

**UNIVERSIDADE DE ARARAQUARA – UNIARA**

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

**PAULA MONIQUE CHICONI DE PICOLI**

**Um modelo de adesão lipídica ao polímero carragena  
como ferramenta de estudo do processo da aterosclerose**

**Araraquara, SP**

**2024**

**PAULA MONIQUE CHICONI DE PICOLI**

**Um modelo de adesão lipídica ao polímero carragena como  
ferramenta de estudo do processo da aterosclerose**

Tese de Doutorado 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 Doutora 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**

**2024**

## FICHA CATALOGRÁFICA

P663m Picoli, Paula Monique Chiconi

Um modelo de adesão lipídica ao polímero Carragenina como ferramenta de estudo do processo da aterosclerose/Paula Monique Chiconi Picoli. – Araraquara: Universidade de Araraquara, 2024. 84f.

Dissertação (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química medicinal – UNIARA

Orientador: Profa. Dra. Eliane Trovatti

1. Aterosclerose. 2. Apolipoproteína B-100. 3. Lipoproteína de baixa intensidade. 4. Dermatan sulfato. I. Título.

CDU 577.1

# PAULA MONIQUE CHICONI DE PICOLI

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

Araraquara, 14 de agosto de 2024.

## BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente



ELIANE TROVATTI

Data: 30/08/2024 15:27:23-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

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

Documento assinado digitalmente



AGUINALDO ROBINSON DE SOUZA

Data: 17/08/2024 10:06:10-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. AGUINALDO ROBINSON DE SOUZA  
Faculdade de Ciências de Bauru – UNESP – Bauru - SP

Documento assinado digitalmente



GIOVANNY CARVALHO DOS SANTOS

Data: 23/08/2024 17:06:07-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Dr. GIOVANNY CARVALHO DOS SANTOS  
Eurofarma – P&D Eurolab - São Roque - SP

Documento assinado digitalmente



MARCELA DE ALMEIDA GONCALVES

Data: 15/08/2024 14:42:50-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> MARCELA DE ALMEIDA GONÇALVES  
Faculdade de Odontologia – UNESP – Araraquara - SP

Documento assinado digitalmente



ANDREY JORGE SERRA

Data: 27/08/2024 12:49:52-0300

Verifique em <https://validar.itl.gov.br>

Prof. Dr. ANDREY JORGE SERRA  
Escola Paulista de Medicina - UFSP – São Paulo - SP

Dedico este trabalho a meus pais, Carlos Alberto de Picoli (in memoriam) e Vânia Regina Chiconi de Picoli, que muito amo e aos quais muito devo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por todos os momentos de inspiração e por toda sabedoria adquirida na realização deste trabalho.

Aos meus pais, Carlos (*in memoriam*) e Vania, pelo amor incondicional, por todo apoio e incentivo de sempre.

Ao meu irmão, Caio, por me motivar a seguir em frente.

A minha orientadora, professora Eliane Trovatti, agradeço pela competência, paciência e pela sabedoria compartilhada.

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 doutorado, pela convivência agradável, por toda cumplicidade e por cada momento vivido durante este período.

Aos membros da banca examinadora por gentilmente aceitarem participar deste momento especial e por todas as considerações feitas.

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

*“Sê humilde para evitar o orgulho, mas voa alto para alcançar a sabedoria”*

*Santo Agostinho*

# ***CAPÍTULO 1***

**Um modelo de adesão lipídica ao polímero carragena como  
ferramenta de estudo do processo da aterosclerose**



## RESUMO

A aterosclerose é o principal fator desencadeador do desenvolvimento de patologias graves como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico, doença arterial periférica, entre outras. O processo inflamatório aterosclerótico é bem conhecido após a adesão da lipoproteína de baixa densidade (LDL) nas paredes dos vasos sanguíneos, no entanto, as informações sobre a penetração do LDL nas camadas subendoteliais são limitadas. Este projeto teve como objetivo investigar o início do desenvolvimento da aterosclerose através de interações moleculares, onde foi proposto um modelo de adesão lipídica teórico. A investigação do modelo teórico teve início com a criação de um modelo computacional que analisou as moléculas envolvidas no processo aterosclerótico, especificamente LDL e moléculas do endotélio vascular. O modelo teórico foi testado experimentalmente utilizando o polímero carragena para simular os componentes aniônicos do tecido vascular e aminoácidos da Apolipoproteína B-100. As interações moleculares foram analisadas por titulação condutimétrica, FTIR e reologia. O modelo computacional identificou potenciais aminoácidos envolvidos no processo. Os resultados experimentais demonstraram uma forte interação entre a lisina e o polímero, indicativos do mecanismo de adesão, confirmando a proposta do modelo teórico.

**Palavras-chave:** aterosclerose, apolipoproteína B -100, lisina, lipoproteína de baixa densidade, dermatan sulfato.

## **ABSTRACT**

Atherosclerosis is the main trigger for the development of serious pathologies such as acute myocardial infarction, ischemic stroke and peripheral arterial disease, among others. The atherosclerotic inflammatory process is well known after the adhesion of low-density lipoprotein (LDL) to the walls of blood vessels, however, information on the penetration of LDL into the subendothelial layers is limited. This project aimed to investigate the early development of atherosclerosis through molecular interactions, proposing a theoretical lipid adhesion model. The investigation of the theoretical model began with the creation of a computational model that analyzed the molecules involved in the atherosclerotic process, specifically LDL and vascular endothelium molecules. The theoretical model was tested experimentally using the polymer carrageenan to simulate the anionic components of vascular tissue and the amino acids of Apolipoprotein B-100. The molecular interactions were analyzed by conductometric titration, FTIR and rheology. The computational model identified potential amino acids involved in the process. The experimental results showed a strong interaction between lysine and the polymer, indicative of the adhesion mechanism, confirming the proposal of the theoretical model.

Keywords: atherosclerosis, apolipoprotein B -100, lysine, low-density lipoprotein, dermatan sulfate

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1. Modelo teórico de adesão lipídica proposto</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>2.1. Objetivo Geral</b> .....	15
<b>2.2. Objetivo Específico</b> .....	15
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	15
<b>3.1. Disfunção endotelial vascular e o processo aterosclerótico</b> .....	15
<b>3.2. Lipoproteína de baixa densidade (LDL)</b> .....	17
<b>3.3. Carragena</b> .....	18
<b>3.4. Aminoácidos</b> .....	21
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	24
<b>4.1. Modelo in silico</b> .....	24
<b>4.1.1. Modelagem molecular computacional</b> .....	24
<b>4.2. Modelo in vitro</b> .....	25
<b>4.2.1. Titulação Condutimétrica</b> .....	25
<b>4.2.2. Caracterização química por FTIR</b> .....	25
<b>4.2.3. Reologia</b> .....	25
<b>5. RESULTADOS</b> .....	26
<b>5.1. Modelo in silico</b> .....	26
<b>5.1.1. Modelagem molecular computacional</b> .....	26
<b>5.2. Modelo in vitro</b> .....	27
<b>5.2.1. Titulação Condutimétrica</b> .....	27
<b>5.2.2. Caracterização química por FTIR</b> .....	28
<b>5.2.3. Reologia</b> .....	30
<b>6. DISCUSSÕES</b> .....	34
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	38
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	40

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Mecanismo do processo de adesão lipídica proposto.....	13
<b>Figura 2:</b> Transcitose de LDL.....	14
<b>Figura 3:</b> Molécula de LDL.....	17
<b>Figura 4:</b> Estrutura molecular dos três principais tipos de carragena.....	19
<b>Figura 5:</b> Estrutura molecular do Dermatan Sulfato e Carragena Kappa.....	21
<b>Figura 6:</b> Estrutura molecular geral dos aminoácidos.....	21
<b>Figura 7:</b> Carga elétrica da lisina em função do pH.....	23
<b>Figura 8:</b> Carga elétrica da arginina em função do pH.....	23
<b>Figura 9:</b> Carga elétrica da serina em função do pH.....	24
<b>Figura 10:</b> Melhor pose de acoplamento do dermatan sulfato e interações previstas com a estrutura modelada apo-B100.....	27
<b>Figura 11:</b> Titulação condutimétrica: carragena e os aminoácidos.....	28
<b>Figura 12:</b> Modelo in silico - Interação prevista entre o aminoácido lisina e a molécula de dermatan sulfato.....	29
<b>Figura 13:</b> Espectro FTIR- Carragena, Aminoácido e Carragena-aminoácidos.....	30
<b>Figura 14:</b> Viscosidades - Carragena, Carragena-Lisina, Carragena-Arginina e Carragena-Serina.....	33
<b>Figura 15:</b> Amostras de Carragena, Aminoácidos e Soluções de Carragena-Aminoácidos.....	34

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**IAM** – Infarto agudo do miocárdio

**AVCi** – Acidente vascular cerebral isquêmico

**DAP** – Doença arterial periférica

**LDL** – Lipoproteína de baixa densidade

**Apo B-100** – Apolipoproteína B – 100

**TNF –  $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral  $\alpha$

**IL – 1** - Interleucina -1

**EROs** – Espécies reativas de oxigênio

**PCR** – Proteína C- reativa

**BMPs** – Proteínas Morfogênicas de ossos

**MGP** – Proteína Glutâmica de Matriz

**OPN** - Osteopontina

**pI** – Ponto isoelétrico

**pH** – Potencial hidrogeniônico

**pKa** – Constante de ionização

**L** – Leucina

**S** – Serina

**R** – Arginina

**K** – Lisina

**N** - Asparagina

## 1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma patologia caracterizada pela formação de placas de gordura que se acumulam durante anos no tecido endotelial arterial. Caso a patologia não seja diagnosticada previamente, o crescimento da placa lipídica resulta na interrupção do fluxo sanguíneo gerando a necrose da área afetada (ROSS, 1993). Atualmente a aterosclerose atinge 10% da população mundial e é considerada o principal fator desencadeador de outras patologias importantes como infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi), doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), entre outras (SULLIVAN & SCHMITZ, 2004).

No caso do infarto agudo do miocárdio, a patologia é responsável por 15 milhões de mortes ao ano no mundo, sendo 80% dos óbitos ocorridos nas primeiras 24 horas de manifestação da doença (PIEGAS et al., 2015).

Já o acidente vascular cerebral isquêmico é considerado uma das maiores causas de morte e sequela neurológica no mundo (BODEN-ALBALA & SACCO, 1999). A taxa de mortalidade da patologia é de 40% ao final do primeiro ano de manifestação da doença. O diagnóstico e o tratamento nas primeiras 4,5 horas são cruciais, uma vez que a intervenção tardia resulta frequentemente em danos irreversíveis (BRAININ et al 2004).

No que se refere a doença arterial obstrutiva periférica (DAOP), a patologia é considerada o preditor de incapacitantes, com 87% das amputações globais. O diagnóstico precoce é um desafio, pois 70% dos casos são assintomáticos, levando à progressão clínica e ao aumento das taxas de amputação (ROLIM, 2015).

O processo inflamatório e a formação da placa de ateroma após a internalização do LDL estão muito bem descritos na literatura, porém, pouca informação está disponível sobre o processo pelo qual as moléculas de LDL aderem e penetram as camadas subendoteliais. Para internalização, é sugerido como a hipótese deste trabalho, que o LDL interage com moléculas da superfície das células endoteliais, para uma primeira adesão, processo crucial para internalização, o qual precisa ser profundamente compreendido para elucidar o início da formação da placa.

Assim, com base nas informações da literatura, este trabalho pretende contribuir para elucidar o ponto de partida do processo aterosclerótico, ou seja, os passos iniciais das interações moleculares entre o LDL e as paredes dos vasos. Nesse sentido, estudou-se a estrutura química do LDL e as moléculas superficiais das células endoteliais. Foi proposto, então, um modelo de adesão lipídica que prevê a interação

eletrostática entre moléculas de LDL e as células do tecido endotelial. O modelo prevê que essa interação só ocorra no tecido lesionado após o início de um processo inflamatório e, até onde sabemos, não está descrito na literatura.

### **1.1. Modelo teórico de adesão lipídica proposto**

O modelo baseia-se na teoria de que a aterosclerose se desenvolve perante a uma disfunção endotelial vascular, que ocorre predominantemente em áreas de bifurcações, ramificações ou angulações arteriais (SULLIVAN & SCHMITZ, 2004), regiões onde o fluxo sanguíneo é mais intenso, e por sua vez, expõem as células endoteliais a lesões (SILVA, 2000).

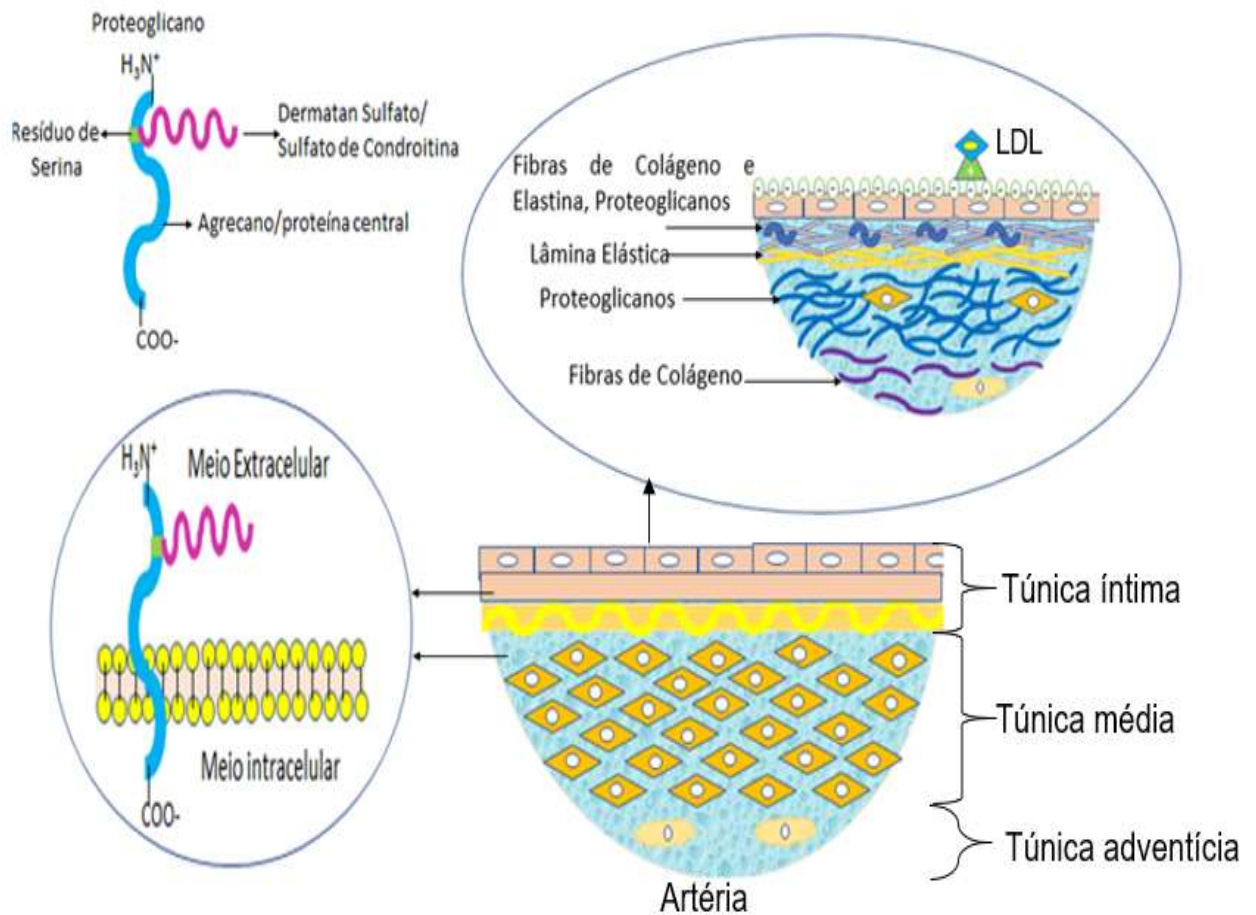
As células endoteliais lesionadas liberam citocinas e quimiocinas como fator de necrose tumoral alfa e interleucinas 1, 6 e 8, que expressam na superfície endotelial selectinas e integrinas, que atraem mediadores imunológicos como monócitos e células T para as áreas lesionadas (BERNFELD, 1999).

O tecido endotelial arterial lesionado, busca se regenerar através dos proteoglicanos presentes nos interstícios celulares endoteliais, na camada subendotelial e na matriz extracelular na túnica média. Na superfície endotelial há exposição de cargas negativas provenientes dos proteoglicanos (FRANCISCHETTI, 2010).

Os proteoglicanos possuem um esqueleto proteico constituído de agregano. As cadeias de glicosaminoglicanos aniônicos, dermatan sulfato e sulfato de condroitina, se ligam covalentemente ao esqueleto proteico através de resíduos de serina presentes na proteína central do esqueleto (FRANCISCHETTI, 2010). As moléculas de LDL presentes na corrente sanguínea são atraídas pelas moléculas de dermatan sulfato e sulfato de condroitina presentes na superfície das artérias lesionadas (CARDOSO, 1994). A atração ocorre devido aos resíduos de lisina presentes na apo B – 100 (SICCHIERI, 2012).

A figura 1 descreve o processo de adesão lipídica proposto.

Figura 1: Mecanismo do processo de adesão lipídica proposto

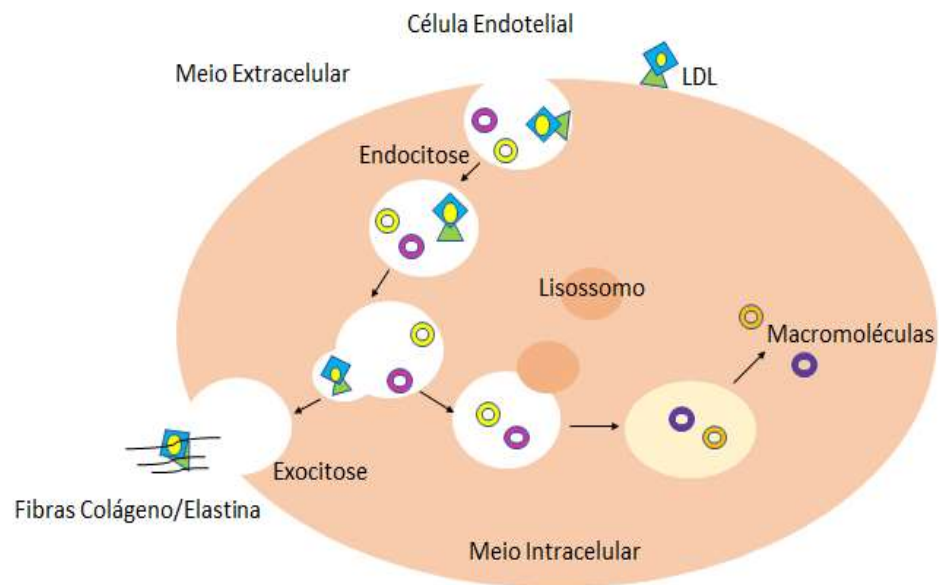


Fonte: A autora (2020)

As moléculas de LDL aderidas ao tecido arterial são endocitadas (figura 2), juntamente com os macronutrientes, pelas células endoteliais, em um processo de endocitose independente dos receptores de LDL (HABERLAND, 1992), que não são expressos porque não há necessidade de moléculas de LDL para o metabolismo celular naquele momento. Essas moléculas de LDL são então liberadas no espaço extracelular, na camada subendotelial, dentro da parede do vaso arterial, onde são atraídas pelos glicosaminoglicanos presentes nos interstícios celulares (SANCHEZ-QUESADA, 2023) e aí se fixam. Além dos glicosaminoglicanos, as fibras de elastina e colágeno da camada subendotelial também contribuem para manter o LDL no interior das paredes das artérias (SMITH, 1986). Neste local, as moléculas de LDL são oxidadas pelas enzimas mieloperoxidase e NADPH oxidase (HANSSON & HAMSTEN, 2014).



