



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**JERUZA MARA DE OLIVEIRA LIMA**

**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES PARA FORMAÇÃO DE PLACA  
ATEROMATOSA NA CROSSA DA AORTA E PARA TROMBOEMBOLISMO  
ARTERIAL**

**FORTALEZA**  
**2023**

JERUZA MARA DE OLIVEIRA LIMA

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES PARA FORMAÇÃO DE PLACA  
ATEROMATOSA NA CROSSA DA AORTA E PARA TROMBOEMBOLISMO  
ARTERIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares. Área de concentração: Epidemiologia e manifestações clínicas das doenças cardiovasculares.

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva

FORTALEZA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- L698f Lima, Jeruza Mara de Oliveira.  
Fatores de Risco para Formação de Placa Ateromatosa na Crossa da Aorta e para Tromboembolismo Arterial / Jeruza Mara de Oliveira Lima. – 2023.  
55 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, Fortaleza, 2023.  
Orientação: Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva.
1. Fatores de risco cardiovascular. 2. Ateroma. 3. Tromboembolismo. I. Título.

CDD 616.1

---

JERUZA MARA DE OLIVEIRA LIMA

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES PARA FORMAÇÃO DE PLACA  
ATEROMATOSA NA CROSSA DA AORTA E PARA TROMBOEMBOLISMO  
ARTERIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Cardiovasculares. Área de concentração: Epidemiologia e manifestações clínicas das doenças cardiovasculares.

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Ana Gardênia Liberato Ponte Farias  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Rochelle Pinheiro Ribeiro  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

*A Deus, pela vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha mãe Francisca Rosa de Oliveira Lima, por seu amor incondicional e ao meu irmão Wairon de Oliveira Lima, pelo seu incentivo, compreensão e companheirismo.

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Ricardo Pereira Silva, por sua contribuição, ensinamentos e dedicação na orientação da Dissertação, servindo como fonte inspiradora contínua para minha jornada.

Aos Médicos Cardiologistas do Serviço da Unidade Cardiovascular, do Ambulatório e da Sala de Ecocardiografia do Hospital Universitário Walter Cantídio, pelo tempo concedido e por todo o suporte e ensinamentos concebidos durante a criação deste trabalho.

Às Professoras Dra. Ana Gardênia Liberato Ponte Farias e Dra. Rochelle Pinheiro Ribeiro, por utilizarem seu tempo ao aceitarem fazer parte da minha Banca Examinadora.

Às Enfermeiras do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Ana Carolina Lobo dos Santos e Lídia Stella Teixeira de Meneses, pelo incentivo e apoio nessa jornada e Denize Cardoso M. Vale, do Serviço de Pesquisa Clínica da Cardiologia pela sua amizade e lealdade nos momentos mais importantes da minha vida.

À Assistente Administrativa do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário Walter Cantídio, Lígia de Sousa Silva, pela sua lealdade e ajuda incansável, sempre que solicitada.

À Secretária do Serviço de Cardiologia Francisca Shirley Ximenes, pelo seu carinho, amor e parceria de anos.

Aos Professores e todos os demais integrantes do Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares, que direta e indiretamente contribuíram com sua paciência e seus ensinamentos.

“Aquele que transmite conhecimento  
nunca morre”.

