v.11, n.24, p.2441-2450. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573053/>. Acesso em 20 ago. 2019.

DUARTE, E.R., PELLANDA, L.C., PORTAL, V.L. **Perfil Inflamatório, Metabólico e Lipídico na Síndrome Isquêmica Aguda: Relação com Eventos Intra e Pós-Hospitalares**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia 2005 – V. 84, N. 2. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066782X2005000200006](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2005000200006). Acesso em 23 jul. 2019.

DUCCI, R.D.P. **PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM AVC ISQUÊMICO DE ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA SUBMETIDOS À TERAPIA TROMBOLÍTICA ENDOVENOSA**. Tese de doutorado. Universidade Federal do Paraná, 2016. Disponível em : <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/46231/R%20-%20T%20%20RENATA%20DALPRA%20DUCCI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 set. 2019.

ECKHARDT, E.R., CAI, L., SUN, B., WEBB, N.R., VAN DER WESTHUVZEN, D.R. **Captação de lipoproteínas de alta densidade pelo receptor sequestrador SR-BII.** J. Biol. Chem. 2004. V. 279, n.14, p.14372-14381. doi: 10.1074 / jbc.M313793200. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726519/>. Acesso em 21 ago. 2019.

EINSTEIN, S.B.I.B. **Tudo sobre AVC.** 2011. Disponível em: < <http://www.einstein.br/Hospital/neurologia/tudo-sobre-avc/Paginas/tudo-sobre-avc.aspx>>. Acesso em: 10 out. 2019.

EL-KHOURY, J., HICKMAN, S.E., THOMAS, C.A, LONG, C. **Scavenger receptor-mediated adhesion of microglia to beta-amyloid fibrils.** Nature,1996. V.382, p.716-719. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/382716a0>. Acesso em 28 ago. 2019.

ESCOSTEGUY, C.C., PORTELA, M.C., MEDRONHO, R.A., VASCONCELLOS, M.T.L. **Infarto Agudo do Miocárdio: Perfil Clínico-Epidemiológico e Fatores Associados ao Óbito Hospitalar no Município do Rio de Janeiro.** Arq Bras Cardiol, 2003. V. 80, n. 6, p.593-9. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abc/v80n6/16043.pdf>. Acesso em 15 maio 2019.

ESTERBAUER, H.; DIEBER-ROTHENEDER, M.; WAEG, G.; STRIEGL, G., JURGENS, G. **Biochemical, structural, and functional properties of oxidized low-density lipoprotein.** Chem Res Toxicol, 1990. v. 3, n. 2, p. 77-92. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/tx00014a001>. Acesso em 13 jul. 2019.

FASHANDI, A.Z., MEHAFFEY, J.H., HAWKINS, R.B., KRON, I.L., UPCHURCH, G.R. Jr, ROBINSON, W.P. **Major adverse limb events and major adverse cardiac events after contemporary lower extremity bypass and infrainguinal endovascular intervention in patients with claudication.** J Vasc Surg. 2018. v.68, n.6, p.1817-1823. doi: 10.1016/j.jvs.2018.06.193. PMID: 30470369; PMCID: PMC6482457. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470369/>. Acesso em 11 nov. 2019.

FLAHERTY, J.D, DAVIDSON, C.J. **Diabetes and coronary revascularization.** JAMA 2005. V. 293, n. 12 p.1501-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15784875/>. Acesso em 22 set. 2019.

FERREIRA, C.J, CONTATO, C. **Alterações cardiorrespiratórias após sequela de Acidente Vascular Encefálico: estudo de caso.** Revista Mineira de Ciências da Saúde. 2012. V. 2176, p. 22-44. Disponível em: [revistasaude.unipam.edu.br/documents/45483/172592/alteracoes.pdf](http://revistasaude.unipam.edu.br/documents/45483/172592/alteracoes.pdf). Acesso em 04 maio 2019.

FERREIRA, J.P., GIRERD, N., GREGSON, J., LATAR, I., SHARMA, A., PFEFFER, M.A., Mc MURRAY, J.J.V., ABDUL-RAHIM, A.H., PITT, B., DICKSTEIN, K., ROSSIGNOL, P., ZANNAD, F. **High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. Stroke Risk in Patients With Reduced Ejection Fraction After Myocardial Infarction Without Atrial Fibrillation.** J Am Coll Cardiol. 2018. v.71, n.7. p.727-735. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29447733/>. Acesso em 23 jul. 2019.

FERREIRA, T.G. **Biossíntese de glicosaminoglicanos sulfatados: novos enfoques para o estudo de atividades e interações das enzimas do Golgi.** 2011. Tese (Doutorado- Curso de Pós-graduação em Biologia Molecular) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2011. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/9148>. Acesso em 23 jun. 2019.

FILSOUFI, F., RAHMANIAN, P.B., CASTILLO, J.G., BRONSTER, D., ADAMS, D.H. **Incidence, topography, predictors and long- term survival after stroke in patients undergoing coronary artery by-pass grafting.** Ann Thorac Surg. 2008. V.85. n.3. p.862-70. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.10.060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291158/> Acesso em 04 abr. 2019.

FOURNIER, J.A., CABEZON, S., CAYUELA, A., BALLESTEROS, S.M., CORTACERO, J.A., DÍAS DE LA LLERA, L.S. **LONG- TERM PROGNOSIS OF PATIENTS HAVING ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WHEN  $\leq$  40 YEARS OF AGE.** Am J Cardiol. 2004. V. 94, n.8, p.989-92. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.06.051. Disponível em: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(04\)01058-6/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(04)01058-6/fulltext). Acesso em 12 set. 2019.

FRANCISCHETTI, I., MORENO, J.B., SCHOLZ, M., YOSHIDA, W.B. **Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão.** Rev Bras Cir Cardiovasc [online]. 2010, v.25, n.4, p.575-584. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010276382010000400023&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010276382010000400023&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em 20 out. 2019.

GABRIEL, S.A, SERAFIM, P.H, FREITAS, C.E, TRISTÃO, C.K, TANIGUCHI, R.S, BETELI, C.B, et al. **Doença arterial obstrutiva periférica e índice tornozelo-braço em pacientes submetidos à angiografia coronariana.** Rev Bras Cir Cardiovasc. 2007. V.22, n.1, p.49-59. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167897412007000100011&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167897412007000100011&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em 15 nov. 2020.

GAGGIN, H.K., LIU, Y., LYASS, A., KIMMENADE, R.R.J.V., MOTIWALA, S.R., KELLY, N.P., MALLICK, A., GANDHI, P.U., IBRAHIM, N.E., SIMON, M.L., BHARDWAJ, A., BELCHER, A.M., HARISIADES, J.E., MASSARO, J.M., D'AGOSTINO, R.B., JANUZZI Jr., J.L. **Incident Type 2 Myocardial Infarction in a Cohort of Patients Undergoing Coronary or Peripheral Arterial Angiography.** *Circulation*. 2017. V.135, N.2, P.116–127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023052116. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881568/>. Acesso em 12 jul. 2019.