Figura 2: Transcitose de LDL



Fonte: A autora (2020)

As moléculas de LDL oxidadas são removidas das paredes das artérias pelos macrófagos. Os receptores scavengers presentes nos macrófagos só reconhece a forma oxidada das moléculas de LDL, logo estas moléculas oxidadas são identificadas e fagocitadas pelos macrófagos, e em seguida são transformadas em células espumosas. A união das células espumosas resulta nas placas de ateroma (SILVA, 2000).

O modelo de adesão lipídica teórico proposto foi investigado através de outros modelos, *in silico* e *in vitro*. O modelo *in silico* foi responsável por nortear a escolha dos aminoácidos disponíveis na superfície da apolipoproteína B-100, sendo eles lisina, arginina e serina, utilizados posteriormente na investigação *in vitro*. A investigação *in vitro* contou também com o auxílio do polímero carragena do tipo kappa, simulando a superfície das células epiteliais lesionadas. Este polímero foi escolhido por apresentar uma estrutura semelhante ao dermatan sulfato, com um grupo sulfato e hidroxilas em sua estrutura, disponíveis para ligações de hidrogênio ou interações eletrostáticas. O modelo de adesão lipídica proposto neste trabalho visa prever a adesão interfacial entre os resíduos de aminoácidos presentes na apolipoproteína B-100, das moléculas de LDL, e os componentes aniônicos contidos no endotélio vascular lesionado, possivelmente interações eletrostáticas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Investigar as interações moleculares propostas no modelo teórico de adesão lipídica através da experimentação *in silico* e *in vitro*.

### **2.2. Objetivo Específico**

Contribuir para o desenvolvimento de dispositivos, fármacos e metodologias que auxiliem o diagnóstico e a prevenção das doenças ateroscleróticas por meio da elucidação do processo de adesão lipídica arterial.

## **3. REVISÃO DE LITERATURA**

### **3.1. Disfunção endotelial vascular e o processo aterosclerótico**

As artérias são formadas por três camadas, a túnica íntima, a túnica média e a túnica adventícia. A túnica íntima é formada pelo tecido endotelial e pelo tecido conjuntivo subendotelial. O tecido endotelial reveste as artérias internamente e mantém contato direto com o sangue circulante. A túnica média é composta por células musculares lisas. Já, a túnica adventícia é constituída por tecido conjuntivo frouxo rico em fibras de colágeno e elastina (NASCIMENTO, PATRIARCA & HEIMANN, 2003).

A disfunção arterial, estágio inicial do desenvolvimento da aterosclerose, ocorre através de lesões ocasionadas no tecido endotelial oriundas de patologias como hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, hipercolesterolemia, entre outras. Estas patologias agridem o tecido endotelial arterial e faz com que o mesmo perca a sua ação protetora (KIMLAY, LIBBY & GANZ, 2001). Esta disfunção vascular dá início ao processo inflamatório e sequencialmente o sistema imunológico é ativado (ROSS,1993).

As lesões nas artérias fazem com que os neutrófilos e monócitos se liguem às células endoteliais. A aderência das moléculas imunológicas ocorre através de moléculas como trombina, histamina, fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ) e interleucina-1 (IL-1) expressas pelo próprio tecido endotelial lesionado. Após a adesão às paredes das artérias, as células de defesa se deslocam pelas fendas entre as

células endoteliais e atingem o tecido adjacente. Posteriormente os monócitos são transformados em macrófagos; estes são responsáveis pela remoção do tecido morto (TIZARD, 2002).

A aterosclerose se desenvolve a partir do acúmulo de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no sangue (ROSS, 1993). As moléculas de LDL migram para a região subendotelial através dos interstícios entre as células endoteliais formados pelas lesões (HANSSON & HAMSTEN, 2012).

Na camada subendotelial as moléculas de LDL são oxidadas pelas enzimas mieloperoxidase e NADPH oxidase, e por espécies reativas de oxigênio (EROs) (HANSSON & HAMSTEN, 2014).

O processo oxidativo faz com que as moléculas de LDL sejam reconhecidas pelos receptores *scavengers* presentes nos macrófagos. Os macrófagos fagocitam as LDL oxidadas, transformando-as em células espumosas e posteriormente nas placas de ateroma (LIBBY et al. 2002). O processo de fagocitose das moléculas de LDL aumenta a síntese de espécies reativas de oxigênio e libera grande quantidade de proteases digestivas (LIBBY et al. 2002).

As espécies reativas de oxigênio interferem na atividade de vasodilatação das artérias através do aumento da concentração de endotelina I e angiotensina II. A endotelina I, quando associada com fatores de crescimento derivados de plaquetas, promove a proliferação de células musculares lisas nas lesões ateroscleróticas. A angiotensina II promove a vasoconstrição das artérias (LOPES, ARMSTRONG, PIEGORS & HEISTAD, 1990).

Já as proteases digestivas causam degradação da matriz extracelular e apoptose das células espumosas, músculo liso, macrófagos e de outras células de defesa presentes nas paredes vasculares (TABAS, 2005; CLARKE *et al.* 2006).

O processo aterosclerótico pode se intensificar através da calcificação das placas de ateroma. O tecido endotelial e as células musculares lisas podem expressar interleucinas, proteína C-reativa (PCR) e proteínas morfogênicas de osso (BMPs), aumentando o estresse oxidativo e diminuindo a concentração de proteína glutâmica de matriz (MGP) e a osteopontina (OPN), moléculas inibidoras da calcificação (COLA et al 2004), propiciando, desta forma, a calcificação do ateroma.

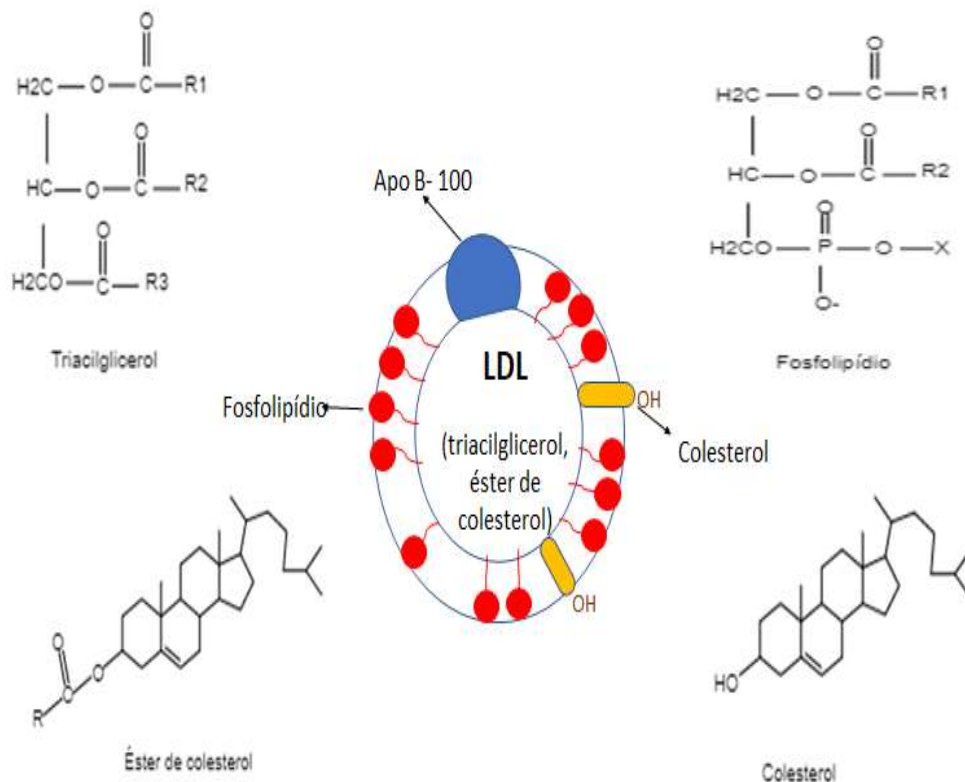
### 3.2. Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

As moléculas de colesterol são responsáveis pela construção e manutenção das membranas celulares, pela síntese de vitamina D, sais biliares e hormônios (BAGGIO, 2004).

Devido à insolubilidade na corrente sanguínea, o transporte das moléculas de colesterol pelo sistema vascular ocorre através da ligação da molécula com proteína e outros lipídios, formando um complexo chamado lipoproteína (HENRY *et al.*, 2011). A lipoproteína responsável pelo desenvolvimento da aterosclerose é a lipoproteína de baixa densidade (LDL).

A lipoproteína de baixa densidade, figura 3, apresenta uma forma esférica com um diâmetro médio de 22 nm, e é formada por duas camadas, camada interna e camada externa. A camada interna é composta por ésteres de colesterol e uma pequena quantidade de triglicerídeos; já a camada externa é composta por fosfolipídios, colesterol e uma única molécula de proteína, a apolipoproteína B- 100 (apo B-100), localizada na superfície da molécula de LDL (PRASSIL & LAGNER, 2009).

Figura 3: Molécula de LDL



Fonte: A autora (2020)

A apo B-100 tem como função controlar o metabolismo das lipoproteínas através da ligação com os receptores de LDL presentes na superfície do tecido endotelial arterial; A apo B -100 é composta por 4.536 resíduos de aminoácidos (SEGREST, 2001), sendo os resíduos de lisina responsáveis pela interação com o receptor de LDL (WEISGRABER & RALL, 1987).

### 3.3. Carragena

A carragena foi descoberta em 1785, em Carragheen, na Irlanda. No início era muito utilizada pela população local para aumentar a viscosidade do leite (KNUTSEN; MYSLABODSKI; LARSEN, 1994).

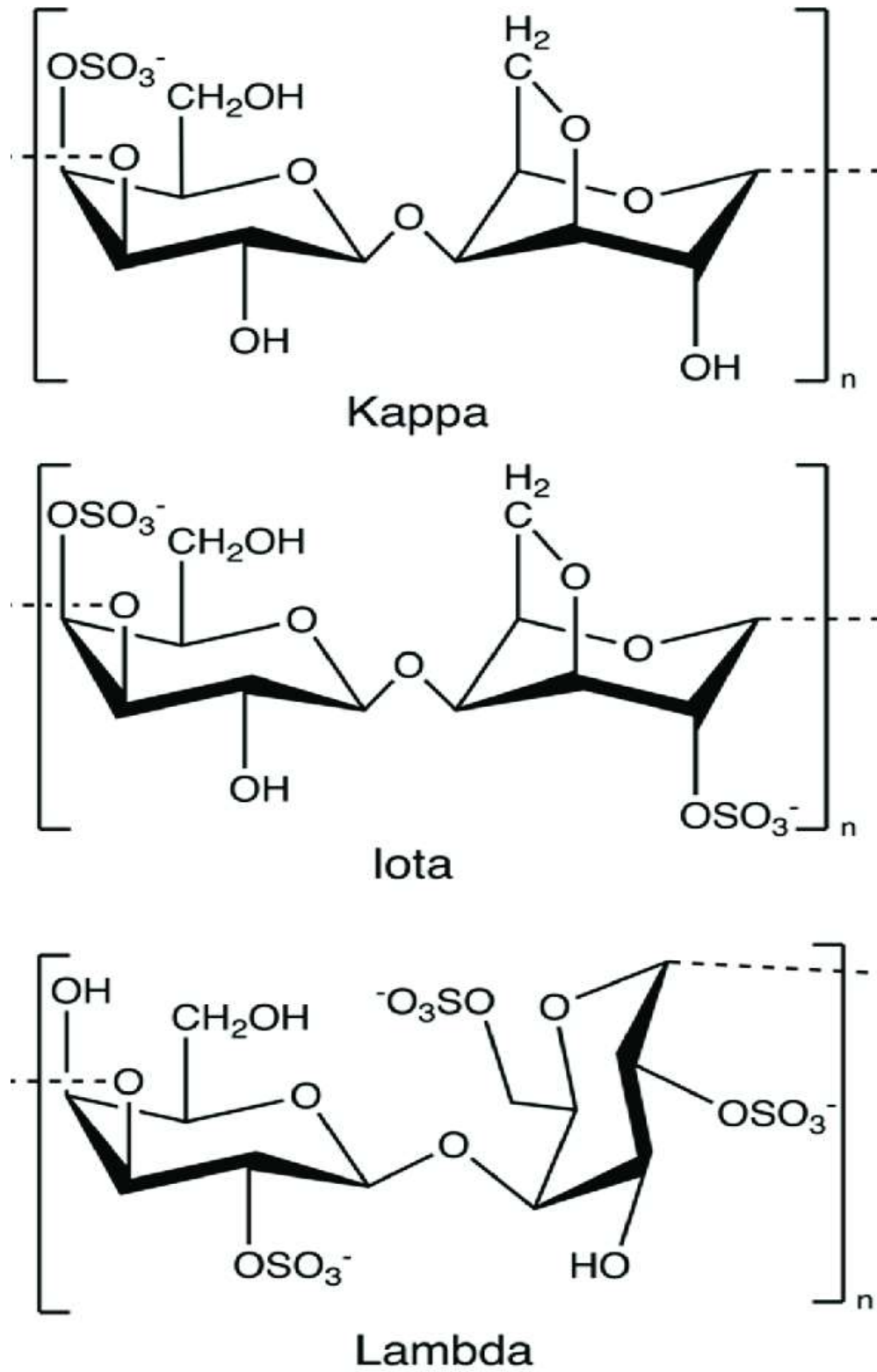
A principal fonte de matéria prima para produção da goma carragena no mundo é a alga vermelha *Kappaphycus alvarezii* (BIXLER; PORSE, 2010). Embora, não seja uma alga nativa do Brasil, o cultivo de *K.alvarezii* é permitido no Litoral Sul Fluminense, onde se concentra a produção nacional legalizada (PELLIZZARI; REIS, 2011).

Atualmente, existem muitas regiões produtoras de carragena tais como Costa do Marrocos, França, Chile, Indonésia, Filipinas, China, sendo este último, o maior produtor mundial (KNUTSEN; MYSLABODSKI; LARSEN, 1994).

As carragenas são polissacarídeos aniônicos lineares sulfatados, extraídas das algas vermelhas carragenofitas dos gêneros *Kappaphycus*, *Gigartina*, *Eucheuma*, *Chondrus* e *Hypnea*. Este polissacarídeo aniônico apresenta uma estrutura central formada por galactose, e difere na proporção e localização de grupo éster - sulfato, e na proporção de 3,6-anidrogalactose (BLACKMORE; HARPELL, 2010).

A distribuição do grupo éster - sulfato nas moléculas de carragena são responsáveis pelas diferenças entre os diversos tipos, classificados como carragena kappa, iota e lambda (figura 4) (RUDOLPH, 2000; MCHUGH, 2003).

Figura 4: Estrutura molecular dos três principais tipos de carragena



Fonte: PATEL, 2014

A carragena kappa tem um grupo sulfato em cada unidade polissacarídica repetitiva, enquanto a carragena iota apresenta dois sítios sulfatados. Ambas são solúveis em água a 60°C e as suas soluções são viscosas, têm sido utilizadas para a produção de hidrogéis (SANTOS, 2018). As carragenas do tipo lambda não têm a tendência de formar gel, devido ao seu alto grau de sulfatação, contudo é a que apresenta maior grau de solubilidade a frio, em sistema aquoso (LIU; LI, 2016).

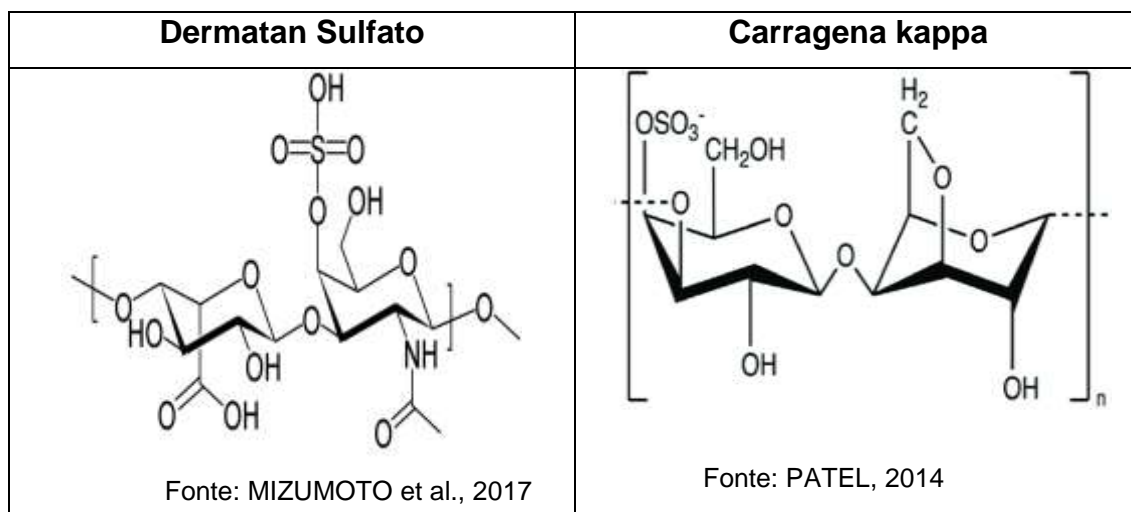
Por apresentar propriedades emulsificantes e estabilizantes são muito utilizadas na indústria alimentícia (RHEIN-KNUDSEN *et al.*, 2015), estando presentes em diversos produtos do cotidiano como iogurte, geleias, maionese, sorvete, molhos, dentre outros (VALDEZ, 2012).

Na indústria farmacêutica são utilizadas como excipiente de comprimidos devido à boa compatibilidade, alta robustez e viscoelasticidade persistente do comprimido durante a compressão (LIU; LI, 2016); também são utilizadas na produção de antibióticos tetraciclina e clorotetraciclina, na produção de antibióticos semi-sintéticos como os beta-lactâmicos, e produção de ácido D - aspártico (PRAJAPATI *et al.*, 2014).

Já na área médica, é frequentemente utilizada para induzir inflamação em testes de agentes anti-inflamatórios (PRAJAPATI *et al.*, 2014).

Neste trabalho foi utilizada a carragena do tipo kappa, por apresentar uma estrutura muito semelhante ao dermatan sulfato, presente na superfície interna dos vasos arteriais, quando lesionados. A semelhança ocorre devido ao grupo hidroxila exposto e também o grupo sulfato ( $\text{SO}_4^-$ ) (figura 5).