**(Filipe Martins Alves Pereira).**

## RESUMO

**Introdução:** No Brasil, doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade. A gênese destas enfermidades está na formação de placas ateroscleróticas. A associação entre inflamação (aterosclerose) e as DCV está muito bem estabelecida. **Objetivo:** Verificar a associação dos fatores de risco cardiovasculares com a presença de placas ateromatosas na crossa da aorta, identificadas pelo ecocardiograma transtorácico, e a ocorrência de tromboembolismo arterial. **Métodos:** Estudo transversal, observacional, realizado no HUWC/UFC, com 134 pacientes que realizaram ecocardiograma transtorácico bidimensional no corte supraesternal, com laudos que descreviam a presença de placa aterosclerótica na crossa da aorta. O instrumento de pesquisa constituiu de dados sociodemográficos, fatores de risco CV, história de manipulação vascular e fenômenos tromboembólicos arteriais. Utilizados o software *Microsoft Excel 2016* e o software estatístico *IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 24. Aplicado o Teste Estatístico de Fisher e o Teste de Kruskal-Wallis. **Resultados:** dos 134 pacientes inclusos com fatores de riscos cardiovasculares, a HAS apresentou-se em maior frequência 121(90,3%), seguido do fator de risco idade 101(75,4%) e dislipidemia 91(67,9%). Em relação aos tipos de placas, o ateroma > 4mm, foi mais frequente 101(75,4%), seguido de placa com componentes móveis 8(6%) e placas com debris 5(3,7%). Quando comparada a tipificação das placas ateroscleróticas com os fatores de risco cardiovasculares, curiosamente, não houve associação entre as variáveis, p-valor acima de 0,05. Porém, quando comparado o tromboembolismo arterial ocorrido em 16 pacientes, com os fatores de risco CV, em todos os pacientes que apresentaram dislipidemia 16(17,6%), verificou-se uma forte associação entre a dislipidemia e a ocorrência de tromboembolismo arterial com P- valor 0,002. Da mesma forma verificou-se a associação entre o tromboembolismo arterial e placas com debris. Dos cinco pacientes que apresentavam placas com debris, 3(60%) apresentaram tromboembolismo arterial. P-valor 0,012. **Conclusões:** 1) Não houve associação entre os fatores de risco cardiovasculares e a presença de placas ateroscleróticas na crossa da aorta; 2) Não houve associação entre a manipulação vascular e a ocorrência de tromboembolismo arterial; 3) Evidenciou-se uma forte associação entre a dislipidemia e a ocorrência de tromboembolismo arterial; 4) Evidenciou-se uma associação entre placas com debris e a ocorrência de tromboembolismo arterial.

**Palavras-chave:** Fatores de risco cardiovascular. Ateroma. Tromboembolismo.



## ABSTRACT

**Introduction:** In Brazil, cardiovascular diseases are the main causes of morbidity and mortality. The genesis of these diseases lies in the formation of atherosclerotic plaques. The association between inflammation (atherosclerosis) and CVD is very well established. **Objective:** To verify the association of cardiovascular risk factors with the presence of atheromatous plaques in the aortic cross, identified by transthoracic echocardiogram, and the occurrence of arterial thromboembolism. **Methods:** Cross-sectional, observational study, conducted at the HUWC/CFU, with 134 patients who underwent two-dimensional transthoracic echocardiography in the suprasternal section, with reports describing the presence of atherosclerotic plaque in the aortic cross. The research instrument consisted of sociodemographic data, CV risk factors, history of vascular manipulation and arterial thromboembolic phenomena. Microsoft Excel 2016 software and Statistical Package for the Social Sciences (IBM-SPSS) software were used. Fisher's Statistical Test and the Kruskal-Wallis Test were applied. **Results:** of the 134 patients included with cardiovascular risk factors, SAH was more frequent 121(90.3%), followed by the risk factor age 101 (75.4%) and dyslipidemia 91(67.9%). Regarding plaque types, atheroma > 4mm was more frequent 101(75.4%), followed by plaque with movable components 8(6%) and plaques with debris 5(3.7%). When comparing the typification of atherosclerotic plaques with cardiovascular risk factors, curiously, there was no association between the variables, p-value above 0.05. However, when comparing arterial thromboembolism in 16 patients with CV risk factors in all patients with dyslipidemia 16 (17.6%), there was a strong association between dyslipidemia and the occurrence of arterial thromboembolism with P- value 0.002. Similarly, there was an association between arterial thromboembolism and plaques with debris. Of the five patients with plaques with debris, 3 (60%) had arterial thromboembolism. P-value 0.012. **Conclusions:** 1) There was no association between cardiovascular risk factors and the presence of atherosclerotic plaques in the aortic cross; 2) There was no association between vascular manipulation and the occurrence of arterial thromboembolism; 3) There was a strong association between dyslipidemia and the occurrence of arterial thromboembolism; 4) There was an association between plaques with debris and the occurrence of arterial thromboembolism.