GARCIA, L.A. **Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease.** J Endovasc Ther. 2006. V.13, N.2, P.113-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16472007/>. Acesso em 3 jun. 2019.

GERBER, B.L., ROUSSEAU, M.F., AHN, S.A., IE POLAIN DE WAROUX, J.B., POULEUR, A.C., PHILIPS, T., VANCRAEYNEST, D., PASQUET, A., VANOVERSHELDE, J.L. **Prognostic value of myocardial viability by delayed-enhanced magnetic resonance in patients with coronary artery disease and low ejection fraction: impact of revascularization therapy.** J Am Coll Cardiol. 2012. v.59, n.9, p.825-35. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22361403/>. Acesso em 3 maio 2019.

GLAVIND, J.; HARTMANN, S.; CLEMMESSEN, J.; JESSEN, K. E., DAM, H. **Studies on the role of lipoperoxides in human pathology. II. The presence of peroxidized lipids in the atherosclerotic aorta.** Acta Pathol Microbiol Scand, 1952. v. 30, n. 1, p. 1-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14933036/>. Acesso em 8 ago. 2019.

GOESSENS, B.M., VAN DER GRAAF, Y., OLIJHOEK, J.K., VISSEREN, F.L. SMART Study Group. **The course of vascular risk factors and the occurrence of vascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease.** J Vasc Surg. 2007. v.45, n.1, p.47-54. doi: 10.1016/j.jvs.2006.09.015. PMID: 17210381. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210381/>. Acesso em 23 jul. 2020.

GREENLAND P., SMITH, S.C Jr, GRUNDY, S.M. **Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests.** Circulation. 2001; V.104, N.15, P. 1863-7. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hc4201.097189>. Acesso em 20 set. 2019.

GUARAGNA, J. C. V. C. et al. **Preditores de disfunção neurológica maior após cirurgia de revascularização miocárdica isolada.** Rev Bras Cir Cardiovasc. 2006, v.21, n.2, p.173-179. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010276382006000200010](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010276382006000200010). Acesso em 19 jun. 2019.

GUTWEIN, P., ABDEL- BAKKY, M.S, SCHRAMME, A., DOBERSTEIN, K., KAMPFER-KOLN, N., AMANN, K., HAUSMANN, I.A, HAUSER, I.A, OBERMULLER, N., BARTEL, C., ABDEL-AZIZ, A.A, et al. **O CXCL16 é expresso em podócitos e atua como um receptor eliminador de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas.** Sou. J. Pathol. 2009; V.174, N. 6, P. 2061-2072. doi: 10.2353 / ajpath.2009.080960. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002944010610668>. Acesso em 4 out. 2019.

HABERLND, M.E., STEINHECHER, U.P. **Modified low-density lipoproteins: diversity and biological relevance in atherogenesis**. En: Luisis A.J., Rotter, J.I., Sparkes, R.S. (eds): Molecular genetics of coronary artery disease. Candidate genes and processes in atherosclerosis, monog hum genet, Karger, Basel 1992. V. 14, n.1, p. 35-61. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Abstract/421508>. Acesso em 5 de maio 2019.

HALEY Jr, E.C, LEVY, D.E, BROTT, T.G, SHEPPARD, G.L, WONG, M.C.W, KONGABLE, G.L, TORNER, J.C, MARLER, J.R. **Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91-180 minutes from onset**. Stroke 1992. V.23, P.641-645. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.STR.23.5.641>. Acesso em 15 ago. 2019.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C.; **Free Radicals in Biology and Medicine**, 4 ed., Oxford University Press: Oxford, 2007, p. 53, 426 e 497.

HALLIWELL, B. **Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning)**. Free Radic Res, v. 31, n. 4, p. 261-72, 1999. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10715769900300841>. Acesso em 15 jun. 2019.

HANSSON, G.K.; HAMSTEN, A. **Aterosclerose, trombose e biologia vascular**. Goldman Cecil Medicina. 24 ed., Elsevier. São Paulo, 2014, V.1, p.472-474.

HARRIS, L., DRYJSKI, M., et al. **Epidemiology Risk Factors and Natural History of Lower Extremity Peripheral Artery Disease**. 2007. V. 16, n. 2, p. 36-44. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-risk-factors-and-natural-history-of-lower-extremityperipheral-artery-disease/print>. Acesso: 17 dez. 2019.

HARRISON, D.; GRIENGLING, K. K.; LANDMESSER, U.; HORNIG, B., DREXLER, H. **Role of oxidative stress in atherosclerosis**. Am J Cardiol, 2003. v. 91, n. 3, p. 7-11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12645638/>. Acesso em 1 maio 2019.

HASSAN, A.E, CHAUDHRY, S.A, GRIGORYAN, M., TEKLE, W.G, QURESHI, A.I. **National trends in utilization and outcomes of endovascular treatment of acute ischemic stroke patients in the mechanical thrombectomy era.** Stroke. 2012. v.43, n.11, p. 3012-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968467/>. Acesso em 10 set. 2020.

HENRY, M., KRONENBERG, M.D., KENNETH, S., SHLOMO MELMED, M.D., POLONSKY, M.D.P. **Disorders of lipid metabolism.** In: Reed Larsen MD FACP FRCP, Williams textbook of endocrinology [HARDCOVER]. Cap 23, ed. 12. Philadelphia: Elsevier/Saunders,2011.

HIRSCH, A.T., HARTMAN, L., TOWN, R., VIRNIG, B. **National health care costs of peripheral arterial disease in the Medicare population.** Vascular Medicine 2008; v.13, n.3, p.209–215. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18687757/>. Acesso em 24 set. 2019.

HUANG, C.L., WU, Y.W., HWANG, C.L., JONG, Y.S., CHAO, C.L., CHEN, W.J., WU, Y.T. **The application of infrared thermography in evaluation of patients at high risk for lower extremity peripheral arterial disease.** Journal of vascular surgery, 2011.V. 54, n. 4, p. 1074–1080. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21784604/>. Acesso em 4 out. 2019.

HUANG, A.L., SILVER, A.E., SHVENKE, E., SCHOPFER, D.W., JAHANGIR, E., TITAS, M.A., SHPILMAN, A., MENZOIAN, J.O., WATKINS, M.T., RAFFETTO, J.D., GIBBONS, G., WOODSON, J., SHAW, P.M., DHADLY, M., EBERHARDT, R.T., KEANEY, J.F. Jr, GOKCE, N., VITA, J.A. **Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery.** Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007. v.27, n.10, p.2113-9. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.147322. Epub 2007 Aug 23. PMID: 17717291; PMCID: PMC2596307. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717291/>. Acesso em 12 jul. 2019.

HYSING, J., SARJOMAA, M., SKOG, K., LYDERSEN, S. **Stroke -a study of clinical management and prognosis.** Tidsskr Nor Laegeforen. 2007. v.127, n.10, p.1374-8. Disponível em: <https://tidsskriftet.no/en/2007/05/stroke-study-clinical-handling-and-progress>. Acesso em 15 ago. 2020.