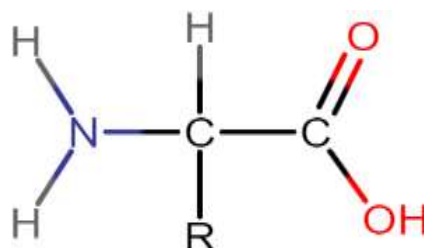
Figura 5: Estrutura molecular do Dermatan Sulfato e Carragena Kappa



### 3.4. Aminoácidos

Os aminoácidos são moléculas estruturalmente formadas por um átomo de carbono (carbono alfa) ligado covalentemente a um grupo carboxila, um grupo amino, um átomo de hidrogênio e uma cadeia lateral (figura 6). Todos os aminoácidos são quirais, com exceção da glicina (NELSON, 2014).

Figura 6: Estrutura molecular geral dos aminoácidos



Fonte: A autora, 2023

A cadeia lateral é responsável pela diferenciação entre os aminoácidos, estes são classificados em diferentes grupos: aminoácidos de cadeia lateral apolar e alifática (leucina, isoleucinas, alanina, valina e metionina), aminoácidos polares, não-carregados (serina, treonina, asparagina, glutamina e cisteína), aminoácidos de cadeia lateral aromática (fenilalanina, tirosina e triptofano), aminoácidos de cadeia lateral carregada positivamente (lisina, arginina e histidina) e aminoácidos de cadeia lateral carregada negativamente (aspartato e do glutamato) (VOET *et al.* 2000).



A presença de um grupo carboxila e amino, nos aminoácidos, faz com que a cadeia lateral os classifique como ácidos, básicos ou neutros. Sendo a lisina, arginina e histidina aminoácidos básicos, o glutamato e o aspartato aminoácidos ácidos e os demais aminoácidos neutros. Este comportamento é proveniente dos estados de protonação a depender do pH da solução na qual se encontram. Um aminoácido, quando em meio ácido, aceita prótons, ionizando o grupo amina, promovendo ao aminoácido uma carga positiva, e em meio básico, doa prótons, ionizando o grupo carboxila, promovendo ao aminoácido uma carga negativa (NELSON, 2014).

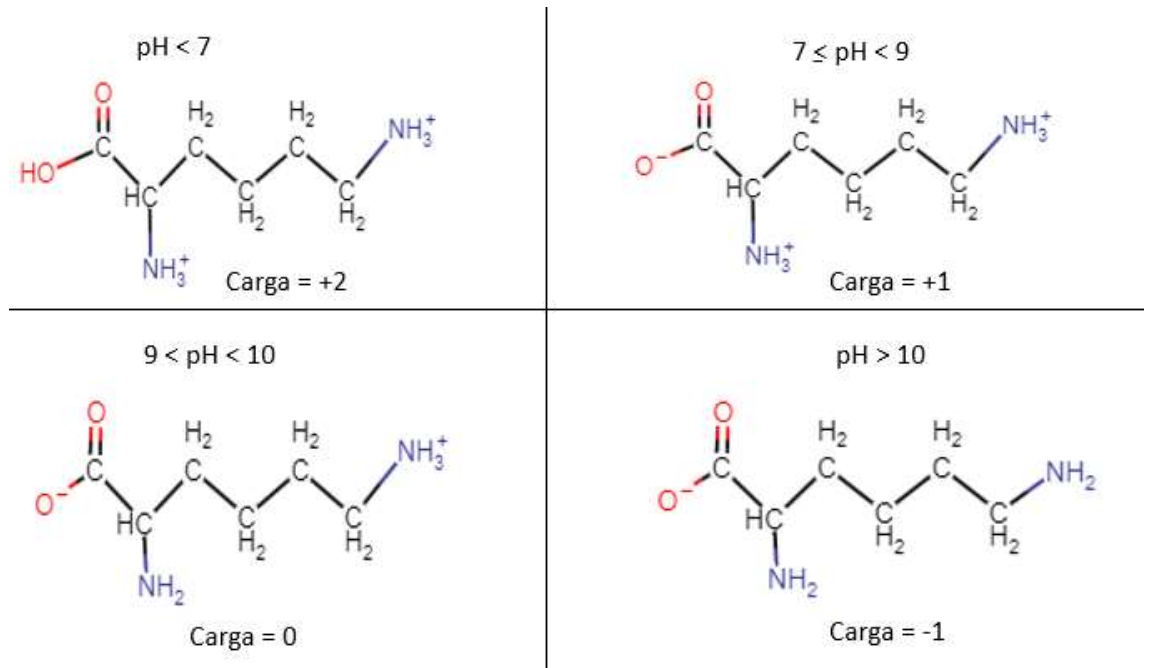
Em soluções aquosas de pH neutro (pH 7), a maioria dos aminoácidos estão em uma forma ionizada, situação em que o grupo amina se encontra protonado e o ácido carboxílico desprotonado a carboxilato; além dos dois grupos mencionados, em aminoácidos de cadeia lateral polar carregada há mais um grupo ionizável, por consequência disto, há um potencial eletrostático resultante não nulo. Denominando-se esta forma de *zwitterionica*, uma molécula globalmente neutra em termos de carga elétrica, mas que possui cargas locais devido à presença de grupos ionizados (ATKINS, 1994).

O valor de pH no qual as cargas elétricas se igualam, é denominado de ponto isoelétrico (pI). O ponto isoelétrico consiste em uma média entre o pKa do grupo carboxílico ou amina, e do valor de pKa da cadeia lateral (NELSON, 2014).

Cada aminoácido tem seu ponto isoelétrico, por exemplo, na lisina é em pH 9,74, na arginina em pH 10,76 e na serina em pH 5,68 (NELSON, 2014).

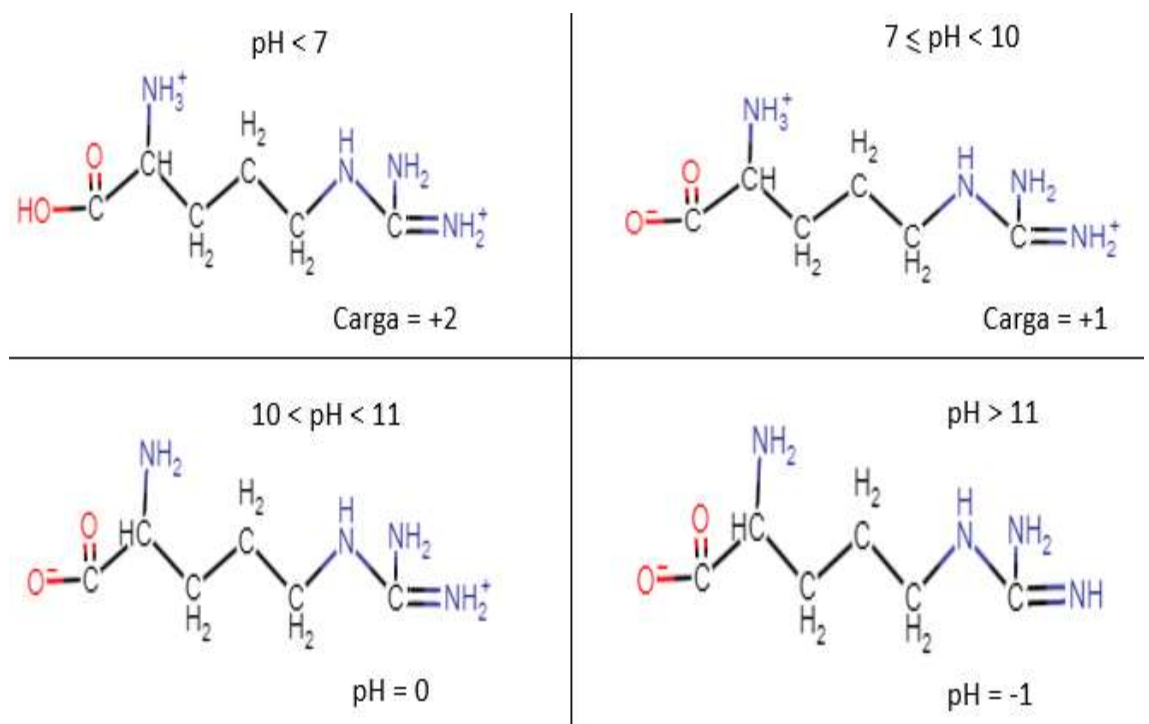
As figuras 7, 8 e 9 representam as variações das cargas dos aminoácidos citados acima, em função do pH do meio.

Figura 7: Carga elétrica da lisina em função do pH



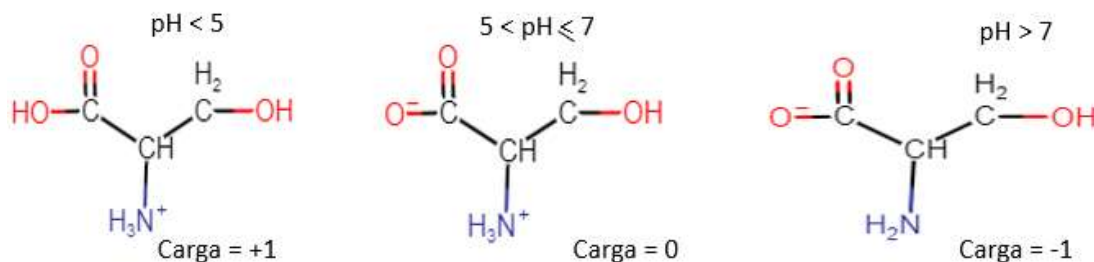
Fonte: A autora, 2022

Figura 8: Carga elétrica da arginina em função do pH



Fonte: A autora, 2022

Figura 9: Carga elétrica da serina em função do pH



Fonte: A autora, 2022

O presente trabalho, abordou somente três aminoácidos, lisina, arginina e serina, por estes estarem presentes nos resíduos de apo-100, proteína presente na molécula de LDL.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. Modelo in silico

#### 4.1.1. Modelagem molecular computacional

O estado de protonação do dermatan sulfato foi estimado em pH 7,4, utilizando o software MarvinSketch (v.21.2). A molécula de dermatan sulfato foi construída com o Discovery Studio Visualizer (v.20.1) (KEMMISH et al. 2017). As estruturas tridimensionais foram otimizadas usando o método semi-empírico PM7 no MOPAC (v.2016) (STEWART, 2013) com interface gráfica do software Mercury CSD (v2020.1) (MACRAE et al. 2020). Com comandos de otimização MMOK, XYZ e CHARGE.

Uma vez que a proteína APO B-100 não tem uma estrutura 3D resolvida, o I-TASSER foi utilizado para modelar uma sequência de 355 aminoácidos da estrutura da proteína. A região escolhida baseou-se em estudos que apontam para resíduos importantes para a interação apo-B100. A sequência de 355 aminoácidos foi obtida a partir da proteína humana apo-B100 (Uniprot ID P04114), dos resíduos 3186 a 3540.

Para os estudos de acoplamento, foram adicionados átomos de hidrogênio ao arquivo .pdb com o software GOLD (v.2020.1). O mesmo software foi utilizado para efetuar o acoplamento rígido, utilizando as coordenadas da

estrutura modelada com o centro do raio de busca de 10 Å. O método foi aplicado com 100 execuções, utilizando a função GoldScore.

## **4.2. Modelo in vitro**

### **4.2.1. Titulação condutimétrica**

Para as titulações condutimétricas, foram preparadas inicialmente soluções dos aminoácidos lisina, arginina e serina (100 mM) em temperatura ambiente, juntamente com a solução polimérica de carragena (1 mM) a 60 °C. Posteriormente, o pH das soluções foi ajustado para 7. Uma alíquota de 3 mL da solução polimérica de carragena foi colocada em um béquer. Uma célula condutimétrica (condutímetro Analyser 650MA) foi imersa na solução para análise. A solução polimérica foi titulada com diferentes aminoácidos – lisina, arginina e serina – sob agitação constante, com o valor de condutância registrado após cada adição de titulantes a 25 °C. Após cada adição, foi aguardado um período de espera de aproximadamente um minuto para estabilização antes de cada leitura.

### **4.2.2. Caracterização química por FTIR**

A caracterização química das soluções de aminoácidos lisina, arginina e serina, polímero carragena e soluções de carragena-aminoácidos foram realizadas utilizando FTIR (com acessório ATR) em um espectrômetro Perkin Elmer Spectrum 100 com resolução de 4 cm<sup>-1</sup>, com 16 varreduras na faixa de 4.000 a 600 cm<sup>-1</sup>. As soluções de aminoácidos (lisina, arginina e serina) e a solução de carragena utilizadas para análise de FTIR foram as mesmas preparadas para a análise de titulação condutimétrica. As soluções de carragena-lisina, carragena-arginina e carragena-serina foram preparadas misturando 0,5 mL da solução de carragena com 0,5 mL das soluções de aminoácidos à temperatura ambiente. Alíquotas das soluções de carragena-aminoácidos foram colocadas em estufa a 45°C, secas até estabilização da massa e então realizadas as análises.

### **4.2.3. Reologia**

As amostras utilizadas na análise reológica, solução polimérica e soluções polimérica - aminoácidos, foram as mesmas soluções preparadas e utilizadas na titulação condutimétrica e análise FTIR. Análises reológicas das amostras de carragena, carragena-lisina, carragena-arginina e carragena-serina foram realizadas utilizando um reômetro Anton Paar MCR92. Para garantir a precisão dos resultados, foi adotada uma configuração específica, empregando uma geometria de placa paralela de 50 mm durante os testes. O objetivo principal foi avaliar a viscosidade em relação ao tempo de reação das amostras em estudo. Para manter a consistência e uniformidade do teste, foram definidos os seguintes parâmetros experimentais: distância de 0,25 mm entre as placas, temperatura controlada de 25°C e taxa de deformação angular de 0,01 rad/s durante um período de 240 segundos. A escolha de uma baixa taxa de cisalhamento durante a análise foi crucial para garantir que o processo de deformação não interferisse na resposta de viscosidade do material.

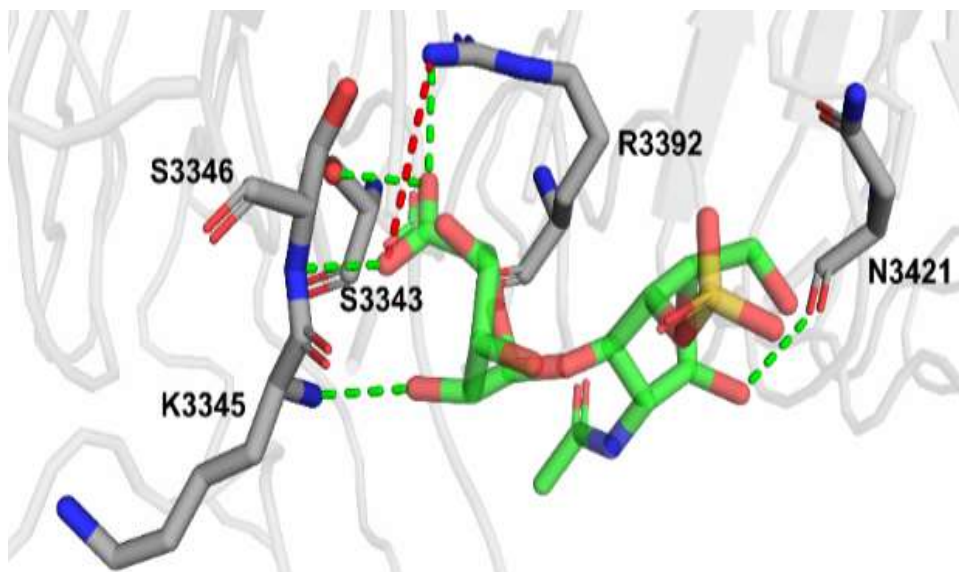
## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Modelo in silico**

#### **5.1.1. Modelagem molecular computacional**

Os resultados da ligação do dermatan sulfato com a apo-B100 modelada, permitiram a previsão de interações que podem ser importantes no processo de adesão. O dermatan sulfato formou principalmente ligações de hidrogênio com os resíduos S3343 (serina 3343), K3345 (lisina 3345), S3346 (serina 3346), R3392 (arginina 3392) e N3421 (asparagina 3421) da proteína. Uma interação iônica entre o oxigênio carboxílico do dermatan sulfato e o nitrogênio amidina da R3392 (arginina 3392) também foi prevista (Figura 10).

Figura 10: Melhor pose de acoplamento do dermatan sulfato e interações previstas com a estrutura modelada apo-B100.



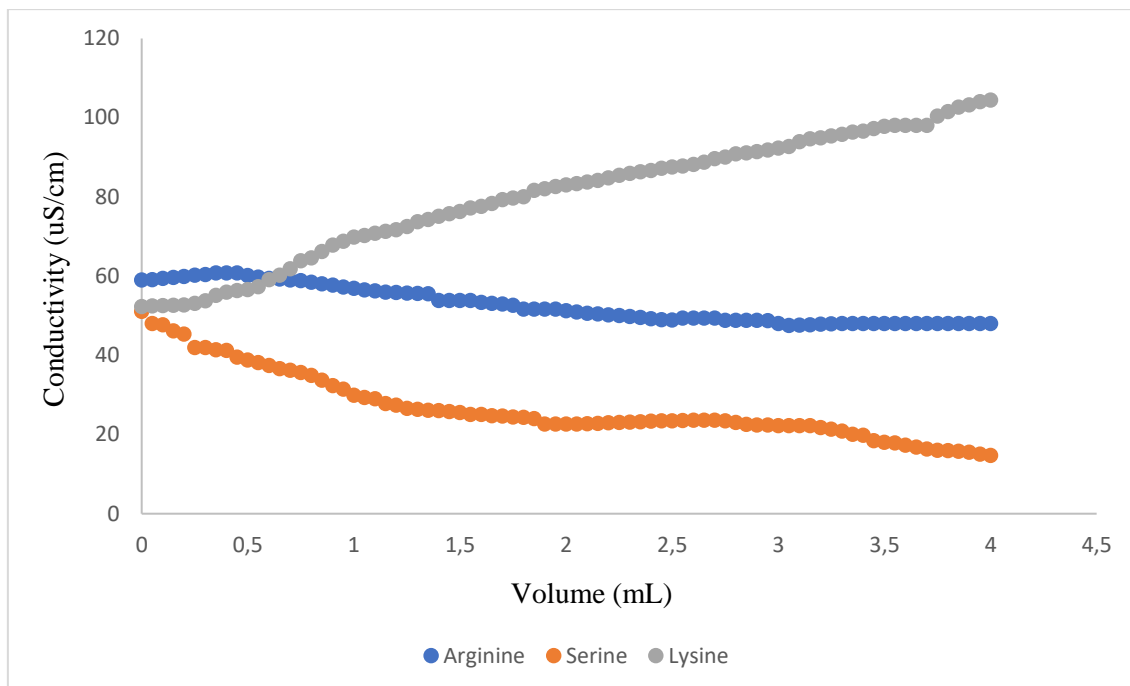
Os átomos de nitrogênio são mostrados em azul, os átomos de oxigênio em vermelho, os átomos de carbono em cinza (proteína) ou verde (ligante), os hidrogênios foram omitidos para maior clareza. As interações moleculares são mostradas como linhas pontilhadas: ligações de hidrogênio em verde e interações iônicas em vermelho.