**Keywords:** Cardiovascular risk factors. Atheroma. Thromboembolism.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Ranking das causas de morte cardiovascular no Brasil, 1990 e 2019, de acordo com as taxas de mortalidade padronizadas por idade por 100 mil habitantes, ambos os sexos, 1990 e 2019 e variação percentual das taxas .....	15
Figura 2	Placa de aterosclerose .....	25
Figura 3	Ateroma simples .....	27
Figura 4	Ateroma protuso > 4mm com ulceração .....	27
Figura 5	Ateroma protuso > 4mm com ulceração e componente móvel .....	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Sexo dos participantes .....	37
Tabela 2	– Resumo da idade, altura e peso dos participantes .....	37
Tabela 3	– Fatores de riscos cardiovasculares dos participantes e manipulação vascular .....	38
Tabela 4	– Desfechos clínicos dos participantes (n=134) .....	38
Tabela 5	– Comparação da tipificação da placa em relação aos fatores de risco cardiovasculares e manipulação vascular .....	39
Tabela 6	– Comparação da presença de Debris em relação aos fatores de riscos cardiovasculares e manipulação vascular .....	40
Tabela 7	– Comparação de placas com componentes móveis em relação aos fatores de riscos cardiovasculares e manipulação vascular .....	41
Tabela 8	– Comparação do ateroma protuso em relação aos fatores de riscos cardiovasculares e manipulação vascular .....	41
Tabela 9	– Comparação ao tromboembolismo arterial em relação aos fatores de riscos cardiovasculares e manipulação vascular ...	42
Tabela 10	– Comparação ao tromboembolismo arterial em relação às placas ateroscleróticas .....	43
Tabela 11	– Comparação do IMC dos participantes em relação às placas ateroscleróticas e tromboembolismo arterial .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIT	Ataque isquêmico transitório
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> (Análise de variância)
apo	Apolipoproteínas
ApoB	Apolipoproteínas B
ASE	Sociedade Americana de Ecocardiografia
ATC	Angiografia por tomografia computadorizada
AVC	Acidente vascular cerebral
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
DAC	Doença arterial coronariana
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
DCV	Doenças cardiovasculares
DIC	Doença isquêmica cardíaca
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (teste sorológico imunoenzimático)
ESC	Sociedade Europeia de Cardiologia
FAPS	<i>French Aortic Plaque in Stroke</i>
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HF	Hipercolesterolemia familiar
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
IBM-SPSS	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDL	Lipoproteínas de densidade intermediária
IECA	Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
Lp(a)	Lipoproteína (a)
MHz	Megahertz
mg/dL	Miligramas por decilitro de sangue
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/L	Milimole por litro

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1
PAS	Pressão arterial sistólica
PGA	Produtos de glicação avançada
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
SIM	Sistema de informações sobre mortalidade
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TG	Triglicérides
UFC	Universidade Federal do Ceará
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	14
1.1	Epidemiologia .....	14
1.2	Fatores de riscos clássicos para doenças cardiovasculares .....	16
1.2.1	<i>Hipertensão Arterial Sistêmica</i> .....	16
1.2.2	<i>Tabagismo</i> .....	16
1.2.3	<i>Diabetes Mellitus</i> .....	17
1.2.4	<i>Obesidade e sobrepeso</i> .....	18
1.2.5	<i>Dislipidemia</i> .....	20
1.3	Fisiopatologia da aterosclerose .....	22
1.4	Ateroma na crossa da aorta .....	25
1.5	Tromboembolismo arterial.....	28
2	JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA .....	31
3	OBJETIVOS .....	32
4	MÉTODOS .....	33
4.1	Tipo de estudo .....	33
4.2	Local de realização do estudo .....	33
4.3	Tamanho da amostra .....	33
4.4	Cálculo da amostra.....	33
4.5	Crítérios de inclusão .....	34
4.6	Crítérios de exclusão .....	34
4.7	Análise das placas pelo ecocardiograma transtorácico .....	34
4.8	Instrumento de coleta de dados .....	35
4.9	Aspectos éticos .....	35
4.10	Análise dos dados aplicados no estudo .....	35
4.10.1	<i>Teste de associação</i> .....	36
4.10.2	<i>Comparação entre k grupos</i> .....	36
5	RESULTADOS .....	37
5.1	Estatística descritiva dos resultados .....	37
5.2	Teste de associação .....	39
5.3	Teste de média (ou mediana) .....	43
6	DISCUSSÃO .....	44