INGLIS, S.C, BEBCHUK, J, AL-SUHAIM, S.A, CASE, J, PFEFFER, M.A, SOLOMON, S.D, HOU, Y.R, PITT, B, DARGIE, H.J, FORD, I, KJEKSHUS, J, ZANNAD, F, DICKSTEIN, K, McMURRAY, J.J. **Peripheral artery disease and outcomes after myocardial infarction: an individual-patient meta-analysis of 28,771 patients in CAPRICORN, EPEHESUS, OPTIMAAL and VALIANT.** Int J Cardiol. 2013. V.168. n.2. p.1094-101. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.033. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167527312014945>. Acesso em 2 jun. 2019.

ITABE, H. **Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified.** Biol Pharm Bull, 2003. v. 26, n. 1, p. 1-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12520163/>. Acesso em 19 set. 2019.

JEREMIAS, A, GRUBERG, L, PATEL, J, CONNORS, G, BROWN, D.L. **Effect of peripheral arterial disease on in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction.** Am J Cardiol. 2010. V. 105. n.9. p.1268-71. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.043. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000291490902918X>. Acesso em: 30 set. 2019.

KALS, J., LIEBERG, J., KAMPUS, P., ZAGURA, M., EHA, J., ZILMER, M. **Prognostic impact of arterial stiffness in patients with symptomatic peripheral arterial disease.** Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014. v.48, n.3, p.308-15. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.05.018. Epub 2014 Jun 22. PMID: 24962743. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24962743/>. Acesso em 16 out. 2019.



KANNEL, W.B.; McGEE, D.; GORDON, T. **A general cardiovascular risk profile: the Framingham study.** Am. J Cardiol. 1976.v.38, p.46-51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/132862/>. Acesso em 10 nov. 2019.

KANNEL, W.B, CUPPLES, L.A, D'AGOSTINO, R.B. **Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study.** Am Heart J. 1987; V. 113. N.3. P.799-804. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3825868/>. Acesso em 11 nov. 2019.

KHATIB, R., JAWAADAH, A.M., KHAMMASH, U., BABIKER, A., HUFFMAN, M.D., PRABHAKARAN, S. **Presentation, Management, and Outcomes of Acute Stroke in Palestine.** J Am Heart Assoc. 2018. v.7, n.22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571480/>. Acesso em 9 set. 2020.

KINLAY, S., LIBBY, P., GANZ, P. **Endothelial function and coronary artery disease.** Curr Opin Lipidol. 2001; v.12. n. 4. p.383-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11507322/>. Acesso em 14 jun. 2019.

LAMINA, C., MEISINGER, C., HEID, I.M, RANTNER, B., DORING, A, LOWEL, H., et al. **Ankle-brachial index and peripheral arterial disease.** Gesundheitswesen. 2005; v.67. n.1. p.57-61. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/7711774\\_AnkleBrachial\\_Index\\_and\\_Peripheral\\_Arterial\\_Disease](https://www.researchgate.net/publication/7711774_AnkleBrachial_Index_and_Peripheral_Arterial_Disease). Acesso em 10 abr. 2019.

LIBBY, P. **"Inflammation in atherosclerosis."** *Nature* 2002. V.420. p.868-874. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature01323>. Acesso em 23 maio 2019.

LICHTMAN, J.H., ALLEN, N.B., WANG, Y., WATANABE, E., JONES, S.B., GOLDSTEIN, L.B. **Stroke patient outcomes in US hospitals before the start of the Joint Commission Primary Stroke Center certification program.** Stroke. 2009. v.40, n.11, p.3574-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19797179/>. Acesso em 11 out. 2020.

LIESIROVA, K., ABELA, E., PILGRIM, T., BICKEL, L., MEINEL, T., MEISTEREMST, J., RAJEEV, V., SARIKAYA, H., HELDNER, M., DOBROCKY, T., SIQUEIRA, E., EL-KOUSSY, M., FISCHER, U., GRALLA, J., ARNOLD, M., MATTLE, H. P., HSIEH, K., JUNG, S. **Baseline Troponin T level in stroke and its association with stress cardiomyopathy.** PLOS ONE. 2018. V.13. n.12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209764>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/citation?id=10.1371/journal.pone.0209764>. Acesso em 13 jul. 2019.

LIMA, T.C.R.M., SILVA, D.G., BARRETO, I.D.C., OLIVEIRA, J.C., OLIVEIRA, L.C.S., ARCELINO, L.A.M., OLIVEIRA, J.C., SOUZA, A.C.S., BARRETO FILHO, J.A.S. **Qualidade da Orientação Nutricional Intra-hospitalar em Pacientes com IAMcSST das Redes Pública e Privada de Saúde em Sergipe: Registro (VICTIM).** Arq Bras Cardiol. 2019; v.113. n.2. p.260-269. DOI: 10.5935/abc.20190124. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2019000800260&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2019000800260&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em 12 jul. 2019.

LINS, E.M., BARROS, J.W., APPOLÔNIO, F., ANACLETO, E., LIMA, E.C. **Infarto agudo do miocárdio em pacientes portadores de isquemia crítica submetidos a revascularização de membros inferiores.** J Vasc Bras. 2013. V.12. n.4. p.284-288. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167754492013000400284&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167754492013000400284&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em 3 maio 2019.

LONG, J., MODRALL, J.G, PARKER,B.J, SWANN, A., WELBORN, M.B 3rd, ANTHONY, T. **Correlation between ankle-brachial index, symptoms, and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease.** J Vasc Surg. 2004. V.39 n.4. p.723-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071432/>. Acesso em 3 ago. 2019.

LOPEZ, J.A, ARMSTRONG, M.L, PIEGORS, D.J, HEISTAD, D.D. **Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates.** Arteriosclerosis 1990; v.10. p.1113-8. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.10.6.1113>. Acesso em 24 set. 2019.

LUSIS, A. J. **Atherosclerosis**. Nature, 2000. v. 407, n. 6801, p. 233-41. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/35025203>. Acesso em 22 maio 2019.

LYONS, C.R. **The role of nitric oxide in inflammation**. Adv Immunol, 1995. V.60. P.323-55. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10787-007-0013-x>. Acesso em 11 maio 2019.

MAFFEI, F.H.A, LASTÓRIA, S. **Aterosclerose obliterante periférica: epidemiologia, fisiopatologia, quadro clínico e diagnóstico**. In: Maffei FHA, Lastória S, Yoshida WB, Rollo HA, editores. Doenças vasculares periféricas. 3ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. v. 2. p. 1007-23.

MAGEDANZ, E.H. **ESCORE DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM CIRURGIA CARDÍACA**. Tese de doutorado. PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA. Porto Alegre, 2016.