## 5.2. Modelo in vitro

### 5.2.1. Titulação condutimétrica

A figura 11 apresenta as curvas de titulação condutimétrica da solução polimérica de carragena com titulantes, especificamente soluções de lisina, arginina e serina. A curva de condutância da lisina apresenta uma tendência crescente, enquanto as curvas da arginina e da serina demonstram valores decrescentes notavelmente semelhantes.

Figura 11: Titulação condutimétrica: carragena e os aminoácidos



A figura descreve as curvas condutométricas dos aminoácidos: a curva crescente da lisina é representada em cinza, a curva decrescente da arginina em azul e a curva decrescente da serina em laranja.

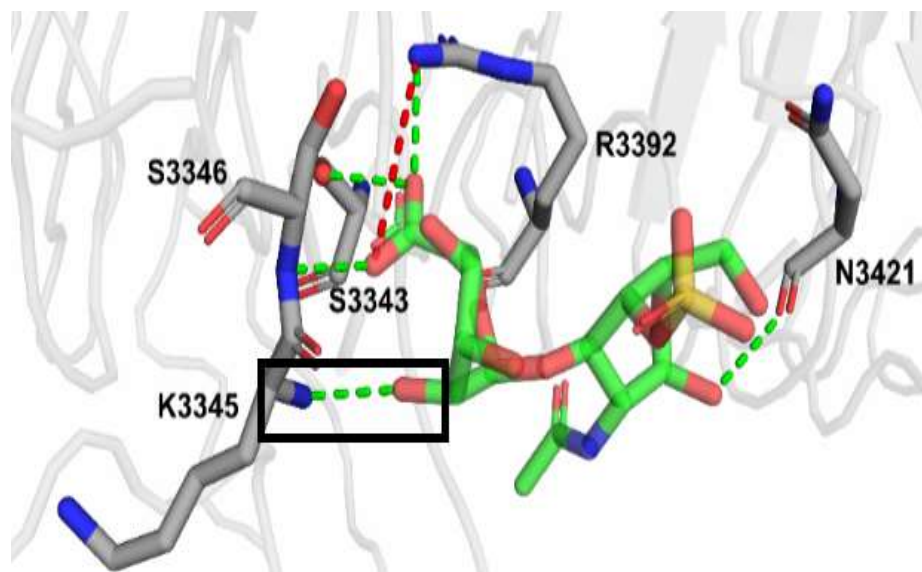
### 5.2.2. Caracterização química por FTIR

Os espectros de FTIR de carragena, aminoácidos e amostras de carragena-aminoácido são mostrados na Figura 13. O espectro de carragena mostra uma ampla banda de absorção em  $3.380\text{ cm}^{-1}$  atribuída à deformação axial de grupos OH e uma banda de absorção em  $1.050\text{ cm}^{-1}$  correspondente a ligações de  $\text{O}=\text{S}=\text{O}$ . A banda de absorção em  $1.630\text{ cm}^{-1}$  corresponde à deformação angular dos grupos OH das moléculas residuais de água presentes no polissacarídeo (GHANI et al., 2019). Já o espectro da lisina exibe duas bandas fortes em  $1.620\text{ cm}^{-1}$  e  $1.495\text{ cm}^{-1}$  típicas do estiramento de  $\text{COO}^-$  e das vibrações de estiramento e flexão das ligações NH (EBRAHIMINEZHAD et al., 2012). Por fim, o espectro da mistura carragena-lisina mostra deslocamento na banda de absorção de  $3.380\text{ cm}^{-1}$  a  $3.400\text{ cm}^{-1}$ , indicando a interação do polímero com o aminoácido através dos grupos OH da carragena. A análise também indica o deslocamento da banda relacionada à deformação axial de  $\text{COO}^-$  em  $1.620\text{ cm}^{-1}$  no aminoácido para  $1.600\text{ cm}^{-1}$  na mistura, e o deslocamento da flexão NH de  $1.495\text{ cm}^{-1}$  no aminoácido a  $1.505\text{ cm}^{-1}$  na

mistura (BRUICE, 2006). Estas mudanças de posição de bandas no espectro carragena-lisina indicam a interação molecular entre o polímero e o aminoácido.

Este resultado está totalmente de acordo com o modelo in silico em que o OH do dermatan sulfato interage com o grupo amino da lisina (K3345) por ligação de hidrogênio (figura 12).

Figura 12: Modelo in silico - Interação prevista entre o aminoácido lisina e a molécula de dermatan sulfato



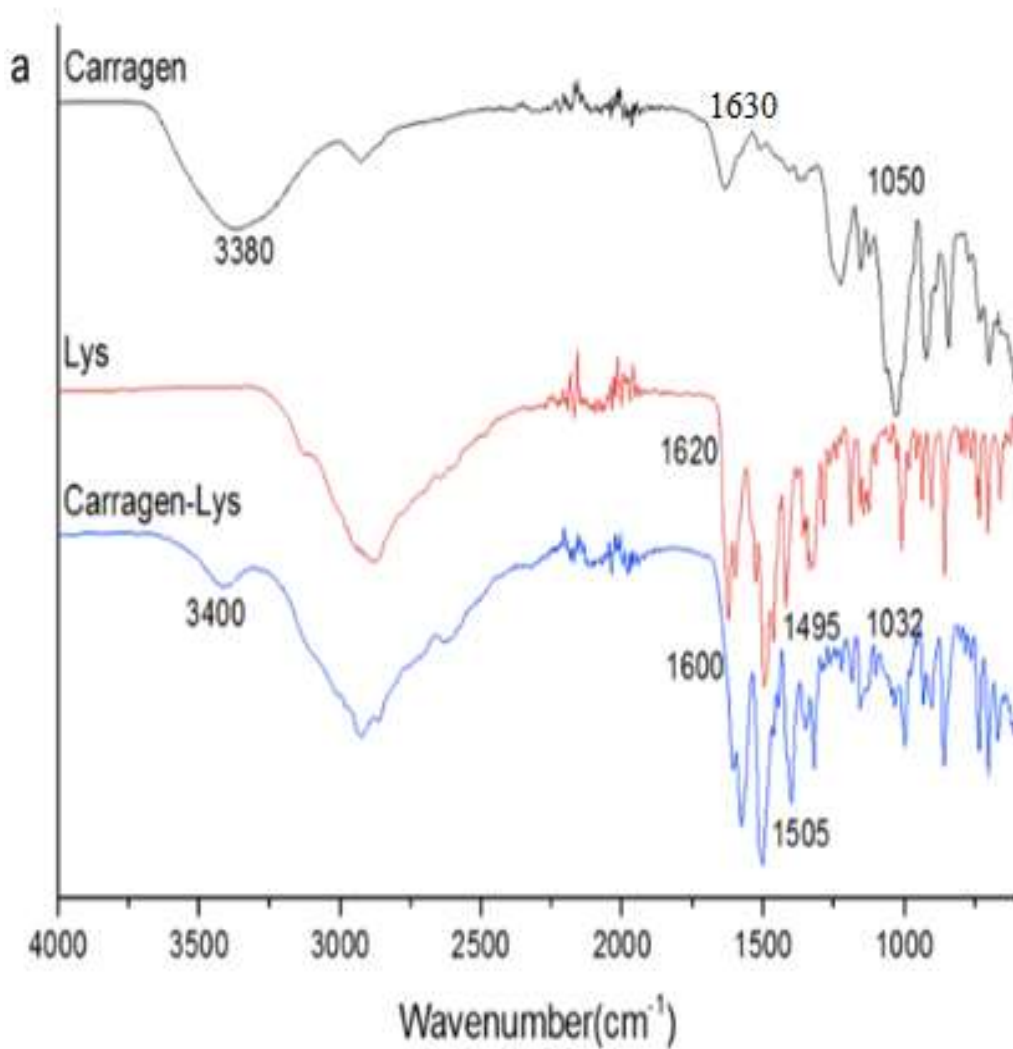
Os átomos de nitrogênio são mostrados em azul, os átomos de oxigênio em vermelho, os átomos de carbono em cinza (proteína) ou verde (ligante), os hidrogênios foram omitidos para maior clareza. As interações moleculares são mostradas como linhas pontilhadas: ligações de hidrogênio em verde e interações iônicas em vermelho.

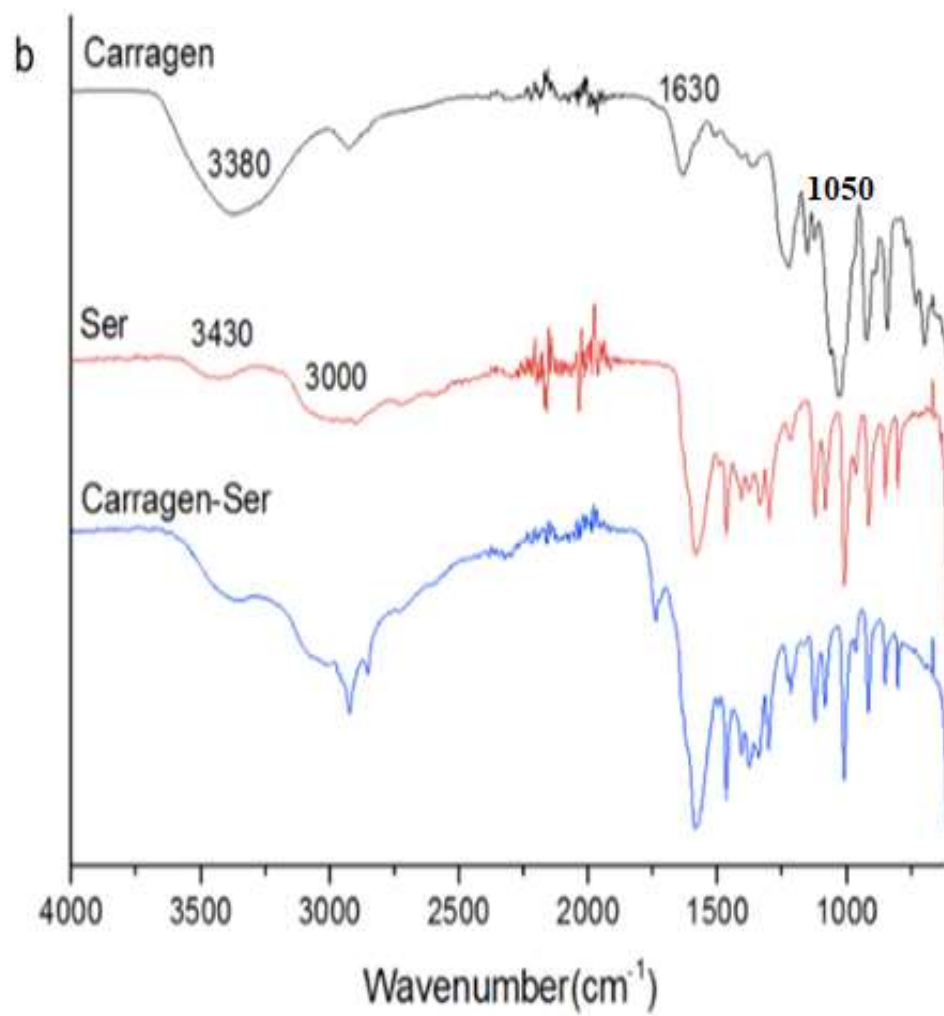
O espectro da serina apresenta duas bandas de absorção, a primeira atribuída à deformação axial do  $\text{NH}_2$  em  $3.430 \text{ cm}^{-1}$ , e a segunda em  $3.000 \text{ cm}^{-1}$  relacionada ao estiramento do OH do ácido carboxílico (LAMBIE et al., 2004). Já o espectro da mistura carragena-serina mostra bandas de absorção em  $3.430 \text{ cm}^{-1}$ ,  $3.196 \text{ cm}^{-1}$  e em  $2.940 \text{ cm}^{-1}$  (BRUICE, 2006), indicando a sobreposição da banda de absorção do aminoácido com a banda de absorção da carragena. Estes resultados sugerem que não há interação molecular entre o polímero e o aminoácido. Por fim, as frequências típicas de alongamento da arginina são as ligações NH da amina em  $2.957 \text{ cm}^{-1}$  e C = O do grupo carboxila em  $1.630 \text{ cm}^{-1}$  (SAHAYA, 2012). O espectro da carragena-arginina não mostrou nenhum deslocamento quando comparado ao polímero ou aminoácido isolado. O

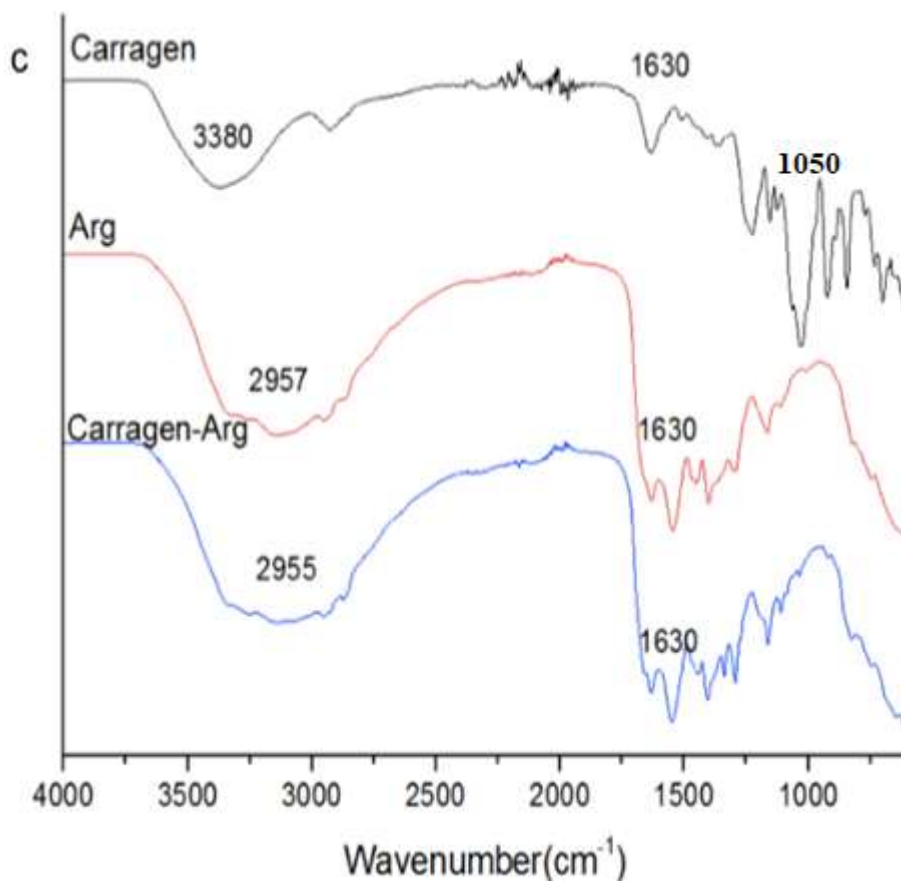


espectro resultante é a sobreposição do espectro do polímero com o espectro do aminoácido, indicando nenhuma interação.

Figura 13: Espectro FTIR – Carragena, Aminoácido e Carragena-aminoácidos





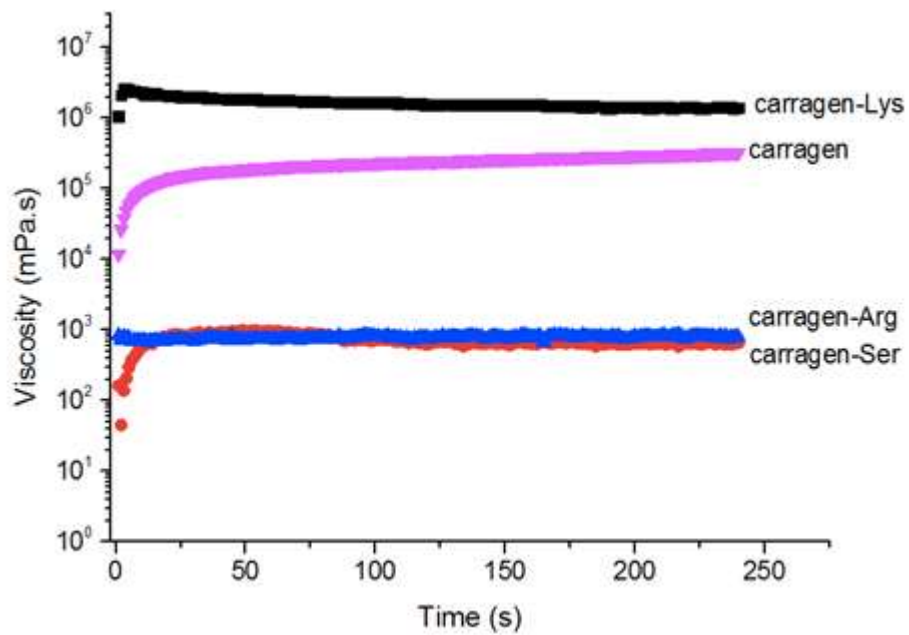


13a Espectro FTIR: em preto bandas de carragena, em vermelho bandas de lisina, em azul bandas de carragena-lisina. Espectro FTIR 13b: em preto bandas de carragena, em vermelho bandas de serina, em azul bandas de carragena-serina. Espectro FTIR 13c: em preto bandas de carragena, em vermelho bandas de arginina, em azul bandas de carragena-arginina.

### 5.2.3. Reologia

A Figura 14 mostra a viscosidade das amostras analisadas, incluindo carragena, carragena-lisina, carragena-arginina e carragena-serina. As viscosidades permaneceram relativamente constantes durante a análise. Comparando a viscosidade da carragena com as viscosidades das misturas de carragena-aminoácidos, observou-se que a viscosidade da amostra de carragena-lisina excedeu as viscosidades do polímero, com um valor dez vezes maior, e das amostras de carragena-arginina e carragena-serina, indicando uma maior interação molecular entre lisina e o polímero.