<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>48</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>49</b>
	<b>ANEXO A – Instrumento de coleta de dados .....</b>	<b>55</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Epidemiologia

Entende-se que doenças cardiovasculares são um grupo de doenças cardíacas e dos vasos sanguíneos (OPAS, 2020) onde estão inclusas as doenças coronarianas, doenças cerebrovasculares, doenças arteriais periféricas, doenças cardíacas reumáticas, cardiopatias congênitas, trombooses venosas profundas e embolias pulmonares.

De acordo com a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS), a cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral (AVC) lideraram o *ranking* das dez principais causas de morte no mundo nos últimos 15 anos. No Brasil, doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade (OPAS, 2018).

Segundo o estudo *Global Burden of Disease* (GBD) 2019 e a base de dados do SUS, das doenças cardiovasculares (DCV), a doença arterial coronariana (DAC) foi a principal causa de morte no país, seguida pelo AVC de 1990 a 2019. Ainda de acordo com o Estudo GBD 2019, a prevalência de DCV foi 6,1% da população em 2019, tendo aumentado desde 1990 devido ao crescimento e envelhecimento populacional. No entanto, a taxa de prevalência de DCV por idade no Brasil diminuiu no mesmo período. Em 2019, 12.946.932 indivíduos apresentaram DCV prevalente no Brasil. Porém, a taxa de prevalência diminuiu entre os idosos e subiu entre homens e mulheres de 15-49 anos (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

De acordo com dados do Grupo GBD Brasil, as taxas de prevalência padronizadas por idade de Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) por 100 mil foram 1.327,6 em 1990 e 870,1 em 2019, representando uma variação percentual de -34,5. Para os adultos, a maior variação percentual foi observada no grupo etário de 50 - 69 anos, -39,5 (-42,6 a -0,4).

Quanto à mortalidade, o banco de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) registrou em 2019, que as DCV corresponderam a 27,0% do total de mortes. A Doença Isquêmica Cardíaca (DIC) foi responsável por 32,3% do total de mortes por DCV no Brasil e o AVC, por 27,8% (OLIVEIRA *et al.*, 2022). A cardiopatia isquêmica e o acidente vascular cerebral lideraram o *ranking* das



principais causas de morte das DCV no Brasil no período de 1990 e 2019 (GBD, 2019), conforme demonstrado na figura 1.

**Figura 1** - *Ranking* das causas de morte cardiovascular no Brasil, 1990 e 2019, de acordo com as taxas de mortalidade padronizadas por idade por 100 mil habitantes, ambos os sexos, 1990 e 2019, e variação percentual das taxas.