MAGEE, R. F. et al. **Síndrome Coronariana Aguda: uma revisão**. Rev Med Saude Brasilia, 2012; v.1. n.3. p. 174-89. Disponível em: Acesso em: <file:///C:/Users/Suelene/ATEN%C3%87%C3%83O%202018/Tati%20vitoriosa/Livros%20bons/3591-13427-1-PB.pdf> Acesso em: 15 de ago. 2019.

MAHAJAN, N., MEHTA, Y., ROSE, M., SHANI, J., LICHSTEIN, E. **Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction**. International Journal of Cardiology. 2006. Volume 111, n. 3, p. 442-449. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.08.029>. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(05\)01162-9/pdf](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(05)01162-9/pdf). Acesso em 20 set. 2019.

MAKDISSE, M., PEREIRA, A.C., BRASIL, D.P., BORGES, J.L., COELHO, G.L.L.M., KRIEGER, J.E., NASCIMENTO NETO, R.M., CHAGAS, A.C.P. **Prevalence and Risk Factors Associated with Peripheral Arterial Disease in the Hearts of Brazil Project.** Arq Bras Cardiol 2008; v.91. n.6. p.370-382. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2008001800008&script=sci\\_abstract](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2008001800008&script=sci_abstract). Acesso em 19 out. 2019.

MARQUEZINI, M.V., DALLAN, L.A.O. TOLEDO, O.M. **Distribuição comparativa dos glicosaminoglicanos em artérias e veias de diferentes mamíferos.** Rev. Bras. Circulação Cardiovascular,1999, v.14. n.4. p.325-30. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S010276381999000400007&lng=pt&nrm=iso](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S010276381999000400007&lng=pt&nrm=iso). Acesso em 22 maio 2019.

MARTINS, L.N, SOUZA, L.S, SILVA, C.F, MACHADO, R.S, SILVA, C.E.F, VILAGRA, M.M, et al. **Prevalência dos fatores de risco cardiovascular em adultos admitidos na Unidade de Dor Torácica em Vassouras, RJ.** Rev Bras Cardiol. 2011; v.24. n.5. p.299-307. Disponível em: <http://www.onlineijcs.org/sumario/24/pdf/v24n5a05.pdf>. Acesso em 22 jun. 2019.

MASSANO, J. **22 de julho: Dia mundial do cérebro 2017 dedicado ao AVC.** World Federation of Neurology. 2017. Disponível em: <https://wfneurology.org/2017-07-17-wfn-spn-wbd#:~:text=Para%20assinalar%20o%20Dia%20Mundial,conscientiza%C3%A7%C3%A3o%20em%20rela%C3%A7%C3%A3o%20ao%20AVC>. Acesso 2 out. 2019.

MATSUZAWA, Y., SUGIYAMA, S., SUMIDA, H., SUGAMURA, K., NOZAKI, T., OHBA, K., MATSUBARA, J., KUROKAWA, H., FUJISUE, K., KONISHI, M., AKIYAMA, E., SUZUKI, H., NAGAYOSHI, Y., YAMAMURO, M., SAKAMOTO, K., IWASHITA, S., JINNOUCHI, H., TAGURI, M., MORITA, S., MATSUI, K., KIMURA, K., UMEMURA, S., OGAWA, H. **Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients.** J Am Heart Assoc. 2013. v.2, n.6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275629/>. Acesso em 15 mar. 2019.

MAZZOLA, D., POLESE, J.C., SCHUSTER, R.C., OLIVEIRA, S.G. **PERFIL DOS PACIENTES ACOMETIDOS POR ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO ASSISTIDOS NA CLÍNICA DE FISIOTERAPIA NEUROLÓGICA DA UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO.** RBPS 2007; v. 20. n.1. p.22-27. Disponível em: <https://periodicos.unifor.br/RBPS/article/view/997>. Acesso em 15 maio 2019.

McDERMOTT, M.M., MEHTA, S., AHN, H., GREENLAND, P. **ATHEROSCLEROTIC RISK FACTORS ARE LESS INTENSIVELY TREATED IN PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASE THAN IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE.** J GEN INTERN MED 1997; v.12. n.4. p. 209-215. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1497093/>. Acesso em 11 nov. 2019.

MELLO, B.H.G., OLIVEIRA, G.B.F., RAMOS, R.F., LOPES, B.B.C., BARROS, C.B.S., CARVALHO, E.O., TEIXEIRA, F.B.P., ARRUDA, G.A.S., REVELO, M.S.C., PIEGAS, L.S. **Validação da Classificação de Killip e Kimball e Mortalidade Tardia Após Infarto Agudo do Miocárdio.** Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP – Brasil. DOI: 10.5935/abc.20140091. Arq Bras Cardiol. 2014; v. 103. n.2. p. 107-117. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-720818>. Acesso em 20 jun. 2019.

MIETUS-SNYDER, M., FRIERA, A., GLASS, C.K, PITAS, R.E. **Regulação da expressão do receptor de sequestrador em células do músculo liso pela proteína quinase C: um papel para o estresse oxidativo.** Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 1997; v.17. n.5. p.969–978. doi: 10.1161 / 01.ATV.17.5.969. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.atv.17.5.969>. Acesso em 15 out. 2019.

MITRA, S., GOVAL, T. **LDL oxidado Mehta JL, LOX-1 e aterosclerose.** Cardiovasc. Drogas Ther. 2011; v.25. n.5. p.419-429. doi: 10.1007 / s10557-011-6341-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21947818/>. Acesso em 2 nov. 2019.

MOMBOULLI, J.V.; VANHOUTTE, P.M. **Endothelial dysfunction: from physiology to therapy**. Journal of molecular cellular cardiology, 1999. V.31, n.1, p. 61-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10072716/>. Acesso em 4 out. 2019.

MORAN, A.E, FOROUZANFAR, M.H, ROTH, G.A, MENSAH, G.A, EZZATI, M, MURRAY, C.J, NAGHAVI, M. **Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study**. Circulation 2014; v.129. n.14. p.1483-1492. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181359/>. Acesso em 20 ago. 2019.

MYERBURG, R.J, CASTELLANOS, A. **Cardiac arrest and sudden death**. In: Braunwald E. (editor). Textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 890-923.

NASCIMENTO, C.A.; PATRIARCA, G.; HEIMANN, J.C. **Estrutura orgânica do endotélio vascular**. In: Endotélio e doenças cardiovasculares. Da LUZ, P.L.; LAURINDO, F.R.M.; CHAGAS, A.C.P. São Paulo: Atheneu,2003.

NATHAN, C., XIE, Q.W. **Regulation of biosynthesis of nitric oxide**. J Biol Chem. 1994; v.269; n. 19; p.13725-13728. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7514592/>. Acesso em 19 jun. 2019.

NEDELTCHEV, K., RENZ, N., KARAMESHEV, A., HAEFELI, T., BREKENFELD, C., MEIER, N., REMONDA, L., SCHROTH, G., ARNOLD, M., MATTLE, H.P. **Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke**. Swiss Med Wkly. 2010. v.140, p. 254-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104376/>. Acesso em 2 out. 2019.