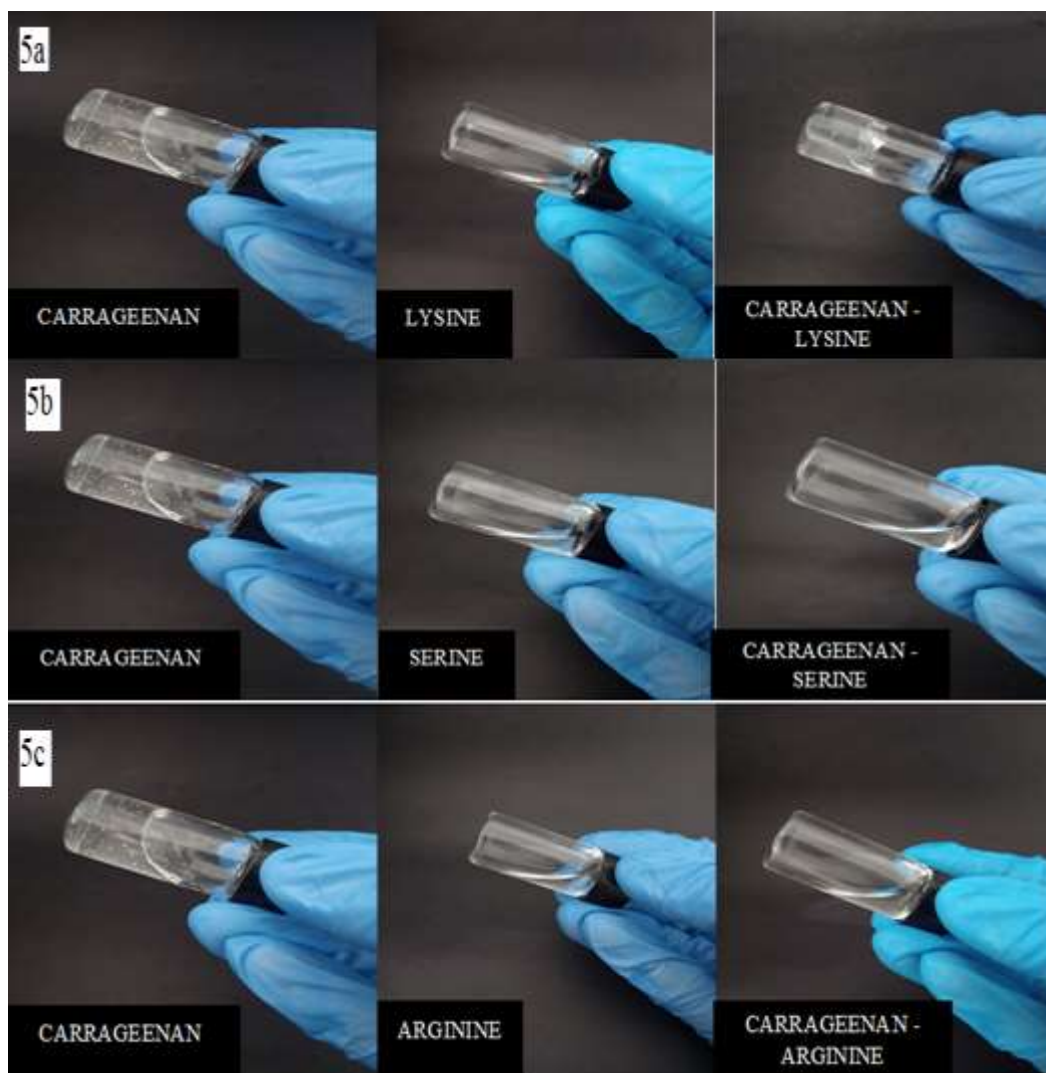
Figura 14: Viscosidades - Carragena, Carragena-Lisina, Carragena-Arginina e Carragena-Serina



Curvas de viscosidade: em lilás polímero carragena, em preto solução de carragena-lisina, em azul solução de carragena-arginina, em vermelho solução de carragena-serina

A Figura 15 exibe as fotografias das soluções de carragena, aminoácidos e carragena-aminoácidos antes da análise reológica. A formação de um precipitado tipo gel na amostra de carragena-lisina é evidente.

Figura 15: Amostras de Carragena, Aminoácidos e Soluções de Carragena-Aminoácidos



A figura descreve o estado físico das soluções utilizadas na análise reológica, na sequência: solução polimérica, solução de aminoácidos e solução polímero-aminoácido. 5a solução de carragena, solução de lisina e solução de carragena-lisina. 5b solução de carragena, solução de arginina e solução de carragena-arginina. 5c solução de carragena, solução de serina e solução de carragena-serina.

## 6. DISCUSSÕES

O modelo teórico de adesão lipídica proposto, baseado em estudos da literatura, descreve que em tecidos arteriais lesionados, as células endoteliais expressam glicosaminoglicanos (dermatan sulfato e sulfato de condroitina) em sua superfície (CARDOSO, 1994). Essas moléculas possuem cargas negativas em sua estrutura, que ficam disponíveis na superfície das células endoteliais arteriais lesionadas, formando uma rede de alta densidade de cargas negativas. O modelo teórico proposto sugere que essas cargas negativas fixam as

moléculas de LDL na região lesionada, iniciando o processo de adesão do LDL ao tecido endotelial, através da atração eletrostática entre os grupos eletricamente carregados presentes nas moléculas de glicosaminoglicanos e os resíduos eletropositivos de lisina presentes na superfície das moléculas de apolipoproteína B-100 do LDL.

Como a molécula de apolipoproteína B-100 contém 4.536 resíduos de aminoácidos com vários sítios de interação (WEISGRABER & RALL, 1987), foi proposto um modelo computacional para investigar os aminoácidos envolvidos no processo de interação molecular que inicia o processo aterosclerótico.

Já que não existem estruturas resolvidas para a apo-B100, os resultados obtidos na análise originam um modelo que pode ajudar a entender as interações do dermatan sulfato com a referida proteína. É importante notar que o modelo in silico não mostra o mecanismo de ação, mas traz *insights* sobre como eles podem funcionar. Para melhor compreender o processo, seria necessário elucidar a estrutura da proteína, o que é uma tarefa difícil, baseada na sua massa e complexidade.

Nesse sentido, o modelo in silico foi construído baseado em uma pequena sequência de 355 aminoácidos, portanto, não representa a estrutura completa da proteína. A sequência de aminoácidos foi escolhida de acordo com estudos de Borén et al. (1998) que identificaram como um possível sítio de interação entre apo-B100 e os proteoglicanos.

Embora seja um modelo pequeno, foi constatado que as principais interações ocorrem de acordo com resultados anteriores de outros trabalhos. Os resultados obtidos de estudos anteriores, mostram interações com o resíduo L (leucina) por ligação de hidrogênio e que outros resíduos como S (serina), R (arginina), K (lisina) e N (asparagina) parecem importantes para a interação ligante/proteína (BORÉN et al. 1998). Apesar do modelo in silico prever interações importantes, a região de interação foi modelada de forma semelhante às bobinas aleatórias, o que pode influenciar os resultados de acoplamento. Por exemplo, L3391, um resíduo importante conhecido, não apresentou interações com dermatan sulfato. Por outro lado, o modelo foi capaz de prever possíveis mecanismos de interações, considerando as características dos resíduos de aminoácidos e do dermatan sulfato. Além das interações de hidrogênio com os resíduos de serina, lisina, arginina e asparagina, outro achado importante foi a

interação eletrostática prevista entre arginina e dermatan sulfato, mostrando a importância da interação na ligação ligante-alvo.

Já a investigação experimental foi realizada utilizando o polímero carragena, por apresentar grupo sulfatado e hidroxilas livres em sua estrutura molecular. Os aminoácidos testados foram lisina, arginina e serina, presentes na superfície da molécula da apolipoproteína B-100, conforme sugerido pelo modelo computacional.

O experimento de titulação condutimétrica foi realizado em pH 7, próximo ao ambiente fisiológico (pH 7,4). Neste pH, a carragena é carregada negativamente, no qual seus grupos sulfato e hidroxila são ambos desprotonados. Já a lisina apresenta um grupo amino secundário em sua cadeia lateral e um grupo amino secundário em sua cadeia principal ambos protonados, e apresenta um grupo hidroxila desprotonado. No que se refere a arginina, o aminoácido contém em sua estrutura molecular um grupo guanidínio, que apresenta cadeia lateral ionizável, um grupo amina protonado e um grupo hidroxila desprotonado. Por sua vez a serina apresenta uma amina protonada e um grupo hidroxila desprotonado (ATKINS, 1994). Estas características podem ter um papel importante nas interações entre o dermatan sulfato e a apo B-100.

A titulação condutimétrica da carragena com lisina apresentou curva ascendente, o que pode ser atribuído ao aumento de íons disponíveis em solução decorrentes das cargas positivas da estrutura da lisina. No início, a curva apresenta um perfil estável, seguido de um aumento na condutividade como resultado da adição de lisina. Este resultado pode ser correlacionado à neutralização dos grupos hidroxila da carragena pelos grupos amina livres da lisina, seguida do excesso de amina livre em solução, resultando em aumento de condutividade (MENDAHAM et.al., 1994).

A curva de titulação condutimétrica da carragena com arginina ou serina apresentou comportamento muito semelhante, com diminuição nos valores de condutividade. A cadeia lateral de guanidina da arginina apresenta carga positiva deslocalizada, resultante de seu sistema conjugado entre ligações duplas e átomos de hidrogênio (BAYNES, 2010). A condutância do sistema diminui com o aumento da solução aquosa de arginina no sistema, os íons da carragena ficam mais diluídos na solução, refletindo na curva decrescente. Este

comportamento é semelhante para a serina, por ser um aminoácido neutro (BAYNES, 2010).

Conforme mostrado nas Figuras 14 e 15, a mistura da carragena com aminoácidos leva a resultados interessantes, principalmente a formação de um gel ao misturar a carragena com a lisina, e a quebra do estado viscoso da carragena ao misturar com arginina ou serina. A viscosidade está diretamente associada às interações moleculares; quanto maiores as forças intermoleculares, maior será a viscosidade do sistema (TERAMOTO et al., 1999). Vários sistemas naturais são formados e estruturados por complexos eletrostáticos entre proteínas e polissacarídeos. As interações desses sistemas dependem das cargas elétricas dos polímeros, do pH e da força iônica. As interações podem ser incompatíveis ou compatíveis (TOLSTOGUZOV, 2007). As interações incompatíveis ocorrem entre moléculas com carga semelhante e resultam em repulsão eletrostática (TOLSTOGUZOV, 2007), já as interações compatíveis resultam da atração entre moléculas com cargas elétricas opostas. As moléculas são atraídas umas pelas outras, levando à formação de precipitados (TOLSTOGUZOV, 2007), como géis (LESER & DICKINSON, 2007). Nestes géis, a força de interação é proporcional ao número de grupos ionizados; quanto mais moléculas ionizadas, mais fortes serão as interações (GIRARD et al., 2002).

A maioria das proteínas possui alguns resíduos de lisina; os grupos amino da lisina são geralmente expostos na superfície da proteína e são altamente reativos quando protonados. A alta reatividade da carragena com a lisina é devida à forte força de interação eletrostática entre os grupos ionizados negativamente da carragena e a cadeia lateral ionizada positivamente da lisina. As interações entre carragena e lisina podem ser observadas pela gelificação da solução (TERAMOTO et al., 1999). Já a arginina possui um grupo guanidina e um grupo amina terminal, apresentando uma carga positiva em condições fisiológicas devido ao seu pKa intrínseco; embora o grupo guanidina seja protonado, sua carga positiva é deslocalizada devido à presença das ligações duplas conjugadas entre os átomos de carbono e nitrogênio, já o grupo amina terminal tem sua carga anulada pelo grupo carboxílico desprotonado também presente na estrutura do aminoácido (BRUICE, 2004). Assim, a ausência de interação entre arginina e carragena é atribuída ao grupo guanidínio na cadeia



lateral do aminoácido, que possui seis elétrons  $\pi$  em orbitais de ligação e é protonado com carga positiva deslocalizada em pH neutro (BAYNES, 2010). Por fim, a serina é um aminoácido neutro e sua interação com a carragena é inexistente (BAYNES, 2010). Os dados obtidos na análise reológica estão totalmente de acordo com os resultados do FTIR e com o modelo teórico proposto.

Os resultados e a proposta do modelo de adesão lipídica são descritos pela primeira vez. É uma proposta preliminar, porém apresenta resultados importantes, obtidos a partir de experimentos simples, que podem ser úteis para estudos futuros e visam apresentar o tema à comunidade científica e despertar interesse, incentivando o desenvolvimento de estudos mais aprofundados.

## 7. CONCLUSÃO

A aterosclerose é uma patologia caracterizada pela formação de placas de gordura que se desenvolvem e se acumulam em regiões arteriais específicas; regiões estas mais sujeitas a lesões.

O modelo teórico de adesão lipídica proposto sugere que as lesões além de ativar o sistema imunológico, faz com que as células endoteliais arteriais busquem a regeneração do tecido através das moléculas de glicosaminoglicanos dermatan sulfato e sulfato de condroitina. Os grupos aniônicos presentes nestas moléculas, por sua vez, causam na superfície arterial uma exposição de cargas negativas que atraem as moléculas de LDL para a região lesionada, ocorrendo atração eletrostática entre os grupos eletronegativos das moléculas dos glicosaminoglicanos, e os resíduos de lisina, eletropositivos, presentes na apo B-100 das moléculas de LDL.

As interações sugeridas no modelo teórico foram investigadas através de outros modelos, modelo *in silico* e *in vitro*.

O modelo *in silico* sugeriu a ocorrência de ligações de hidrogênio, entre os resíduos S3343 (serina 3343), K3345 (lisina 3345), S3346 (serina 3392), R3392 (arginina 3392) e N3421 (asparagina 3421), e uma interação iônica entre o oxigênio carboxílico do dermatan sulfato e o nitrogênio amidina da R3392 (arginina 3392).

Os estudos in vitro foram realizados utilizando o polímero carragena, por apresentar estrutura molecular semelhante aos glicosaminoglicanos, e os aminoácidos, lisina, arginina e serina, sugeridos pelo modelo in silico.

As análises de reologia, FTIR e titulação condutimétrica foram realizadas para mensurar as interações.

Na análise de titulação condutimétrica, tendo como titulado o polímero carragena e como titulante os aminoácidos lisina, arginina e serina, foi constatado que apenas a lisina teve interação com o polímero. A curva de titulação ascendente da lisina mostrou uma maior disponibilidade e mobilidade dos íons do aminoácido com o sistema.

Já a análise reológica abordou as interações moleculares através da viscosidade. A formação de um precipitado gelatinoso da solução carragena-lisina evidenciou, mais uma vez, a interação molecular entre a lisina e o polímero. Enquanto as soluções de carragena-serina e carragena-arginina apresentaram viscosidades inferiores à do polímero.

Por fim, a análise de FTIR retratou a interação polímero – aminoácido através do deslocamento de bandas, visíveis apenas no espectro de lisina.

Os estudos in vitro indicaram que dentre os aminoácidos investigados, a lisina apresentou uma maior afinidade molecular com o polímero.

Os resultados corroboram as hipóteses abordadas no modelo teórico de adesão lipídica, sugerindo que a interação molecular entre as moléculas de LDL e o tecido vascular lesado ocorra através de resíduos de lisina presentes na apolipoproteína B-100.

## 8. REFERÊNCIAS

ATKINS, P. W. **Físico Química**. 5ª edição. Oxford University Press: Oxford, 1994.

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, Campinas, 2004. 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. 2021.

BAYNES, J. W. **Bioquímica médica**. 3ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

BIXLER, H.J.; PORSE, H. Uma década de mudanças na indústria de hidrocolóides de algas marinhas. **Journal of Applied Phycology**. 2010. v. 23, n.3, p. 321-335. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/226598374\\_A\\_decade\\_of\\_change\\_in\\_the\\_seaweed\\_hydrocolloids\\_industry](https://www.researchgate.net/publication/226598374_A_decade_of_change_in_the_seaweed_hydrocolloids_industry). Acesso em: 20 dez. 2022.

BLACKMORE, W. R., HARPELL, A.R. **Carragena**. In: **Imeson, A. Estabilizantes, Espessantes e Gelificantes Alimentares**. West Sussex, UK. Wiley-Black Well Ed., 2010, cap. 05, p. 73-88.

BODEN-ALBALA, B., SACCO, R.L. The stroke prone individual. **Revista da Sociedade de Cardiologia**, Estado de São Paulo 1999; v.4, p.501-508. Disponível em: <https://www.passeidireto.com/arquivo/23205998/acidente-vascular-cerebral>. Acesso em 12 abr. 2021.

BORÉN, J., OLIN, K., LEE, I., et al (1998) Identification of the principal proteoglycan-binding site in LDL. A single-point mutation in apo-B100 severely affects proteoglycan interaction without affecting LDL receptor binding. **The Journal Clinical Investigation**, v.101, p.2658–2664. Disponível em: <https://www.jci.org/articles/view/2265>. Acesso em: 11 jan. 2022.

BRAININ, M., OLSEN, T.S., CHAMORRO, A., *et al.* Organization of Stroke Care: education, referral, emergency management and imaging, stroke units and rehabilitation. **Cerebrovascular Diseases**, 2004; v. 17, n.2, p.1-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14707403/>. Acesso 22 jul. 2021.

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.

BRUCE, P. Y. **Química Orgânica**. 4ª ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall, 2006.

CARDOSO, L.E., MOURÃO, P.A. Glycosaminoglycan fractions from human arteries presenting diverse susceptibilities to atherosclerosis have different binding affinities to plasma LDL. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, 1994; v.14, n.1, p.115-124. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8274466/>. Acesso em 16 nov. 2021.

CARRAGENAS: kappa, iota, lambda, um, nu e theta! **Revista Aditivos & Ingredientes**, n. 61, 2009. Disponível em: [https://aditivosingredientes.com/upload\\_arquivos/201602/2016020229627001454324315.pdf](https://aditivosingredientes.com/upload_arquivos/201602/2016020229627001454324315.pdf). Acesso em 22 ago. 2023.

COLA, C., ALMEIDA, M., LI, D., ROMEO, F., MEHTA, J.L. Regulatory role of endothelium in the expression of genes affecting arterial calcification. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2004; v. 320, n. 2, p. 424-427. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X0401215X>. Acesso em 16 out. 2021.

EBRAHIMINEZHAD, A., YOUNES, G., RASOUL-AMINI, S., BARAR J. Impacto do revestimento de aminoácidos na síntese e caracterização de nanopartículas de óxido de ferro. 2012, v.33, n.12, p.3457- 3962. Disponível em: <https://www.kci.go.kr/kciportal/ci/sereArticleSearch/ciSereArtiView.kci?sereArticleSearchBean.artid=ART001718722>. Acesso em: 15 jan. 2022.

FRANCISCHETTI, I., MORENO, J.B., SCHOLZ, M., YOSHIDA, W.B. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperfusão. **Revista Brasileira Cirurgia Cardiovascular**, 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. 2021.

GHANI, N. A. A., OTHAMAN, R., AHMAD, A., ANUAR, F. H., HASSAN, N. H. (2019). Impact of purification on iota carrageenan as solid polymer electrolyte. **Arabian Journal of Chemistry**, v.12, n.3, p. 370–376. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535218301357?via%3Dihub>. Acesso em: 19 mar. 2023.

GIRARD, M.; TURGEON, S. L.; GAUTHIER, S. F. Interbiopolymer complexing between blactoglobulin and low- and high-methylated pectin measured by potentiometric titration and ultrafiltration. **Food Hydrocolloids**, v. 16, n. 6, p. 585-591, 2002. Disponível em: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-951d00eb-e5d8-3881-8d12-1e836e4b929a>. Acesso em: 11 fev.2022.

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, **MONOGRAPHS IN HUMAN GENETICS**, Karger, Basel 1992. V. 14, n.1, p. 35-61.

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

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.

KANNEL, W.B, CUPPLES, L.A, D'AGOSTINO, R.B. Sudden death risk in overt coronary heart disease: the Framingham Study. **American Heart Journal**. 1987; v. 113. n.3. p.799-804. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3825868/>. Acesso em 11 nov. 2022.

KEMMISH, H., FASNACHT, M., YAN, L. (2017) Fully automated antibody structure prediction using BIOVIA tools: Validation study. **PLOS ONE** 12:e0177923. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0177923&type=printable>. Acesso em: 20 maio 2022.