Rank	1990 Taxa		Rank	2019 Taxa		Variação percentual
	Causa de morte	Taxa		Causa de morte	Taxa	
1	B.2.2-Doença isquêmica do coração	157,9(146,9;164)	1	B.2.2-Doença isquêmica do coração	74,9(67,9;79,1)	-52,6(-54,9;-50,3)
2	B.2.3-Doença cerebrovascular	137,8(127,8;144)	2	B.2.3-Doença cerebrovascular	58,1(52,6;61,8)	-57,8(-60,4;-55,5)
3	B.2.4-Cardiopatía hipertensiva	22,1(18;23,7)	3	B.2.4-Cardiopatía hipertensiva	13,4(11,5;18,3)	-39,5(-45,4;-8,3)
4	B.2.6-Cardiomiopatia e miocardite	15,9(12,4;17,1)	4	B.2.6-Cardiomiopatia e miocardite	9,4(8,3;11,1)	-40,8(-46,4;-25,4)
5	B.2.12-Outras doenças cardiovasculares e circulatórias	6,1(5,7;6,4)	5	B.2.8-Fibrilação e flutter atrial	5(4;6)	5,4(-10,6;13,1)
6	B.2.8-Fibrilação e flutter atrial	4,8(4;6)	6	B.2.12-Outras doenças cardiovasculares e circulatórias	4,6(4,1;4,9)	-24,4(-31,4;-18,8)
7	B.2.9-Aneurisma aórtico	3,5(3,3;3,6)	7	B.2.9-Aneurisma aórtico	4,6(4,2;4,9)	32,4(23;41,5)
8	B.2.1-Cardiopatía reumática	2,8(2,7;3)	8	B.2.5-Doença valvar não reumática	2,1(1,9;2,3)	-16,2(-22,5;-10,3)
9	B.2.5-Doença valvar não reumática	2,5(2,4;2,7)	9	B.2.10-Doença arterial periférica	1,3(0,6;2,3)	13,9(-18,4;50,1)
10	B.2.10-Doença arterial periférica	1,1(0,5;2)	10	B.2.1-Cardiopatía reumática	1,2(1,1;1,2)	-59,4(-63,1;-55,4)
11	B.2.11-Endocardite	0,8(0,7;1,4)	11	B.2.11-Endocardite	1,1(0,7;1,2)	27,7(-29,7;61,2)

Fonte: Arq Bras Cardiol., v.113, n.4, p.787-891, 2019. Dados derivados do estudo Global Burden of Disease 2019, Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington.

Este problema gera um impacto financeiro significativo para o Ministério da Saúde, seja com os gastos de internações ou na aplicação de recursos de reabilitação. Temos ainda um custo indireto decorrente da improdutividade, aposentadoria precoce ou morte prematura, que o Tabnet-Datasus não consegue mensurar (DATASUS, 2019).

Os fatores de risco para doenças cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes *Mellitus* (DM), dislipidemia e tabagismo, tornaram-se assunto recorrente na sociedade científica e alvo de pesquisas. O estudo de Framingham teve por objetivo o conhecimento destes fatores de risco e da fisiopatologia associada às doenças cardiovasculares, o que possibilitou estratificar o risco cardiovascular como probabilidade de ocorrer um evento coronário nos próximos 10 anos. Desde então, o escore de Framingham tem se mostrado um método prático na avaliação do risco cardiovascular em diferentes populações (PREIS *et al.*, 2013).

As doenças do aparelho circulatório são um grande desafio para a saúde pública e a gênese destes transtornos está na formação de placas ateroscleróticas bloqueando parcial ou completamente o fluxo sanguíneo. Atualmente, a associação

entre inflamação (aterosclerose) e as doenças cardiovasculares (DCV) está muito bem estabelecida (FALUDI *et al.*, 2017).

## **1.2 Fatores de riscos clássicos para doenças cardiovasculares**

### **1.2.1 Hipertensão Arterial Sistêmica**

A 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão, considera hipertensão arterial sistêmica, valores de pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg e pressão arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg.

A associação de HAS e DM dobra o risco de DCV. A elevação das taxas de sobrepeso e obesidade, bem como o aumento da população de idosos em nosso meio estão relacionados com a elevação da taxa de prevalência da HAS (MALACHIAS *et al.*, 2016).

Alguns autores já sugeriam a própria HAS como causa de alterações pró-inflamatórias através de vários mediadores, inclusive moléculas de adesão leucocitárias, citocinas, fatores específicos de crescimento, além de endotelina-1 e angiotensina II (MELO *et al.*, 2007).

No estudo ELISA Brasil, Oliveira *et al.* (2021) observaram prevalência de hipertensão de 40,1% nos homens e de 32,2% nas mulheres, com aumento progressivo com a idade, chegando a 63,7% dos indivíduos de 65-74 anos. Entretanto, a taxa de mortalidade atribuída à HAS em 2019 foi 104,8 por 100 mil habitantes; houve uma redução de 46,9% durante o período estudado. Isto pode representar um maior controle terapêutico da hipertensão, bem como melhora nas condições socioeconômicas nesse período.