NORGREN, L, HIATT, W.R, DORMANDY, J.A, et al. **Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease**. Int Angiol. 2007; v. 26; p.81-157. Disponível em: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(06\)02296-8/abstract](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(06)02296-8/abstract). Acesso em 27 abr. 2019

OLIVEIRA, J.C., OLIVEIRA, L.C.S., OLIVEIRA, J.C., BARRETO, I.D.C., SANTOS, M.A.A., LIMA, T.C.R.M., ARCELINO, L.A.M., SILVA, I.S.B.S., SOUSA, A.C.S., BARRETO FILHO, J.A.S. **Disparidades no Uso de Stents Farmacológicos para Pacientes Diabéticos com Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnívelamento do Segmento ST Assistidos na Rede Pública versus Privada - Registro VICTIM.** Arq Bras Cardiol. 2019; v.112; n.5; p.564-570. DOI: 10.5935/abc.20190054. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2019000500564&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2019000500564&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em 12 jul. 2019.

OTOMO, S., MAEKAWA, K., GOTO, T., BABA, T., YOSHITAKE, A. **Pre-existing cerebral infarcts as a risk factor for delirium after coronary artery bypass graft surgery.** Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2013. v.17, n.5, p.799-804. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851990/>. Acesso em 12 set. 2019.

OZATIK, M.A., GOL, M.K., FANSA, I., UNCU, H., KUÇUKER, S.A., KUÇUKAKSU, S., BAYAZIT, M., SENER, E., TASDEMIR, O. **Risk Factors for Stroke Following Coronary Artery Bypass Operations.** J CARD SURG 2005; v.20; p.52-57. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.0886-0440.2005.200384.x>. Acesso em 2 maio 2019.

PASSOS, L.C.S., LOPES, A.A., SOUZA, C.A.M., SOUZA, J.A.A., SOUZA NETO, J.P., SOUZA FILHO, J., FEITOSA, G. **Preditores de Mortalidade Hospitalar na Era Trombolítica para o Infarto Agudo do Miocárdio em Salvador (BA).** Arq Bras Cardiol, 1997. v. 68; nº 4; p. 249-255. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/abc/1997/6804/68040003.pdf>. Acesso em 20 mar. 2019.

PICCINATO, C.E, CHERRI, J, MORIYA, T. **Hipertensão e doença arterial periférica.** Rev Bras Hipertens. 2001; v.8; n.3; p.306-15. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/8-3/hipertensao.pdf>. Acesso em 20 jul. 2019.

PINTO, A.P.G. **DOR FANTASMA EM PACIENTES COM AMPUTAÇÕES MAIORES EM MEMBRO INFERIOR: REVISÃO DE LITERATURA.** Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Católica do Salvador. Salvador, 2019. Disponível em: <http://ri.ucsal.br:8080/jspui/bitstream/prefix/1195/1/TCCADILAPINTO.pdf>. Acesso em 19 out. 2020.

PIRES, S.L., GAGLIARDI, R.J., GORZONI, M.L. **ESTUDO DAS FREQUÊNCIAS DOS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO PARA ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO EM IDOSOS.** Arq Neuropsiquiatr 2004; v.62; n.3; p.844-851. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004282X2004000500020](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004282X2004000500020). Acesso em 3 jun. 2019.

PLUDDMANN, A., NEYEN, C., GORDON, S. **Macrophage scavenger receptor and lost derived ligands. Methods.** 2017. v.43, n.3, p. 207 -17. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/5923567\\_Macrophage\\_scavenger\\_receptor\\_and\\_host-derived\\_ligands](https://www.researchgate.net/publication/5923567_Macrophage_scavenger_receptor_and_host-derived_ligands). Acesso em 4 set. 2019.

POLIDORI, M.C, PRATICÓ, D, PARENTE, B, MARIANI, E, CECCHETTI, R, YAO, Y, et al. **Elevated lipid peroxidation biomarkers and low antioxidant status in atherosclerotic patients with increased carotid or iliofemoral intima media thickness.** J Investig Med. 2007; v.55, n.4, p.163-7. Disponível em: <https://jim.bmj.com/content/55/4/163>. Acesso em 4 ago. 2019.

PORTALUPPI, F.; BOARI, B.; MANFREDINI,, R.; **Estresse oxidativo na hipertensão essencial.** Curr. Pharm. Design 2004, v.10, n. 14, p. 1695-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15134566/>. Acesso em 24 nov. 2019.

PORTER, N. A. **Chemistry of lipid peroxidation.** Methods Enzymol,1984, v. 105, p. 273-82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6727666/>. Acesso em 4 out. 2019.



PRASSL, R., LAGGNER, P. **“Molecular structure of low density lipoprotein: current status and future challenges”**. European biophysics journal: EBJ, Vol. 38. Nº 2, p. 145-58, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00249-008-0368-y>. Acesso em 23 out. 2019.

QUINN, M.T., PARTHASARATHY, S., FONG, L.G., STEINBERG, D. **Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis**. Proc Natl Acad Sci USA 1987; v.84, n.9, p.2995-2998. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/3472245>. Acesso 11 nov. 2019.

QURESHI, A.I, SIDDIQUI, A.M, SURI, M.F, et al. **Aggressive mechanical clot disruption and low dose intraarterial third generation thrombolytic therapy for ischemic stroke: a prospective study**. Neurosurgery 2002; v.51, n. 5, p.1319 – 1327. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12383381/>. Acesso em 16 out. 2019.

RADHAKRISHNAMEIRTHY, B., SRINIVASAN, S.R., VIJAYAGOPAL, P., BERENSON, G.S. **Arterial wall proteoglycans; biological properties related to pathogenesis of atherosclerosis**. Eur heart J. 1990; v.11, p.148-157. Disponível em: [https://academic.oup.com/eurheartj/articleabstract/11/suppl\\_E/148/446754?redirectedFrom=fulltext](https://academic.oup.com/eurheartj/articleabstract/11/suppl_E/148/446754?redirectedFrom=fulltext). Acesso em 26 nov. 2019.

RANJIT, J., CHOUDHRI, A.F., WEINBERG, A.D., TING, W., ROSE. E.A., SMITH, C.R., OZ, M.C. **Multicenter Review of Preoperative Risk Factors for Stroke After Coronary Artery Bypass Grafting**. Ann Thorac Surg 2000; v.69; n. 1; p.30–6, 2000 by The Society of Thoracic Surgeons. Published by Elsevier Science Inc. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654481/>. Acesso em 5 ago. 2019.

REHRING, T.F, SANDHOFF, B.G, STOLCPART, R.S, MERENICH, J.A, HOLLIS, H.W. **Atherosclerotic risk factor control in patients with peripheral arterial disease**. J Vasc Surg. 2005; v.41, n.5, p.816-22. Disponível em: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(05\)00188-6/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(05)00188-6/fulltext). Acesso em 22 nov. 2019.