KIMLAY, S., LIBBY, P., GANZ, P. Endothelial function and coronary artery disease. **Current Opinion in Lipidology**, 2001; v.12. n. 4. p.383-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11507322/>. Acesso em 14 jun. 2021.

KNUTSEN, S.H., MYSLABODSKI, D.E., LARSEN, B., USOV, A.I. “Um Sistema Modificado de Nomenclatura para Galactanos de Algas Vermelhas”, **Botânica Marina**. 1994. v. 37, n. 2, p. 163-169. Disponível em: <https://journals.scholarsportal.info/login>. Acesso em: 24 maio 2022.

LAMBIE, B., RAMAEKERS, R., MAES, G. (2004). Conformational behavior of serine: An experimental matrix-isolation FT-IR and theoretical DFT(B3LYP)/6-31++G\*\* study. **Journal of Physical Chemistry A**, v.108, n.47, p.10426–10433. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp047192v>. Acesso em 15 nov. 2022.

LEHNHNGER, A.L., NELSON, D.L., COX, M.M. **Princípios de Bioquímica**, 6ª ed., Artmed, 2014.

LESER, M. E.; DICKINSON, E. **Food Colloids: Self-assembly and material science**. Ed. Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2007.

LIBBY, P. "Inflammation in atherosclerosis." **Nature**. V.420. p.868-874, 2002. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature01323>. Acesso em 23 maio 2021.

LOPEZ, J.A, ARMSTRONG, M.L, PIEGORS, D.J, HEISTAD, D.D. Vascular responses to endothelin-1 in atherosclerotic primates. **Arteriosclerosis**. v.10. p.1113-1118, 1990. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.10.6.1113>. Acesso em 24 set. 2021.

LIU, S., LI, L. Gelificação termorreversível e comportamento de escamação de hidrogéis de  $\kappa$ -carragenina induzidos por  $\text{Ca}^{2+}$ . **Food Hydrocolloids**. Holanda. 2016. v. 61, p. 793-800.

MACRAE, C.F., SOVAGO, I., COTTRELL, S.J., et al (2020) Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. **Journal of Applied Crystallography**. v.53, p.226–235. Disponível em: <https://journals.iucr.org/j/issues/2020/01/00/gj5232/index.html>. Acesso em: 11 nov. 2022.

MARZZOCO, A.; TORRES, B.B. **Bioquímica Básica**, 4ª ed., Ed. Guanabara Koogan, 2015.

MENDAHAM, J., DENNEY, R.C., BARNES, J.D, THOMAS, M.J.K. **Análise Química Quantitativa**, 5 a.ed., LTC: Rio de Janeiro, 1992.

MIZUMOTO, S., KOSHO, T., YAMADA, S., SUGAHARA, K. Pathophysiological Significance of Dermatan Sulfate Proteoglycans Revealed by Human Genetic Disorders. **Pharmaceuticals**, 2017, v.10, p. 34. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346368/>. Acesso em: 17 mar. 2024.

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.

NELSON, David L. **Princípios de bioquímica de Lehninger.** 6° edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.

PATEL, A. **The Five Different Forms of Carrageenan and its Significance in Industrial Applications.** 2014. Disponível em: <https://www.altrafine.com/blog/the-five-different-forms-of-carrageenan-and-its-significance-in-industrial-application>. Acesso em: 22 nov. 2021.

PELLIZZARI, F.; REIS, R. P. Cultivo de algas marinhas na costa sul e sudeste do Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia.** 2011. v. 21, n.2, p. 305-312.

PIEGAS, L.; TIMERMAN, A.; FEITOSA, G, et al. V Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 105, n. 2, p.1- 15. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/VPF5J5cmYSyFFfM8Xfd7dkf/>. Acesso em: 19 mar. 2023.

PRAJAPATI, V. D.; MAHERIYA, P. M.; JANI, G. K.; SOLANKI, H. K. Carragenina: Um polissacarídeo natural de algas marinhas e suas aplicações. **Carbohydrate Polymers.** 2014. v. 105, p. 97-112.

PRASSL, R., LAGGNER, P. "Molecular structure of low density lipoprotein: current status and future challenges". **European biophysics journal:** EBJ, v. 38, n. 2, p. 145-58, 2009. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00249-008-0368-y>. Acesso em 23 out. 2021.



RHEIN-KNUDSEN, N., ALE, M.T., MEYER, A.S. Produção de hidrocolóides de algas marinhas: uma atualização sobre as tecnologias de extração e modificação assistidas por enzimas. **Marine Drugs**. 2015. v. 13, p.3340–3359. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-3397/13/6/3340>. Acesso em: 02 jul.2023.

ROLIM, D. et al. Mortalidade depois da amputação. **Angiologia e Cirurgia Vascular**, 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 2022.

ROSS, R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. **Nature**, 1993; v.362, p.801-809. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/362801a0>. Acesso em 4 jun. 2022.

RUDOLPH, B. Produtos de algas marinhas: algas vermelhas de importância econômica. Manual de produtos marinhos e de água doce, 2000, p.515-529.

SAHAYA, R.A.S., RAJENDRAN, S. Inibição da corrosão do aço carbono em água de poço pelo sistema arginina-Zn<sup>2+</sup>. **Jornal de Ciência e Engenharia Eletroquímica**, 2012, v.2, n.2, p.91–104. Disponível em: [http://www.jese-online.org/Articles/Vol\\_02/No\\_2/pdf/jESE\\_Vol2\\_No2\\_p91-104\\_2012.pdf](http://www.jese-online.org/Articles/Vol_02/No_2/pdf/jESE_Vol2_No2_p91-104_2012.pdf). Acesso em: 15 mar. 2022.

SANTOS, F. P., BRUNIERA, L. B., GARCIA, C. E. R. Carragena: uma visão ambiental. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, Curitiba, Paraná. 2018. v. 24, n.47, p.58-68. Disponível em: <http://periodicos.unifil.br/index.php/Revistatest/article/view/377>. Acesso em 12 maio 2022.

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. 2021.

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-24082012133902/publico/2012SicchieriCaracterizacao.pdf>. Acesso em 20 maio 2019.

SILVA, J.M., DEVESA, N., GASPAR, E. Patógenese da Aterosclerose 1º Parte. **Revista 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. 2021

SMITH, E.B. Fibrinogen, fibrin and fibrin degradation products in relation to atherosclerosis. **Clinical haematology**. 1986; v.15, n.2, p.357-370. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3524931/>. Acesso em 2 nov. 2022.

STEWART, J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of Molecular Modeling**, 2013, v.19, n.1–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23187683/>. Acesso em: 10 jan. 2021.

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

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. 2021.

TERAMOTO, A.; TAKAGI, Y.; HACHIMORI, A.; ABE, K. Interaction of albumin with polysaccharides containing ionic groups. **Polymers Advanced Technologies**. v. 10, p. 681-686, 1999. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%2910991581%28199912%2910%3A12%3C681%3A%3AAID-PAT920%3E3.0.CO%3B2-S>. Acesso em: 30 jun. 2023.

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

TOLSTOGUZOV, V. B. **Ingredient interactions: in complex foods: Aggregation and phase separation**. In: **Understanding and controlling the microstructure of complex foods**. D. J. McClements ed, Chapter 7. CRC Press, Boca Raton, Woodhead Publishing Limited. Cambridge, UK. p. 185-206, 2007.

TRANQUILAN – ARANILLA C, NAGASAWA N, BAYQUEN A, DELA ROSA A. Synthesis and characterization of carboxymethyl derivatives of kappa-carrageenan. **Carbohydrate Polymers**. 2012; v.87, n.2, p.1810- 1816. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861711009143>. Acesso em 15 maio 2022.

VALDEZ, B. **Processos industriais de alimentos – métodos e equipamentos**. Tech, Rijeka, Croácia. 2012. v. 10, p. 2491.

VOET, D.; VOET, J. G.; PRATT, C. W. **Fundamentos de Bioquímica**. Porto Alegre, editora Arned, 2000.

# *CAPÍTULO 2*

**Hipertensão arterial como fator de risco para doenças  
ateroscleróticas**

## RESUMO

A hipertensão arterial é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas como infarto agudo no miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica. A patologia agride o tecido endotelial arterial e interfere na homeostase vascular comprometendo importantes artérias. O objetivo deste trabalho foi identificar a influência da hipertensão arterial no desenvolvimento dessas três patologias ateroscleróticas. A análise dos dados foi realizada através do método qui-quadrado. O estudo incluiu 137.211 pacientes com doença aterosclerótica, com histórico ou não de hipertensão arterial. A análise estatística indicou que 65,8% dos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, 60,1% com infarto agudo do miocárdio e 57,7% com doença arterial periférica, tinham histórico de hipertensão arterial. O trabalho evidenciou a hipertensão arterial como um importante fator de risco preditor para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas, presente em mais da metade dos pacientes analisados. Os resultados sugerem que pacientes com hipertensão arterial teriam uma propensão maior para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral isquêmico.

### **Palavras-chave**

hipertensão arterial. aterosclerose. infarto agudo do miocárdio. acidente vascular cerebral isquêmico. doença arterial periférica.

## **ABSTRACT**

Hypertension is one of the main risk factors for the development of atherosclerotic diseases such as acute myocardial infarction, ischemic stroke, and peripheral arterial disease. The pathology attacks the arterial endothelial tissue and interferes with vascular homeostasis, compromising important arteries. The aim of this study was to identify the influence of hypertension on the development of these three atherosclerotic diseases. Data analysis was performed using the chi-square method. The study included 137,211 patients with atherosclerotic disease, with or without a history of hypertension. Statistical analysis indicated that 65.8% of patients with ischemic stroke, 60.1% with acute myocardial infarction, and 57.7% with peripheral arterial disease had a history of hypertension. The work evidenced hypertension as an important predictor risk factor for the development of atherosclerotic diseases, present in more than half of the patients analyzed. The results suggest that patients with hypertension would have a higher propensity to develop ischemic stroke.

### **Keywords**

hypertension. atherosclerosis. acute myocardial infarction, ischemic stroke. peripheral arterial disease.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>55</b>
<b>2. METODOLOGIA.....</b>	<b>57</b>
<b>2.1. Busca na base de dados.....</b>	<b>57</b>
<b>2.2. Critério de inclusão.....</b>	<b>57</b>
<b>2.3. Extração de dados.....</b>	<b>57</b>
<b>2.4. Análise estatística.....</b>	<b>58</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>58</b>
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>5. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>68</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>69</b>
<b>7. APÊNDICES.....</b>	<b>74</b>

**LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1:** Fluxograma mostrando os critérios de inclusão do trabalho.....59



**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b> Pacientes diagnosticados com IAM.....	60
<b>Tabela 2:</b> Pacientes diagnosticados com AVCi.....	61
<b>Tabela 3:</b> Pacientes diagnosticados com DAP.....	62
<b>Tabela 4:</b> Hipertensão como fator preditor para doenças ateroscleróticas.....	63

## 1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial é caracterizada pelo o aumento da pressão exercida pela corrente sanguínea nas paredes das artérias. A patologia gera uma desordem no sistema circulatório, e causa uma disfunção no tecido endotelial arterial, resultando em alterações significativas na morfologia e fisiologia vascular (MENDIS *et al.*, 2011).

A patologia é um problema de saúde pública grave que atinge um terço da população mundial e é considerada um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas (WILLIAMS, 2010).

O aumento da pressão do fluxo sanguíneo sob as paredes das artérias provoca lesões no tecido endotelial, 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. O acúmulo das moléculas de LDL nas camadas subendoteliais dá origem as placas de ateroma. Dependendo da artéria danificada, a patologia evolui para outras doenças como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica (SULLIVAN *et al.*, 2004), doenças estas, responsáveis por 29,2 % das mortalidades do mundo (ROSSINI; MACHADO; XAVIER, 2006).

A prevalência de pacientes admitidos em hospitais, diagnosticados com infarto agudo do miocárdio, com histórico de hipertensão arterial varia de 22 a 35% (HERLITZ *et al.*, 1992). A incidência da patologia manifestada de forma assintomática é significativamente maior em indivíduos hipertensos (KANDEL, 1990). Herlitz *et al.* (1992) acompanhando durante um ano, pacientes pós infarto agudo do miocárdio constatou que 35% dos óbitos correspondia a indivíduos hipertensos contra 25 % nos normotensos.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, 62% de todos os acidentes vasculares cerebrais são atribuíveis a elevados níveis pressóricos. A hipertensão arterial é o principal fator de risco modificável para as doenças cerebrovasculares, quando devidamente controlada, reduz significativamente as taxas de incidência da doença (SOLER; RUIZ, 2010).

Aproximadamente 50% dos pacientes que apresentam doença arterial periférica são relatados como hipertensos (CRIQUI; ABOYANS, 2015). O estudo de Framingham mostrou a existência de uma relação direta entre a hipertensão

arterial e os riscos de desenvolvimento da doença arterial periférica, homens hipertensos teriam 2,5% dos riscos aumentados, enquanto as mulheres teriam 3,9% (MAKDISSE *et al.*, 2008).

A hipertensão arterial é uma doença crônica multifatorial, por sua evolução lenta e silenciosa, muitas vezes sua detecção é tardia. Nos países desenvolvidos, pelo menos, 30% da população têm histórico de hipertensão (BENJAMIN *et al.*, 2017). A doença é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, causando 10,4 milhões de mortes por ano (FOROUZANFAR *et al.*, 2015).

Vários estudos relatam a associação da hipertensão arterial e as doenças ateroscleróticas, a maioria deles abordam a associação entre hipertensão e o infarto agudo do miocárdio, e hipertensão e o acidente vascular cerebral isquêmico, evidenciando o desenvolvimento dessas patologias a partir do histórico de hipertensão dos pacientes, porém, até onde se sabe, nenhum relato pode ser encontrado na literatura, mostrando a relação entre hipertensão e as três patologias ateroscleróticas, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica. Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo identificar a influência da hipertensão arterial no desenvolvimento dessas três patologias ateroscleróticas, como forma de alerta e conscientização referentes aos cuidados e prevenção da doença. O estudo foi realizado por meio de diagnóstico clínico baseado em exames de imagem, onde foi possível confirmar a ocorrência das patologias ateroscleróticas, depois da confirmação, o histórico de hipertensão dos pacientes foi analisado. A análise estatística foi realizada através do teste qui- quadrado, onde foi possível calcular qual das três patologias ateroscleróticas seria mais provável de se manifestar perante aos históricos de hipertensão.

## **2. METODOLOGIA**

### **2.1. Busca na base de dados**

A busca foi realizada na base de dados eletrônica Web of Science e PubMed em outubro de 2020, foram selecionados estudos publicados no período de 1995 a 2020. A busca foi realizada utilizando as palavras-chave [(diagnóstico de infarto do miocárdio) OU (doença coronariana) OU (doença cardiovascular)] OU [(diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico) OU (doença cerebrovascular)] OU [(diagnóstico de doença arterial periférica) OU (isquemia arterial periférica) OU (doença arterial obstrutiva periférica)] OU [(histórico de hipertensão arterial) OU (pressão alta)].

### **2.2. Critério de inclusão**

Os artigos foram selecionados após a leitura dos títulos e do resumo.

No primeiro critério de inclusão foram selecionados estudos que confirmasse através de diagnósticos de imagem a ocorrência de patologias ateroscleróticas: infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou doença arterial periférica. Os artigos selecionados no primeiro critério de inclusão foram avaliados pelo segundo critério de inclusão, que corresponde a diagnósticos acompanhados do histórico clínico de hipertensão dos pacientes. Foram excluídos os trabalhos que relataram a ocorrência da doença, mas não relataram o diagnóstico confirmatório. Foram excluídos os trabalhos que não relataram o histórico clínico de hipertensão dos pacientes.

Os dados coletados incluíram a referência completa do artigo, o tamanho do estudo, o número de pessoas diagnosticadas com patologias ateroscleróticas, o gênero e a idade média dos pacientes. Os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra.

### **2.3. Extração de dados**

Em cada artigo selecionado foram extraídos o número total de diagnósticos ateroscleróticos, o histórico de hipertensão arterial, o gênero e a

idade média dos pacientes. Os dados foram organizados em tabelas e posteriormente receberam tratamento estatístico.

#### **2.4. Análise estatística**

O teste do qui-quadrado foi utilizado para identificar se a hipertensão arterial é um preditor para o desenvolvimento das doenças ateroscleróticas e quais das patologias ateroscleróticas tem maior incidência de desenvolvimento a partir do fator de risco hipertensão.

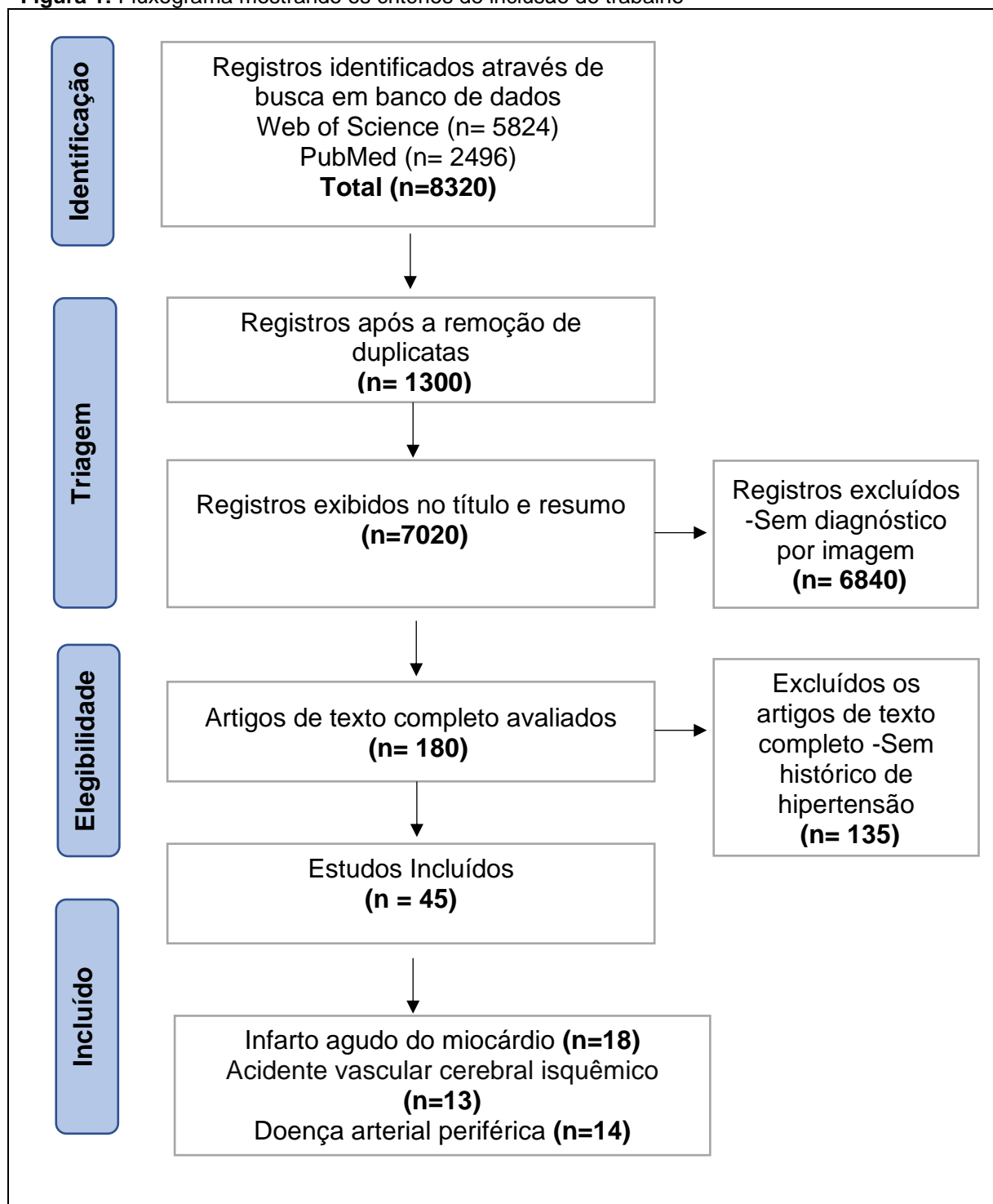
As análises foram consideradas estatisticamente significativas quando apresentaram valor de  $p < 0,05$ .