### **1.2.2 Tabagismo**

Da mesma importância, o tabagismo aumenta o risco para uma ampla gama de doenças, muitas das quais são fatais. Deixar de fumar, em qualquer idade, é benéfico, em comparação com a continuação do fumo. Para algumas doenças, o risco pode ser revertido, enquanto para outros o risco é aproximadamente congelado no ponto em que o tabagismo parou. A principal causa-morte por tabagismo é a doença cardiovascular seguida de AVC (ASH, 2016).

A exposição aguda e crônica ao tabagismo está associada à inflamação, quantificada tanto pelo GlycA quanto pela proteína C-reativa de alta sensibilidade. Esses biomarcadores podem ter utilidade para o estudo e a regulamentação de novos e tradicionais produtos (KIANOUSH *et al.*, 2017).

O tabaco é um fator de risco independente para DCV e multiplica o risco quando associado a outros fatores de risco, como hipertensão, dislipidemia e Diabetes *Mellitus* (BAPTISTA *et al.*, 2018). Há um aumento significativo no risco para DCV mesmo em níveis baixos de exposição ao tabaco, incluindo tabagismo passivo e uso de charuto. Além disso, o risco cresce, mas em menor grau, com o aumento no número de cigarros consumidos por dia.

Não fumantes expostos ao tabagismo passivo apresentam aumento de 25 a 30% no risco de desenvolver DCV. Exposição ao tabagismo passivo eleva o risco de AVC em 20 a 30% e está associado a aumento de mortalidade após o evento (CDCP, 2010).

Dados da Pesquisa Nacional de Saúde-2019 (PNS) indicam que 12,8% dos adultos usam algum derivado do tabaco, sendo o uso maior entre os homens (16,2%) do que entre as mulheres (9,9%). As mortes por AVC passaram de 28.468 em 1990 para 17.577 em 2019, provavelmente devido a um melhor trabalho de educação em saúde sobre os riscos do tabagismo.

### **1.2.3 Diabetes Mellitus**

No diabetes, uma origem bastante importante na patogênese da aterosclerose é aquela em que os produtos de glicação avançada (PGA) são formados a partir de reação não enzimática de proteínas e lipídeos. Os PGA modificam proteínas da matriz extracelular, causando perda de elasticidade da parede vascular, modificam proteínas intra e extracelulares, afetando a interação entre o endotélio e os macrófagos, promovem inflamação na parede do vaso, aumentam a expressão do fator tissular da coagulação, das espécies reativas do oxigênio e das citocinas inflamatórias, porém diminuem a trombosmodulina e o Óxido Nítrico. A hiperglicemia também ativa a via da proteína cinase C, que contribui para a produção excessiva de ânions superóxidos, a redução do ON e de metaloproteinases, o aumento de citocinas inflamatórias, de substâncias pró-

coagulantes e para a disfunção endotelial (CONSENTINO *et al.*, 2009; KIM *et al.*, 2006; GOLDIN *et al.*, 2006; RASK-MADSEN; KING, 2005 *apud* AZEVEDO, 2015).

O paciente diabético apresenta um estado protrombótico, que reflete mudanças na trombose e fibrinólise. Em linhas gerais, ocorre aumento do fibrinogênio, na ativação do fator VII, aumento do PAI-1 no plasma e na placa, diminuição da uroquinase e aumento da agregação plaquetária. Nesses pacientes, existe uma anormalidade estrutural dos coágulos, que são mais resistentes à degradação e aos elevados níveis séricos de PAI-1 (CONSENTINO *et al.* 2009; DE FEYTER, 1995 *apud* AZEVEDO, 2015).

Conforme os relatos dos autores acima descritos, a exposição prolongada a hiperglicemia, a hiperinsulinemia e à presença de resistência insulínica têm grande valor na formação de todas as etapas do processo aterosclerótico.