REIMER, K.A, LOWE, J.E, RASMUSSEN, M.M, JENNINGS, R.B. **The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs.** Circulation 1977; v.56, n. 5, p.786-94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/912839/>. Acesso em 15 set. 2019.

REITER, M., TWERENBOLD, R., REICLIN, T., BENZ, B., HAAF, P., MEISSNER, J., HOCHHOLZER, W., STELZIG, C., FREESE, M., HEINISCH, C., BALMELLI, C., DREXLER, B., FREIDAN, H., WINKLER, K., CAMPODARVE, I., GEA, J., MUELLER, C. **Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients with pre-existing coronary artery disease using more sensitive cardiac troponin assays.** European Heart Journal 2012, v. 33, n.8, p. 988–997 doi:10.1093/eurheartj/ehr376. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22044927/>. Acesso em 24 out. 2019.

RIBEIRO, J.C. **Dia Mundial do coração: novos tratamentos, inovações e tecnologia.** Ministério da defesa saúde naval marinha do Brasil. Disponível em: <https://www.marinha.mil.br/saudenaval/dia-mundial-do-coracao>. Acesso em 19 out. 2020.

RICOTTA, J.J., FAGGIOLI, G.L., CASTILONE, A., HASSETT, J.M. **Risk factors for stroke after cardiac surgery: Buffalo Cardiac-Cerebral Study Group.** JOURNAL OF VASCULAR SURGERY, 1995. v.21, n. 2. p. 359- 364. Disponível em: [https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214\(95\)70276-8/fulltext](https://www.jvascsurg.org/article/S0741-5214(95)70276-8/fulltext). Acesso em 22 maio 2019.

ROBBINS, S.L, COTRAN, R.S, KUMAR, V.Y. **Patologia estrutural e funcional.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.2000

RODRÍGUEZ, G.; MAGO, N.; ROSA, F.; **Role of inflammation in atherogenesis.** Investigação Clinica 2009, v. 50, n.1, p.109-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19418732/>. Acesso 20 maio 2019.

RODRIGUES, M.S, SANTANA, L.F, GALVÃO, I.M. **Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do AVC isquêmico: uma abordagem descritiva.** Rev Med. 2017; v.96, n.3, p.187-192. doi: 10.11606/issn.1679-9836.v96i3p187-192. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/123442>. Acesso 13 jun. 2019.

ROLIM, D. et al. **Mortalidade depois da amputação.** Angiologia e Cirurgia Vasculuar, Lisboa, v. 11, n. 3, p. 166-170, set. 2015. Disponível em: [http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1646706X201](http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1646706X201) . Acesso em: 24 de maio de 2019.

ROSS, R. **The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.** Nature 1993; v.362, p.801-9. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/362801a0>. Acesso em 4 jun. 2019.

ROSSI, G.R. **AVALIAÇÃO DOS REQUISITOS ESTRUTURAIS DA MOLÉCULA DE HEPARINA QUE SÃO NECESSÁRIOS PARA O ESTÍMULO DA SÍNTESE DE PROTEOGLICANO DE HEPARAM SULFATO EM CÉLULAS ENDOTELIAIS.** 2013. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Ciências Biológicas). Curitiba. Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/62780>. Acesso em 16 out. 2019.

ROYDEN, J. H. Jr, CLARK, H., MILLIKAN, M.D., BURTON, A., SANDOK, M.D. **Temporal Profile (Clinical Course) of Acute Vertebrobasilar System Cerebral Infarction.** Rev. Stroke, V.11, N. 2, 1980. <http://ahajournals.org>. Acesso em: 7 out. 2019.

SAABY, L., POULSEN, T.S., HOSBOND, S., LARSEN, T.B., DIEDERICHSEN, A.C.P., HALLAS, J., THYGESEN, K., MICKLEY, H. **Classification of Myocardial Infarction: Frequency and Features of Type 2 Myocardial Infarction.** The American Journal of Medicine 2013.V. 126, n. 9, P. 789-797. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.029>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23856021/>. Acesso 28 mar. 2019.

SAMPAIO, W. O.; SANTOS, R. A. S.; **Aplicações clínicas dos mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial. Sistema renina- angiotensina: bases fisiopatológicas.** Rev. Bras. Hipertensão 2004, v.11, n.1, p. 67-70. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/81059513/revista-brasileira-de-hipertensao-volume-25/18>. Acesso em 11 jul. 2019.

SARKADI, H., BÉRCZI, V., KOLLÁR, A., KISS, D., JAKABFI, P., VÉGH, E.M., NEMES, B., MERKELY, B., HUTTL, K., DÓSA, E. **Safety, clinical outcome, and fracture rate of femoropopliteal stenting using a 4F compatible delivery system.** Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015. v.49, n.2, p.199-204. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.12.004. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25579877. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579877/>. Acesso em 12 jan. 2020.

SAVONITTO, S, ARDISSINO, D, GRANGER, C.B, MORANDO, G, PRANDO, M.D, MAFRICI, A, CAVALLINI, C, MELANDRI, G, THOMPSON, T.D, VAHANIAN,A, OHMAN, E.M, CALIFF, R.M, VAN DER, W.F, TOPOL, E.J. **Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes.** JAMA 1999. V.281, n.8, p.707-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10052440/>. Acesso em 14 ago. 2019.

SCHMERMUND, A., ACHENBACH, S., BUDDE, T., BUZIASHVILI, Y., FORSTER, A., FRIEDRICH, G., HENEIN, M., KERKHOFF, G., KNOLLMANN, F., KUKHARCHUK, V., LAHIRI, A., LEISCHIK, R., MOSHAGE, W., SCHARTL, M., SIFFERT, W., THIESSEN, E.S., SINITSYN, V., VOGT, A., WIEDEKING, B., ERBEL, R. **Effect of Intensive Versus Standard Lipid-Lowering Treatment With Atorvastatin on the Progression of Calcified Coronary Atherosclerosis Over 12 Months. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Trial.** Originally published 16 Jan 2006 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.568147> Circulation. 2006; v. 113, n. 3, p. 427–437. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.105.568147>. Acesso em 15 nov. 2019.

SCHWARTZ, C.J., VALENTE, A.J., SPRAGUE, E.A. **A modern view of atherogenesis**. An J. cardiol. 1993; v.71, n. 6, p.9-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8434561/>. Acesso 22 abr. 2019.

SCHWEDHELM, E, BOGER, R.H. **Application of gas chromatography-mass spectrometry for analysis of isoprostanes: their role in cardiovascular disease**. Clin Chem Lab Med. 2003; v.41, n.12, p.1552-61. Disponível em: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/41/12/article-p1552.xml?language=en>. Acesso em 2 abr. 2019.

SCOTT, J. **"Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease."** Genetics and Development 2004, v.14, n.3, p.271-279. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959437X04000589>. Acesso em 13 jun. 2019.

SEGREST, J.P., JONES, M.K., LOOF, H., DASHT, N. **"Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoprotein"**. Journal of lipid research, 2001. v. 42, n. 9, p. 1346-67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11518754/>. Acesso em 2 nov. 2019.