Os cálculos envolvidos na construção e na análise deste trabalho foram executados através do programa estatístico “Minitab”.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A busca de dados na literatura resultou em 8.320 artigos, os quais foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão. Os artigos duplicados foram eliminados, resultando em 6.840 artigos, que foram analisados de acordo com o primeiro critério de inclusão, resultando em 180 artigos relevantes para o estudo. A análise do texto completo levou à exclusão de 135 artigos e, a seguir, 45 artigos foram utilizados para extração de dados e para o tratamento estatístico. Os diagnósticos de doença aterosclerótica IAM foi identificado em 18 artigos, AVCi em 13 artigos e DAP em 14 artigos (figura 1).

**Figura 1:** Fluxograma mostrando os critérios de inclusão do trabalho



**Fonte:** Fonte: A autora, 2022

Os dados detalhados dos estudos apresentados em cada artigo avaliado estão representados nas tabelas 1, 2 e 3. A tabela 1 é composta por 83.804 pacientes com diagnóstico de IAM, entre estes 50.368 hipertensos e 33.436 não hipertensos, extraídos de 18 artigos. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, 60.127, a idade média do grupo dos pacientes com IAM foi de 64,2 anos.

**Tabela 1:** Pacientes diagnosticados com IAM

IAM	Histórico de Hipertensão		Idade Média	Gênero		Referências
	Sim	Não		Masculino	Feminino	
384	223	161	60,2	236	148	Escosteguy, et al., 2003
583	404	179	62,3	363	220	Abbott, et al, 2007
274	186	88	58,8	178	96	Bianchini, 2018
592	280	312	60,6	475	117	Yildiz, et al., 2019
903	506	397	60,2	589	314	Abbott, et al, 2007
144	93	51	65	130	14	Gerber, et al., 2012
528	429	99	67	365	163	Matsuzawa, et al., 2013
1.022	493	529	67	836	186	Aboyans,et al., 2005
5.446	1.023	4.423	57	4.514	932	Dalén,et al., 2019
153	116	37	72	109	44	Otomo, et al., 2013
4.077	2.315	1.762	66	3.290	787	Ascione, et. al, 2002
2.985	2.385	600	66	2.064	921	Filsoufi, et al., 2007
16.184	10.962	5.222	70	11.522	4.662	Bucucerus, et al., 2003
19.224	13.191	6.033	65	13.797	5.427	John, et al., 2000
1.779	1.089	690	63,9	1.297	482	Ricotta, et al., 1995
1.760	1.208	552	65	1.157	603	Guaragna, et al., 2006
4.862	3.168	1.694	66	3.095	1.767	Magedanz, 2016
22.904	12.297	10.607	64	16.110	6.794	Ferreira, 2018
<b>Total</b>						
83.804	50.368	33.436		60.127	23.677	

Diagnósticos de IAM - Infarto agudo do miocárdio identificado nos 18 artigos

A tabela 2 é composta por 19.202 pacientes com diagnóstico de AVCi, entre estes 12.643 hipertensos e 6.559 não hipertensos, extraídos de 13 artigos. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, 10.824, a idade média do grupo dos pacientes com AVC foi de 69,1 anos.

**Tabela 2:** Pacientes diagnosticados com AVCi

AVCi	Histórico de Hipertensão		Idade Média	Gênero		Referências
	Sim	Não		Masculino	Feminino	
797	626	171	75	488	309	Takasugi, et al., 2017
204	143	61	69	135	69	Liesirova, et al., 2018
169	112	57	64,1	83	86	Ducci, 2016
45	35	10	68,1	34	11	Ascione, et al., 2002
729	513	216	67,1	657	72	Weimar, et al., 2008
465	301	164	67,5	296	169	Nedeltchev, et al., 2010
233	194	39	69	192	41	Diamond, et al., 2018
421	140	281	75	218	203	Hysing, et al., 2007
138	66	72	65	90	48	Khatib, et al., 2018
7.114	4.592	2.522	61,9	4.039	3.075	Hassan, et al., 2012
6.685	4.701	1.984	66,3	3.551	3.134	Hassan, et al., 2012
2.082	1.120	962	73,7	987	1.095	Arboix, et al., 2010
120	100	20	77,1	54	66	Abreu, et al., 2020
<b>Total</b>						
19.202	12.643	6.559		10.824	8.378	

Diagnósticos de AVCi - Acidente vascular cerebral isquêmico identificado nos 13 artigos



A tabela 3 é composta por 34.205 pacientes com diagnóstico de DAP, entre estes 19.745 hipertensos e 14.460 não hipertensos, extraídos de 14 artigos. A maioria dos pacientes eram do sexo masculino, 19.685, a idade média do grupo dos pacientes com DAP foi de 70,8 anos.

**Tabela 3:** Pacientes diagnosticados com DAP

DAP	Histórico de Hipertensão			Gênero		Referências
	Sim	Não	Idade Média	Masculino	Feminino	
3.096	2.237	859	66	2.166	930	Cacoub, et al., 2009
237	224	13	68,9	144	93	Armstrong, et al., 2014
502	399	103	66,5	279	223	Armstrong, et al., 2014
16.440	9.554	6.886	67,3	9.030	7.410	Caro, et al., 2005
756	452	304	65	489	267	Smolderen, et al., 2015
239	183	56	71	134	105	Szczeklik, et al., 2018
29	28	1	68	21	8	Baumhake, et al., 2018
509	295	214	65	348	161	Vaianas, et al., 2005
102	96	6	66	62	40	Sarkadi, et al., 2015
118	103	15	64	50	68	Stone, et al., 2014
98	79	19	64,5	46	52	Boto, 2016
117	46	71	62,3	117	0	Kals, et al., 2014
461	276	185	60,2	313	148	Goessens, et al., 2007
11.234	5.577	5.657	69	6.289	4.945	Budtz-Lily, et al., 2015
267	196	71	67,5	197	70	Huang, et al., 2007
<b>Total</b>						
34.205	19.745	14.460		19.685	14.520	

Diagnósticos de DAP - Doença arterial periférica identificado nos 14 artigos

Um total de 137.211 pacientes com patologias ateroscleróticas foram coletados dos artigos. Ao comparar o fator de risco hipertensão com o desenvolvimento das patologias ateroscleróticas, observou que a maioria dos pacientes com histórico de hipertensão tinha entre as patologias ateroscleróticas desenvolvidas uma maior predisposição para o acidente vascular cerebral isquêmico (65,8% vs 60,1% vs 57,7%,  $p < 0,05$ ) (tabela 4).

**Tabela 4:** Hipertensão como fator preditor para doenças ateroscleróticas

Doenças Ateroscleróticas	Histórico de Hipertensão		Valor de p
	Sim	Não	
<b>IAM</b>	50.368 (60,1%)	33.436 (39,9%)	$p < 0,05$
<b>AVCi</b>	12.643 (65,8%)	6.559 (34,2%)	$p < 0,05$
<b>DAP</b>	19.745 (57,7%)	14.460 (42,3%)	$p < 0,05$

Tratamento estatístico relacionando o número total de pacientes com IAM - Infarto agudo do miocárdio; AVCi - Acidente vascular cerebral isquêmico; DAP - Doença arterial periférica, com seus respectivos históricos de hipertensão arterial

A análise estatística conclui que a maioria dos casos de IAM (60,1%) corresponde a indivíduos hipertensos, fato que sugere a influência da hipertensão no desenvolvimento da patologia.

O estudo de Yandrapalli *et al.* (2019), realizado nos EUA, no período de 2005 a 2015 incluiu 1.462.168 hospitalizações por IAM. O estudo teve por objetivo analisar as taxas de prevalência de fatores de riscos modificáveis durante o primeiro IAM. Os pacientes foram classificados por idade, em 2 grupos: 18 a 44 anos (19,2%) e 45 a 59 anos (80,8%). No primeiro grupo, 18 a 44 anos, 49,8% dos pacientes eram hipertensos, no segundo grupo, 45 a 59 anos, 59,8% tinham histórico de hipertensão. O estudo concluiu que os fatores de risco

modificáveis aumentaram progressivamente ao longo do tempo, sendo a hipertensão o fator de risco predominante para os pacientes com IAM.

O estudo de Shiraishi *et al.* (2005), realizado no Japão, no período de 2000 a 2004 incluiu 365 pacientes diagnosticados com IAM. O objetivo do estudo foi analisar o histórico clínico dos pacientes e a contribuição dos mesmos para o desenvolvimento do IAM. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: 20 a 39 anos (7,4%) e 60 a 70 anos (92,6%). No primeiro grupo, 20 a 39 anos, 22,2% dos pacientes eram hipertensos, no segundo grupo, 60 a 70 anos, 52,1% tinham histórico de hipertensão. O estudo concluiu que o tabagismo foi o fator de risco predominante no grupo dos pacientes jovens (74,1%), no grupo com pacientes mais velhos a hipertensão foi o fator de risco predominante (52,1%).

A revisão sistemática sul coreana realizada por Sim e Jeong (2017), teve por objetivo comparar o perfil clínico de pacientes diagnosticados com IAM, coreanos e de diferentes regiões. Estudos realizados na Coreia do Sul no período de 2005 a 2010, com 27.852 pacientes, com a idade média de 63,2 anos, o fator de risco mais significativo foi o tabagismo presente em 62,8% dos pacientes, seguidos pela hipertensão presente em 45,9%. Estudos realizados com 28.449 pacientes americanos e europeus, com idade média de 65 anos, no período de 2004 a 2007, a hipertensão foi considerada o principal fator de risco responsável pelo desenvolvimento do IAM, presente em 64,7% dos pacientes. Estudos suecos realizados no período de 2004 a 2010, com 119.786 pacientes, com idade média de 71,2 anos, tinham a hipertensão como fator de risco principal, presente em 45,2% dos pacientes. Estudos britânicos realizados no período de 2004 a 2010, com 391.077 pacientes, com idade média de 69,5 anos, também tinha a hipertensão como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento do IAM, presente em 47,3% dos pacientes.

Os dados coletados dos artigos utilizados na construção deste trabalho, mostrou que além da hipertensão ser considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de AVC, pacientes hipertensos teriam uma maior predisposição para o desenvolvimento da patologia (65,8%) quando comparado com as outras patologias ateroscleróticas, IAM (60,1%) e DAP (57,7%).

O cérebro é o órgão que mais sofre as consequências da hipertensão. Os estudos de Framingham constataram que os hipertensos têm uma incidência duas vezes maior de infarto agudo do miocárdio e quatro vezes de acidente

vascular cerebral isquêmico, comparativamente aos normotensos (WOLF *et al.*, 1991).

O estudo realizado em Ohasana, no Japão, com 2.065 pacientes teve por objetivo analisar os fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de AVC em diferentes faixas etárias. O primeiro grupo analisado, correspondeu a 1502 pacientes, com faixa etária entre 60 a 74 anos. A hipertensão foi considerada o principal fator de risco para estes pacientes, presente em 43,7% dos mesmos. O segundo grupo, era formado por pacientes com mais de 74 anos, um total de 563 pacientes. A hipertensão também foi considerada o principal fator de risco, presente em 54,9% dos pacientes (MURAKAMI *et al.*, 2017).

Um estudo contendo 358 pacientes com idade média de 61,6 anos foi realizado na China. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o primeiro grupo composto por 248 pacientes com um único episódio de AVC, e o segundo grupo formado por 110 pacientes com AVC recorrente. O objetivo do estudo foi analisar influência que as características clínicas dos pacientes teriam na ocorrência e na reincidência da patologia. O estudo concluiu que a hipertensão estava presente em 286 pacientes (79,9%) e foi considerada o principal fator de risco para os dois grupos (ZHUO *et al.*, 2017).

O estudo de Fekadu, Chelkeba e Kebede (2019), realizado na Etiópia, composto por 116 pacientes, com idade média de 55,1 anos, foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo formado por 60 pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico, e o segundo formado por 56 pacientes com acidente vascular cerebral hemorrágico. O objetivo do estudo era analisar a influência que o histórico clínico dos pacientes teria no desenvolvimento dos acidentes vasculares cerebrais. O estudo conclui que a hipertensão foi o principal fator de risco responsável pelo desenvolvimento dessas patologias, presente em 83,7% no primeiro grupo e 75,6% no segundo grupo.

A África Subsaariana tem a maior incidência, prevalência e mortalidade, por AVC em todo o mundo. Neste contexto, o objetivo do estudo de Owolabi *et al.* (2018) buscou analisar os fatores de risco modificáveis que contribuem para o desenvolvimento da doença, a fim de reduzir os casos de AVC nesta região. O estudo foi realizado em 15 hospitais na Nigéria e em Gana, no período de 2014 a 2017. A população do estudo foi dividida em dois grupos. O primeiro grupo

composto por 2.112 pacientes com diagnósticos de AVC, sendo 682 do tipo hemorrágico e 1.430 do tipo isquêmico. O segundo grupo, controle, foi composto por 2.112 pacientes, dos quais não tinham AVC. A idade dos pacientes variava entre 52,4 a 61,6 anos. Os pesquisadores constataram que a hipertensão foi o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, predominante nos dois grupos, no primeiro grupo, presente em 98% dos pacientes e no segundo grupo presente em 94% dos pacientes.

Um estudo americano realizado no Texas, no período de 2000 a 2007, teve por objetivo analisar os fatores de risco para o desenvolvimento de AVC entre diferentes etnias. A população do estudo foi composta por 2.421 pacientes diagnosticados com AVC, dos quais foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo continha 1.112 pacientes hispânicos-americanos e o segundo grupo 1.309 pacientes americanos. A idade média dos pacientes variava entre 65,6 a 75,8 anos. A hipertensão foi considerada o fator de risco mais significativo nos dois grupos, presente em 68,8% dos pacientes do primeiro grupo e 72,6% dos pacientes do segundo grupo (SEALY - JEFFERSON *et al.*, 2012).

Os artigos com diagnósticos de DAP revelaram a importância da hipertensão como fator de risco para o desenvolvimento da patologia, presente em mais da metade dos pacientes (57,7%).

Um estudo de coorte realizados nos EUA no período de 2009 a 2011, com 175.865 pacientes, com idade média de 69,9 anos constatou que 77,2% dos pacientes tinham histórico de hipertensão. A patologia foi considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento da DAP (WILLEY *et al.*, 2018).

O estudo realizado por Saratzis *et al.* (2019), em dez centros vasculares no Reino Unido no período de 2018, teve por objetivo avaliar os perfis cardiovasculares de pacientes com DAP. O estudo foi composto por 440 pacientes, com idade média de 70 anos. O fator de risco mais significativo foi a hipertensão, presente em 72,5% dos pacientes.

O estudo realizado na Bósnia e Herzegovina, no período de 2015 a 2019, com 1.022 pacientes com DAP, com idade média de 68,5 anos, teve por objetivo analisar o perfil destes pacientes. O estudo conclui que a hipertensão foi o fator de risco mais significativo, presente em 58,3% dos pacientes (MLACO *et al.*, 2021).

O estudo polonês realizado por Skórkowska-Telichowska *et al.* (2018), no período de 2011 a 2013, teve por objetivo analisar os principais fatores de riscos responsáveis pelo desenvolvimento da DAP afim de reduzir os casos da doença no país. O estudo incluiu 216 pacientes, com idade média de 67,4 anos. O estudo concluiu que os principais fatores de risco foram a dislipidemia, presente em 77% dos pacientes, e a hipertensão, presente em 72% dos pacientes.

Ao comparar o histórico de hipertensão dos pacientes diagnosticados com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica, analisados no presente trabalho com os dados encontrados na literatura, é possível constatar que por mais que exista uma diferença entre as taxas de hipertensão, a patologia continua sendo considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento das doenças ateroscleróticas. Este estudo ressalta a importância do controle e monitoramento da hipertensão arterial, que como patologia silenciosa, de progressão lenta e diagnóstico muitas vezes tardio, é considerada a porta de entrada para o desenvolvimento das doenças ateroscleróticas, doenças essas com altas taxas de mortalidade e sequelas irreversíveis.

#### **4. CONCLUSÕES**

A análise estatística evidenciou a hipertensão arterial como um importante fator de risco preditor para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico e doença arterial periférica, presente em mais da metade dos pacientes analisados. Os resultados sugerem que pacientes com hipertensão arterial teriam uma propensão maior para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral isquêmico.

A prevenção e o tratamento continua sendo a melhor forma de combater a hipertensão arterial, mudanças de hábitos alimentares, práticas de atividades físicas, e principalmente a adesão ao tratamento, são fundamentais para o controle da doença, o que reflete na redução dos casos ateroscleróticos.

## **5. PERSPECTIVAS**

O presente trabalho buscou esclarecer o início do desenvolvimento do processo aterosclerótico através da proposta de um modelo de adesão lipídica.

Com base nas conclusões delineadas neste estudo, espera-se que estes resultados possam ajudar no desenvolvimento de novos projetos de pesquisa que visem avançar neste assunto específico. Espera-se também que este modelo de adesão lipídica auxilie no desenvolvimento de novos medicamentos, dispositivos e tecnologias eficazes para o controle e prevenção de patologias ateroscleróticas; refletindo na redução dos casos ateroscleróticos, bem como na diminuição das taxas de mortalidade e sequelas causadas por essas doenças.

## 6. REFERÊNCIAS

BENJAMIN, E.J.; BLAHA, M.J.; CHIUVE, S.E.; CUSHMAN, M.; DAS, S.R.; DEO, R.; DE FERRANTI, S.D., et.al. Heart Disease and Stroke Statistics Update – 2017: A Report by the American Heart Association. **Circulation**. v. 135, n. 10, p. 146 – 603, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28122885/>. Acesso em 20 mar. 2022.

CRIQUI, M. H.; ABOYANS, V. Epidemiology of peripheral artery disease. **Circulation Research**. v. 116, n. 9, p. 1509-1526, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25908725/>. Acesso em: 22 set. 2021.