Segundo dados publicados pela Federação Internacional de Diabetes em 2019, o Brasil era o quinto país no mundo em quantidade de adultos com diabetes, totalizando 16,8 milhões de pessoas com essa condição, das quais 46% desconheciam ter a doença. A prevalência de pré-diabetes foi de 9,5% (15,1 milhões de pessoas). Quando nos referimos à mortalidade, os dados do Estudo GBD 2019 (OLIVEIRA *et.al.*, 2021) mostram que, embora as taxas de mortalidade padronizada por idade por diabetes tenham diminuído substancialmente nos últimos anos no Brasil, o número total de mortes pela doença aumentou. Houve 87.644 e 174.198 mortes por diabetes no país em 1990 e 2019, respectivamente. A taxa de mortalidade padronizada por idade por 100 mil habitantes foi 116,8 em 1990 e 77,0 em 2019, diminuindo em 34% no período.

#### **1.2.4 Obesidade e sobrepeso**

Segundo definição da OMS, obesidade é um acúmulo anormal ou excessivo de gordura (WHO, 2000). Trata-se de condição multifatorial, ligada não apenas ao desequilíbrio entre consumo e gasto calórico e, portanto, a uma dieta rica em alimentos com alto teor de açúcar e gordura, mas também a fatores genéticos, metabólicos, ambientais, econômicos, socioculturais, dentre outros, que levam, em última análise, ao acúmulo de gordura corporal. A obesidade é considerada um importante fator de risco para afecções como Diabetes *Mellitus*, hipertensão e DCV, e está relacionada com a elevação dos níveis de apolipoproteínas B (ApoB),

conseqüentemente com disfunção endotelial (ADES; SAVAGE, 2017).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, pelo menos 17% da população é obesa devido ao sedentarismo e ao alto consumo de produtos industrializados. O índice de massa corporal (IMC) é considerado a técnica mais usada para diagnosticar obesidade. Estudos epidemiológicos demonstraram uma clara relação entre IMC elevado e risco de mortalidade cardiovascular (PAOLINO *et al.*, 2010).

A OMS preconiza os valores de IMC com obesidade e sobrepeso: IMC 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso); IMC 30 a 34,9 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau I); IMC 35 a 39,9 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau II); IMC acima de 40, 9 kg/m<sup>2</sup> (obesidade grau III). No entanto, quando temos uma população de idosos, Lipschitz sugere que utilizemos os seguintes pontos de corte: IMC < 22 kg/m<sup>2</sup> (baixo peso), IMC entre 22 e 27 kg/m<sup>2</sup> (eutrofia) e IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso), que leva em consideração as modificações na composição corporal que ocorrem com o envelhecimento (LIPSCHITZ, 1994).

É importante lembrar que a obesidade é um fator de risco modificável para doenças cardiovasculares e se inicia na infância. Portanto, prevenir ainda na infância com adesão à prática regular de atividade física, cuidados com a saúde mental e emocional e o consumo de uma alimentação saudável, são atos de prevenção de doenças cardiovasculares não transmissíveis.

Segundo Izar *et al.* (2021), trabalhos publicados nos anos 1950 mostravam que o aumento do consumo de gorduras se associava significativamente à maior prevalência da aterosclerose.

As diretrizes internacionais preconizam retiradas de alimentos à base de ácidos graxos trans, redução do consumo de ácidos graxos saturados e inclusão em quantidades adequadas de alimentos fontes de ácidos graxos insaturados. Estudos epidemiológicos mostram que tanto o excesso do consumo de ácidos graxos saturados, como a insuficiência da ingestão de graxos poli-insaturados, associa-se ao aumento de risco cardiovascular (IZAR *et al.*, 2021).

No Brasil, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o percentual de adultos (≥18 anos de idade) com excesso de peso e obesidade nos anos de 1990 a 2019 foi de 57,5% e 21,8% para os homens, e de 62,6% e 29,5% para as mulheres, respectivamente. Nota-se maior prevalência de excesso de peso e obesidade no sexo feminino. Quanto à mortalidade de 1990 a 2019, houve uma variação negativa nas taxas de mortalidade por DCV atribuível ao índice de massa corporal elevado para as mulheres, -33,9 maior do que para os

homens, -22,8 (OLIVEIRA *et al.*, 2021).