SELKER, H.P, ZALENSKI, R.J, ANTMAN, E.M, AUFDERHEIDE, T.P, BERNARD, S.A, BONOW, R.O, GIBLER, W.B, HAGEN, M.D, JOHNSON, P, LAU, J, McNUTT, R.A, ORNATO, J, SCHWARTZ, J.S, SCOTT, J.D, TUNICK, P.A, et al. **An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group**. Ann Emerg Med 1997. v.29, n.1, p.13-16. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0196064497702981>. Acesso em 22 jul. 2019.

SHROFF, G.R., FREDERICK, P.D. **Renal failure and acute myocardial infarction: clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System/National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction.** Am Heart J. 2012, v.163, n.3, p.399-406. doi: 10.1016/j.ahj.2011.12.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424010/>. Acesso em 12 set. 2019.

SICCHIERI, L.B. Caracterização da lipoproteína de baixa densidade por meios espectroscópicos. 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de tecnologia nuclear – Materiais). Instituto de pesquisa energética e nucleares (IPEN). São Paulo. 2012. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/tde-24082012-133902/publico/2012SicchieriCaracterizacao.pdf>. Acesso em 20 maio 2019.

SILVA, J.M., DEVESA, N., GASPAR, E. **Patógenese da Aterosclerose 1º Parte.** Rev. Medicina Interna. 2000. v. 7, n.1, p. 42-54. Disponível em: [https://www.spmi.pt/revista/vol07/vol7\\_n1\\_2000\\_42-54.pdf](https://www.spmi.pt/revista/vol07/vol7_n1_2000_42-54.pdf). Acesso em 1 out. 2019.

SIMIONESCU, N., VASILE, E., LUPU, F., POPESCU, G., SIMIONESCU, M. **Prelesional events in atherogenesis: Accumulation of extracellular cholesterol rich liposomes in the arterial intima and cardiac valves of the hyperlipidaemic rabbit.** Am J. Pathol. 1986; v.123, n.1, p.109-125. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3963146/>. Acesso em 23 maio 2019.

SIQUEIRA, A.S.E., SIQUEIRA- FILHO, A.G, LAND, M.G.P. **Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil.** Arq. Bras. Cardiol. 2017. v.109, n.1. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2017000700039&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X2017000700039&script=sci_arttext&tlng=pt). Acesso em 20 maio 2019.

SLHESSARENKO, J. *Cardiologia Intervencionista*. **Uso de stent coronariano bioabsorvível**. Revista Saúde. Cuiabá. 2016. Disponível em: <https://rsaude.com.br/cuiaba/materia/cardiologia-intervencionista-uso-de-stent-coronariano-bioabsorvivel/8122>. Acesso em 19 out. 2020.

SMITH, E.B. **Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis**. Clin haematol. 1986; v.15, n.2, p.357-370. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3524931/>. Acesso em 2 nov. 2019.

SMITH, C., MARKS, A.D., LIEBERMAN, M. *Bioquímica Médica básica de Marks: Uma abordagem clínica*. 2º edição, Porto Alegre: Artmed, 2008.

SMOLDEREN, K.G., VAN ZITTEREN, M., JONES, P.G., SPERTUS, J.A., HEYLIGERS, J.M., NOOREN, M.J., VRIENS, P.W., DENOLLET, J. **Long-Term Prognostic Risk in Lower Extremity Peripheral Arterial Disease as a Function of the Number of Peripheral Arterial Lesions**. J Am Heart Assoc. 2015. v.4, n.10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26504149/>. Acesso em 2 maio 2019.

SOUZA, R.S., PINHAL, M.A.S. **Interações em processos fisiológicos: a importância da dinâmica entre matriz extracelular e proteoglicanos**. Rev. Arquivos brasileiros de ciências da saúde. 2011. v. 36, n.1, p. 48-54. Disponível em: [file:///C:/Users/usuario/Downloads/75Texto%20do%20artigo1451020140313%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/75Texto%20do%20artigo1451020140313%20(1).pdf). Acesso em 11 nov. 2019.

SPENCER, F.A., LESSARD, D., DOUBENI, C., YARZEBSKI, J., GORE, J.M., GOLDBERG, R.J. **Treatment practices and outcomes of patients with established peripheral arterial disease hospitalized with acute myocardial infarction in a community setting**. American Heart Journal. 2007. v.153, n. 1, p.140-146. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.09.009>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174652/> Acesso 11 out. 2019.

STEINBRECHER, U. P. **Oxidation of human low density lipoprotein results in derivatization of lysine residues of apolipoprotein B by lipid peroxide decomposition products.** J Biol Chem, 1987.v. 262, n. 8, p. 3603-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3102491/>. Acesso em 22 maio 2019.

STONE, N.J., ROBINSON, J.G., LICHTENSTEIN, A.H., BAIREY MERZ, C.N., BLUM, C.B., ECKEL, R.H., GOLDBERG, A.C., GORDON, D., LEVY, D., LLOYD-JONES, D.M., MCBRIDE, P., SCHWARTZ, J.S., SHERO, S.T., SMITH, S.C Jr., WATSON, K., WILSON, P.W; **American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1; V.63, n.25, p. 2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239923/>. Acesso em: 15 nov. 2019.

STONE, P.A., SCHLARF, H., CAMPBELL, J.E., WILLIAMS, D., THOMPSON, S.N., JOHN, M., CAMPBELL, J.R., ABU RAHMA, A.F. **C-reactive protein and brain natriuretic peptide as predictors of adverse events after lower extremity endovascular revascularization.** J Vasc Surg. 2014. v.60, n.3, p.652-60. doi: 10.1016/j.jvs.2014.03.254. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24795153; PMCID: PMC4476286. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24795153/>. Acesso em 20 set. 2020.

SULLIVAN, S.B, SCHMITZ, T.J. **Fisioterapia avaliação e tratamento.** 4ª Ed. Barueri: Manole, 2004, p.540.



SZCZEKLIK, W., KRZANOWSKI, M., MAGA, P., PARTYKA, Ł., KOSCIELNIAK, J., KACZMARCZYK, P., MAGA, M., PIECZKA, P., SUSKA, A., WACHSMANN, A., GÓRKA, J., BICCARD, B., DEVEREAUX, P.J. **Myocardial injury after endovascular revascularization in critical limb ischemia predicts 1-year mortality: a prospective observational cohort study.** Clin Res Cardiol. 2018. v.107, n.4, p.319-328. doi: 10.1007/s00392-017-1185-z. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29177795; PMCID: PMC5869892. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177795/>. Acesso em 14 jun. 2019.

TABAS, I. **"Consequences and Therapeutic Implications of Macrophage Apoptosis in Atherosclerosis: The Importance of Lesion Stage and Phagocytic Efficiency."** Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology. 2005. v.25, n. 11, p. 2255-2264. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.atv.0000184783.04864.9f>. Acesso em 1 set. 2019.