FEKADU, G.; CHELKEBA, L.; KEBEDE, A. Risk factors, clinical presentations and predictors of stroke among adult patients admitted to stroke unit of Jimma university medical center, south west Ethiopia: prospective observational study. **BioMed Central Neurology**, v. 19, n. 1, p. 187, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390995/>. Acesso em: 24 set. 2021.

FOROUZANFAR, M. H.; ALEXANDER, L.; ANDERSON, H.R.; BACHMAN, V.F.; BIRVUKOV, S.; BRAUER, M., et. al. Comparative global, regional and national risk assessment of 79 behavioral, environmental, occupational and metabolic hazards or risk groups in 188 countries, 1990 – 2013: A systematic review for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**. v. 386, n. 10010, p. 2287–2323, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26364544/>. Acesso em: 20 set. 2021.

HERLITZ, J. KARLSON, B.W.; RICHTER, A.; WIKLUND, O., JABLONSKIENE, D.; HLALMARSON, A. Prognosis in hypertensives with acute myocardial infarction. **Journal Hypertensive**. v. 10, n. 10, p.1265 – 1271, 1992. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/1335010>. Acesso em: 25 set. 2021.



KANNEL, W. B. Contribution of the Framingham study to preventive cardiology. **Journal of the American College of Cardiology** v. 15, n. 1, p. 206-211, 1990. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109790902032>. Acesso em: 22 set. 2021.

MAKDISSE, M.; PEREIRA, A.C.; BRASIL, D.P.; BORGES, J.L.; MACHADO-COELHO, G.L.L.; KRIEGER, J.E.; NETO, R.M.N.; CHAGAS, A.C.P. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the hearts of Brazil project. **Arquivos Brasileiros Cardiologia**. v. 91, n. 6, p. 402-401, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19142364/>. Acesso em: 25 set. 2021.

MENDIS, S.; PUSKA, P.; NORRVING, B. Eds. (2011) Global Atlas on cardiovascular Disease Prevention and Control. Organização Mundial da Saúde, Genebra. MLACO, A.; MLACO, N.; MEKIC, M.; DZUBUR, A. Epidemiology of hospitalized patients with peripheral arterial disease in Bosnia and Herzegovina. **Medicinski Glasnik (Zenica)**. v. 18, n. 2. p. 468-474, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34308619/>. Acesso em: 20 set. 2021.

MURAKAMI, K.; ASAYAMA, K.; SATOH, M.; INOUE, R.; TSUBOTA-UTSUGI, M.; HOSAKA, M.; MATSUDA, A.; NOMURA, K.; MURAKAMI, T.; KIKUYA, M., METOKI, H.; IMAI, Y.; OHKUBO, T. Risk Factors for Stroke among Young-Old and Old-Old Community-Dwelling Adults in Japan: The Ohasama Study. **Journal of atherosclerosis and thrombosis**. v. 24, n. 3, p. 290-300, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5383545/>. Acesso em: 23 set. 2021.

OWOLABI, M.O.; SARFO, F.; AKINYEMI, R.; GEBREGZIABHER, M.; AKPA, O.; AKPALU, A. Dominant modifiable risk factors for stroke in Ghana and Nigeria (SIREN): a case-control study. **The Lancet Global Health**. v. 6, n. 4, p.436-446, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29496511/>. Acesso em: 24 set. 2021.

ROSINI, N.; MACHADO, M. J.; XAVIER, H.T. Study of the prevalence and multiplicity of cardiovascular risk factors in hypertensive patients in the city of Brusque, SC. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 86, n. 3, p. 219-22, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/pkfcPdhG7Z74PbK98HVmYDd/?lang=pt>. Acesso em: 26 set. 2021.

SARATZIS, A.; JASPERS, N.E.M.; GWILYM, B.; THOMAS, O.; TSUI, A., et al. Observational study of the medical management of patients with peripheral artery disease. **British Journal of Surgery**. v. 106, n. 9, p. 1168-1177, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31259387/#affiliation-1>. Acesso em: 20 set. 2021.

SEALY-JEFFERSON, S.; WING, J.J.; SÁNCHEZ, B.N.; BROWN, D.L.; MEURER, W.J.; SMITH, M.A.; MORGENSTERN, L.B.; LISABETH, L.D. Age- and ethnic-specific sex differences in stroke risk. **Gender Medicine**. v. 9, n. 2, p.121-128, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445684/>. Acesso em: 21 set. 2021.

SHIRAISHI, J.; KOHNO, Y.; YAMAGUCHI, S.; ARIHARA, M.; HADASE, M.; HYOGO, M.; YAGI, T.; SHIMA, T.; SAWADA, T.; TATSUMI, T.; AZUMA, A.; MATSUBARA, H. AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study Group. Acute myocardial infarction in young Japanese adults. **Circulation Journal**. v. 69, n. 12, p. 1454-1458, 2005. Disponível em: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/69/12/69\\_12\\_1454/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/69/12/69_12_1454/_article). Acesso em: 23 set. 2021.

SIM, D. S.; JEONG, M. H. Differences in the Korea Acute Myocardial Infarction Registry Compared with Western Registries. **Korean Circulation Journal**. v. 47, n. 6, p. 811-822, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5711672/>. Acesso em: 23 set. 2021.

SOLER, E. P.; RUIZ, V. C. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. **Current Cardiology Reviews**. v. 6., n. 3, p. 138-49, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21804773/>. Acesso em: 24 set. 2021.

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

SKÓRKOWSKA-TElichowska, K.; KROPIELNICKA, K.; BULINSKA, K.; PILCH, U.; WOZNIEWSKI, M.; SZUBA, A.; JASINSKI, R. Insufficient modification of atherosclerosis risk factors in PAD patients. **Advances in Clinical and Experimente Medicine**. v. 27, n. 6, p. 819-826, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30059197/>. Acesso em: 20 set. 2021.

WILLIAMS, B. The year in hypertension. **Journal American College Cardiology**. v. 51, n. 18, p. 66-73, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18452788/>. Acesso em: 22 set. 2021.

WILLEY, J.; MENTIAS, A.; VAUGHAN-SARRAZIN, M.; McCOY, K.; ROSENTHAL, G.; GIROTRA, S. Epidemiology of lower extremity peripheral artery disease in veterans. **Journal of Vascular Surgery**. v. 68, n. 2, p.527-535, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29588132/>. Acesso em: 21 set. 2021.

WOLF, P.; D'AGOSTINO, R.B.; BELANGER, A.J.; KANNEL, W.B. "Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study". **Stroke**. v. 32, n. 22, p. 312-318, 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2003301/>. Acesso em: 23 set. 2021.

YANDRAPALLI, S.; NABORS, C.; GOYAL, A.; ARONOW, W.S.; FRISHMAN, W.H. Modifiable Risk Factors in Young Adults With First Myocardial Infarction. **Journal of American College Cardiology**. v. 73, n. 5, p. 573-584, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30732711/>. Acesso em 25 set. 2021.

ZHUO, Y.; WU, J.; QU, Y.; YU, H.; HUANG, X.; ZEE, B.; LEE, J.; YANG, Z. Clinical risk factors associated with recurrence of ischemic stroke within two years: A cohort study. **Medicine** (Baltimore), v. 99, n. 26, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7328985/>. Acesso em: 23 set. 2021.

## 7. APÊNDICES

### Referências de artigos utilizados para extração de dados e tratamento estatístico

#### Artigos com diagnóstico de infarto agudo do miocárdio

ABBOTT, D.; AHMED, H.N.; VLACHOS, H.A.; SELZER, F.; WILLIAMS, 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). **The American Journal of Cardiology**. v. 100, n. 2, p. 190-195, 2007. Doi: 10.1016 / j.amjcard.2007.02.083. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17631068/>. Acesso em: 20 mar. 2022.

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. **Journal American College Cardiology**. v. 46, n. 5, p. 815-820, 2005. Doi: 10.1016 / j.jacc.2005.05.066. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16139130/>. Acesso em: 12 out. 2022.

ASCIONE, R.; REEVES, B.C.; CHAMBERLAIN, M.H.; GHOSH, A.K.; LIM, K.H.; ANGELINI, G.D. Predictors of Stroke in the Modern Era of Coronary Artery Bypass Grafting: A Case Control Study. **The annals of Thoracic Surgery**. v. 74, n. 2, p. 474–480, 2002. Doi: 10.1016 / s0003-4975 (02) 03727-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173831/>. Acesso em: 03 jun. 2022.

BIANCHINI, B. H. **Associação entre o consumo de cafeína e a gravidade do infarto agudo do miocárdio**. 2018. Trabalho de conclusão de curso (curso Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade do Sul de Santa Catarina. Santa Catarina. 2018.

BUCERIUS, J.; GUMMERT, J.F.; BORGER, M.A.; WALTHER, T.; DOLL, N.; ONNASCH, J.F.; METZ, S.; FALK, V.; MOHR, F.W. Stroke After Cardiac Surgery: A Risk Factor Analysis of 16,184 Consecutive Adult Patients. **The annals of Thoracic Surgery** v. 75, n. 2, p. 472–478, 2003. Doi: 10.1016 / s0003-4975 (02) 04370-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12607656/>. Acesso em: 12 ago. 2021.

DALÉN, M.; NIELSEN, S.; IVERT, T.; HOLZMANN, M.J.; SARTIPY, U. Coronary Artery Bypass Grafting in Women 50 Years or Younger. **Journal American Heart Association**. v. 8, n. 18, p. 13211, 2019. Doi: 10.1161 / JAHA.119.013211. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522591/>. Acesso em: 13 abr. 2021.

ESCOSTEGUY, C. C.; PORTELA, M.C.; MEDRONHO, R.A.; VASCONCELLOS, M.T.L. Acute myocardial infarction: Clinical – Epidemiological profile and factors associated with Hospital Death in the municipality of Rio de Janeiro. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 80, n. 6, p. 593-599, 2003. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2003000600003> . Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/wg5RwT4wbQcdPTqrZsnkNmc/?lang=en>. Acesso em: 20 set. 2021.

FERREIRA, T. G. **Biossíntese de glicosaminoglicanos sulfatados: novas abordagens para o estudo das atividades e interações das enzimas de golgi**. 2011. Tese de doutorado (Programa de Pós-Graduação em Biologia molecular) - Universidade de São Paulo, São Paulo. 2011.

FILSOUFIL, 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. **The Annal Thoracic Surgery**. v. 85, n. 3, p. 862-870, 2007. Doi: 10.1016 / j.athoracsur.2007.10.060. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18291158/>. Acesso em: 03 jul. 2022.

GUARAGNA, J.C.V.C.; BOLSI, D.C.; JAEGER, C.P.; MELCHIOR, R.; PETRACCO, J.B.; FACCHI, L.M.; ALBUQUERQUE, L.C. Preditores de disfunção neurológica importante após cirurgia de revascularização do miocárdio isolada. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**. v. 21, n. 2, p. 173-179, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382006000200010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/76NWjWhPmLRWxLKzRfK4Nyy/?lang=pt>. Acesso em: 04 nov. 2022.

GERBER, B.L.; ROUSSEAU, M.F.; AHN, S.A.; LE 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. **Journal American College of Cardiology**. v. 59, n. 9, p. 825-835, 2012. Doi: 10.1016 / j.jacc.2011.09.073. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22361403/>. Acesso em: 12 ago. 2022.

JOHN, R.; 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. **The Annal of Thoracic Surgery**. v. 69, n. 1, p. 30-36, 2000. Doi: 10.1016 / s0003-4975 (99) 01309-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10654481/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

MAGEDANZ, E. H. **Escore de risco para acidente vascular cerebral em cirurgia cardíaca**. 2016. Tese de doutorado (Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul. 2016.

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. **Journal American Heart Association**. v. 2, n. 6, p. 426, 2013. Doi: 10.1161 / JAHA.113.000426. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24275629/>. Acesso em: 23 mar. 2022.

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. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**. v. 17, n. 5, p. 799-804, 2013. Doi: 10.1093 / icvts / ivt304. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805197/>. Acesso em: 19 out. 2022.

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**. v. 21, n. 2, p.359- 364, 1995. Doi: 10.1016 / s0741-5214 (95) 70276-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7853607/>. Acesso em: 02 jul. 2022.

YILDIZ, S. S.; SIGIRCI, S.; GURDAL, A.; KESKIN, K.; KILCI, H.; DOGAN, G.M.; HAMIT, T.; KILICKESMEZ, 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**. v. 53, n. 2, p.179–185, 2019. Doi: 10.14744 / SEMB.2019.00878. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199833/>. Acesso em: 11 nov. 2022.



## Artigos com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico

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. **Frontiers in Neurology**. v. 2, n. 11, p. 636, 2020. Doi: 10.3389 / fneur.2020.00636. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32793092/>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ARBOIX, A.; GARCÍA-EROLE, 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 Neurology**. v. 2, n. 10, p.47, 2010. Doi: 10.1186 / 1471-2377-10-47. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905355/>. Acesso em: 11 out. 2022.

ASCIONE, R.; REEVES, B.C.; CHAMBERLAIN, M.H.; GHOSH, A.K.; LIM, K.H.; ANGELINI, G.D. Predictors of Stroke in the Modern Era of Coronary Artery Bypass Grafting: A Case Control Study. **The annals of Thoracic Surgery**. v. 74, n. 2, p. 474–480, 2002. Doi: 10.1016 / s0003-4975 (02) 03727-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173831/>. Acesso em: 10 ago. 2022.

DIAMOND, J.; MADHAVAN, M.V.; SABIK, J.F. 3rd; SERRUVS, 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 Cardiovascular Intervention**. v. 11, n. 24, p. 2441-2450, 2018. Doi: 10.1016 / j.jcin.2018.09.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573053/>. Acesso em: 27 mar. 2022.

DUCCI, R. **Prognóstico de pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico de artéria cerebral média submetidos à terapia trombolítica endovenosa.** 2016. Tese doutorado (Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde) Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2016.

HASSAN, A. E.; CHAUDHRY, S.A.; GRIGORYVAN, 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**, v. 43, n. 11, p. 3012-3017, 2012. Doi: 10.1161 / STROKEAHA.112.658781. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22968467/>. Acesso em: 21 dez. 2022.

HYSING, J.; LINNSUND, J.M. Stroke -a study of clinical management and prognosis. **Tidsskrift den Norsket Laegeforening**. v. 2, n. 10, p. 1374-1378, 2007. Disponível em: <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2007--1374-8eng.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2022.

KHATIB, R.; JAWAADAH, A.M.; KHAMMASH, U.; BABIKER, A.; HUFFMAN, M.D.; PRABHAKARAN, S. Presentation, Management, and Outcomes of Acute Stroke in Palestine. **Journal of the American Heart Association**. v. 7, n. 22, p. 010778, 2018. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010778>. Acesso em: 22 out. 2022.

LIESIROVA, K.; ABELA, E.; PILGRIM, T.; BICKEL, L.; MEINEL, T.; MEISTERERNST, J.; RAJEEV, V.; SARIKAYA, H.; HELDNER, M.R.; 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**. v. 13, n. 12, p. 0209764, 2018. Doi: 10.1371 / journal.pone.0209764. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30596715/>. Acesso em: 10 mar. 2022.

NEDELTCHEV, K.; RENZ, N.; KARAMEŠHEV, 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 Medical Weekly**, v. 140, n. 18, p. 254-259, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104376/>. Acesso em: 03 dez. 2022.

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**, v. 48, n. 9, p. 2434-2440, 2017. Doi: 10.1161 / STROKEAHA.117.018263. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28818863/>. Acesso em: 13 set. 2022.

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. **Journal of the Neurology Neurosurgery Psychiatry**, v. 79, n. 12, p. 1339–1343, 2008. Doi: 10.1136 / jnnp.2008.146092. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18586863/>. Acesso em: 14 set. 2022.

### **Artigos com diagnóstico de doença arterial periférica**

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. **Journal of the American Heart Association**. v. 3, n. 2, p. 000697, 2014. Doi: 10.1161 / JAHA.113.000697. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721799/>. Acesso em: 02 mar. 2022.

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. **Diagnostic and Interventional Radiology**. v. 24, n. 3, p. 153-157, 2018. Doi: 10.5152 / dir.2018.17466. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5951204/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

BOTO, J.L.M. **Infarto agudo do miocárdio em pacientes com isquemia crítica submetidos à revascularização de membros inferiores e sua correlação com a avaliação cardiológica pré-operatória**. 2016. Trabalho de conclusão de curso, Faculdade de Saúde de Pernambuco, Pernambuco, 2016.

BUDTZ-LILLY, J.; PETERSEN, C.N.; PERDESEN, T.F.; ELDRUP, N. Male gender associated with increased long-term cardiovascular mortality after peripheral vascular surgery for atherosclerosis, despite optimal medical treatment. **European Journal of Vascular et Endovascular Surgery**. v. 66, n. 5, p. 767-773, 2015. Doi: 10.1016 / j.jvs.2017.03.422. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28647195/>. Acesso em: 16 abr. 2022.

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**. v. 30, n. 2, p. 192–201, 2009. Doi: 10.1093 / eurheartj / ehn534. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19136484/>. Acesso em: 20 fev. 2022.

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 Cardiovascular Disorders** v. 1, n. 22, p. 5-14, 2005. Doi: 10.1186 / 1471-2261-5-14. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15972099/>. Acesso em: 10 abr. 2022.

GOESSENS, B.M.B.; VAN DER GRAAF, Y.; OLIJHOEK, J.K.; VISSEREN, F.L. The course of vascular risk factors and the occurrence of vascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. **Journal of Vascular Surgery**. v. 45, n. 1, p. 47-54, 2007. Doi:10.1016 / j.jvs.2006.09.015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210381/>. Acesso em: 2 out. 2022.

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. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. v. 27, n. 10, p. 2113-2119, 2007. Doi: 10.1161 / ATVBAHA.107.147322. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17717291/>. Acesso em: 13 ago. 2022.

KALS, J.; LIEBERG, J.; KAMPUS, P.; ZAGURA, M.; EHA, J.; ZILMER, M. Prognostic impact of arterial stiffness in patients with symptomatic peripheral arterial disease. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**. v. 48 n. 3, p. 308-315, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107858841400272X#!>. Acesso em: 10 nov. 2022.

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. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**. v. 49, n. 2, p.199-204, 2015. Doi: 10.1016 / j.ejvs.2014.12.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25579877/>. Acesso em: 13 ago. 2022.

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. **Journal of the American Heart Association**. v. 4, n. 10, p. e001823, 2015. Doi: 10.1161 / JAHA.115.001823. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845133/>. Acesso em: 14 nov. 2022.

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. "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." **Journal of the American College of Cardiology**. v. 63 n. 25, p. 2889-934, 2014. Doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24239923/>. Acesso em: 15 set. 2022.

SZCZEKLIK, W.; KRZANOWSKI, M.; MAGA, P.; PARTYKA, L.; 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. **Clinical Research in Cardiology**. v. 107, n. 4, p. 319-328, 2018. Doi: 10.1007 / s00392-017-1185-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177795/>. Acesso em: 3 jun. 2022.

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. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery**. v. 29, n. 4, p. 403-411, 2005. Doi: 10.1016 / j.ejvs.2005.01.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15749042/>. Acesso em: 4 jul. 2022.