TAGAWA, M., TAKEUCHI, S., NAKAMURA, Y., SAEKI, M., TANIGUCHI, Y., OHNO, T., WATANABE, H., OCHIAI, Y., KATO, K., CHINUSHI, M., AIZAWA, Y. **Asymptomatic Coronary Artery Disease in Japanese Patients With the Acute Ischemic Stroke.** Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2019. v. 28, n. 3, p. 612-618. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.035>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1052305718306153>. Acesso em 9 abr. 2019.

TAKASUGI, J., YAMAGAMI, H., NOGUCHI, T., MORITA, Y., TANAKA, T., OKUNO, Y., YASUDA, S., TOYODA, K., GON, Y., TODO, K., SAKAGUCHI, M., NAGATSUKA, K. **Detection of Left Ventricular Thrombus by Cardiac Magnetic Resonance in Embolic Stroke of Undetermined Source.** Stroke. 2017; v.48, n. 9, p.2434-2440. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018263. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.117.018263>. Acesso em 11 abr. 2019.

TERPSTRA, V., BIRD, D., STEINBERG, D. **Evidence that the lipid moiety of oxidized low density lipoprotein plays a role in its interaction with macrophage receptors**. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998; v.95, n.4, p.1806-1811. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9465098/>. Acesso em 24 nov. 2019.

THIJSSSEN, D.H, BLACK, M.A, PYKE, K.E, et al. **Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline**. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011; v.300, n.1, p.2-12. PMID:20952670 PMCID:PMC3023245. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00471.2010>. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.00471.2010>. Acesso em 20, abr. de 2019.

THYGESEN, K., ALPERT, J.S., JAFFE, A.S., SIMOONS, M.L., CHAITMAN, B.R., WHITE, H. **Third Universal Definition of Myocardial Infarction**. Circulation.2012; v.126, n.16, p.2020-35. Disponível em: <https://www.world-heartfederation.org/wpcontent/uploads/2017/05/ThirdUniversalDefinitionMI2012.pdf>. Acesso em 1 maio 2019.

TIZARD, I. R. **Imunidade Inata: Inflamação**. In: Imunologia Veterinária - uma introdução. 6.ed. São Paulo: ROCCA, 2002. cap. 5, p. 39-45.

TSIMIKAS, S. et al. **Percutaneous Coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a)**. Circulation. 2004; v.109, n.25, p. 3164-70. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.cir.0000130844.01174.55>. Acesso 13 dez. 2019.

VAINAS, T., STASSEN, F.R., SCHURINK, G.W., TORDOIR, J.H., WELTEN, R.J., VAN DEN AKKER, L.H., KURVERS, H.A., BRUGGEMAN, C.A., KITSLAAR, P.J. **Secondary prevention of atherosclerosis through chlamydia pneumoniae eradication (SPACE Trial): a randomised clinical trial in patients with peripheral arterial disease**. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005. v.29, n.4, p.403-11. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.01.001. PMID: 15749042. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15749042/>. Acesso em 15 maio 2019.

VAN DER WERF, F., ARDISSINO, D., BETRIU, A., COKKINOS, D.V, FALK, E., FOX, K.A, et al. **Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.** The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2003; v.24, n. 1, p. 28-66. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12559937/>. Acesso 19 maio 2019.

VAN REYK, D.M, BROWN, A.J, HULT 'EM, L.M, DEAN, R.T, JESSUP, W. **Oxysterols in biological systems: sources, metabolism and pathophysiological relevance.** Redox Rep. 2006; v. 11, n.6, p.255-62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17207307/>. Acesso em 15 nov. 2019.

VISIOLI, F.; KEANEY Jr., J. F.; HALLIWELL, B.; **Antioxidants and cardiovascular disease; panaceas or tonics for tired sheep?** Cardiovasc. Res. 2000, v.47, n.3, p.409. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10963713/>. Acesso 10 abr. 2019.

WEIMAR, C., GOERTLER, M., ROTHER, J., RINGELSTEIN, E.B., DARIUS, H., NABAVI, D.G., KIM, I.H., BENEMANN, J., DIENER, H.C. **Predictive value of the Essen Stroke Risk Score and Ankle Brachial Index in acute ischaemic stroke patients from 85 German stroke units.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; v.79, n.12, p.1339–1343. doi:10.1136/jnnp.2008.146092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18586863/>. Acesso em 12 maio 2019.

WHITE, C.J., **Doença arterial aterosclerótica periférica.** Goldman Cecil Medicina. Ed. 24<sup>a</sup>, vol.1., São Paulo, Elsevier, 2014.

WILDMAN, R.P, SCHOTT, L.L, BROCKWELL, S., KULLER, L.H, SUTTON-TYRRELL, K. **A dietary and exercise intervention slows menopause- associated progression of subclinical atherosclerosis as measured by intima-media thickness of the carotid arteries.** J Am Coll Cardiol. 2004; v.44, n.3, p.579-85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15358024/>. Acesso em 22 jun. 2019.

WUSTNER, D., MONDAL, M., TABAS, I., MAXFIELD, F.R. **Direct observation of rapid internalization and intracellular transport of sterol by macrophage foam cells.** Traffic. 2005. v..6, n. 5, p. 396-412. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15813750/>. Acesso em 21 dez. 2019.

YAMAGUCHI, Y.; KUNITOMO, M., HAGINAKA, J. **Assay methods of modified lipoproteins in plasma.** J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2002. v. 781, n. 1-2, p. 313-30, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12450666/>. Acesso em 2 abr. 2019.

YAMAMOTO, T., DAVIS, C.G., BROWN, M.S., SCHNEIDER, W.J., CASAY, L., GOLDSTEIN, J.L., RUSSEL, D.W. **The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA.** Cell 1984; v.39, n.1, p.27- 38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6091915/>. Acesso em 22 maio 2020.

YILDIZ, S.S., SIGIRCI, S., GURDAL, A., KESKIN, K., KILCI, H., DOGAN, G.M., HAMIT, T., KILIÇKESMEZ, K. **In-hospital Outcomes of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction who were Intubated before Primary Percutaneous Intervention: Experience of a tertiary center.** THE MEDICAL BULLETIN OF SISLI ETFAL HOSPITAL. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019; v.53, n.2, p.179–185. DOI: 10.14744/SEMB.2019.00878. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199833/>. Acesso em 11 nov. 2019.

YOSHIDA, R.A., MATIDA, C.K., SOBREIRA, M.L., GIANINI, M., MOURA, R., ROLLO, H.A., YOSHIDA, W.B., MAFFEI, F.H.A. **Estudo comparativo da evolução e sobrevida de pacientes com claudicação intermitente, com ou sem limitação para exercícios, acompanhados em ambulatório específico.** J Vasc Bras.2008; v.7, n.2, p.112-122. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167754492008000200005&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167754492008000200005&script=sci_abstract&tlng=pt). Acesso em 13 jul. 2019.