### **1.2.5 Dislipidemia**

Define-se dislipidemia como níveis séricos anormais de lipídios, incluindo colesterol, suas frações e/ou TG. A dislipidemia é um conhecido fator de risco para as DCV nas quais seu papel causal já está inequivocamente estabelecido (BORÉN *et al.*, 2020).

Os lípidos biologicamente mais relevantes são os fosfolípidos, o colesterol, os triglicérides (TG) e os ácidos graxos. Os fosfolípidos formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é um precursor dos hormônios esteroides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Os TG são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e estão associados ao armazenamento energético no organismo, sendo depositados nos tecidos adiposo e muscular. Os ácidos graxos podem ser classificados como saturados (sem duplas ligações entre seus átomos de carbono), mono ou poli-insaturados (FALUDI *et al.*, 2017).

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte e solubilização dos lípidos. Elas são compostas por lípidos e proteínas denominadas apolipoproteínas (apo). As apos B100 e B48 são responsáveis pela formação intracelular das partículas lipoproteicas e as apos B100 e E atuam como ligantes a receptores de membrana. As apos CII, CIII e AI são cofatores enzimáticos. As lipoproteínas são classificadas em 4 classes, constituindo dois grupos: o primeiro grupo de origem intestinal, maiores e menos densas e ricas em TG, e as de origem hepáticas, de muito baixa intensidade (VLDL). No segundo grupo, ricas em colesterol, as LDL e as de alta densidade (HDL). Há ainda as lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e a lipoproteína (a) – Lp(a), que resulta da ligação covalente de uma partícula de LDL à Apo(a). Há estudos que associam a Lp(a) à progressão da placa aterosclerótica.

Apesar das várias definições de dislipidemias estamos usando o termo dislipidemias para os seguintes valores em adultos: CT  $\geq 190$  mg/dl, LDLc  $\geq 130$  mg/dl, HDLc  $< 40$  mg/dl, e TG  $\geq 150$  mg/dl (FALUDI *et al.*, 2017).

Formas genéticas de dislipidemias: 1) Dislipidemias poligênicas causadas por variantes genéticas denominadas polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP,

sigla do inglês *single nucleotide polymorphism*). Estas variantes são segregadas em cromossomos independentes, sem padrões de transmissão mendeliana clássicas (CREIDER; HEGELE, 2015). 2) Dislipidemias monogênicas apresentam alterações graves no perfil lipídico na infância e adolescência, histórico familiar de dislipidemia e/ou aterosclerose precoce, presença de sinais e sintomas de alterações lipídicas extremas.

Hipercolesterolemia familiar é uma doença hereditária autossômica dominante, que apresenta altas concentrações de LDL-c e risco de DAC precoce. Apresenta duas formas:

- 1) Hipercolesterolemia familiar heterozigótica, o LDL-c é acima de 190 mg/dL para adultos e acima de 160 mg/dL para adolescentes e crianças. Os portadores são assintomáticos e a aterosclerose é subclínica. O diagnóstico é baseado nos valores de LDL-c e no histórico familiar de DAC precoce (< 55 anos para homens e < 65 anos para mulheres) (GIDDING *et al.*, 2015).
- 2) Hipercolesterolemia familiar (HF) homozigótica é muito rara e a prevalência varia de 1 em 160 mil a 1 em 300 mil (KASTELEN *et al.*, 2015). A HF homozigótica é caracterizada por um aumento de pelo menos quatro vezes nas concentrações plasmáticas de LDL-c detectáveis no nascimento. A maioria das características clínicas na HF homozigótica aparece na primeira a segunda década de vida. O diagnóstico clínico da HF homozigótica é tipicamente baseado na presença de xantomas cutâneos antes dos 10 anos de idade e um LDL-c não tratado acima de 500 mg/dL (13 mmol/L). Os xantomas interdigitais, particularmente entre o polegar e o indicador, são patognomônicos (GIDDING *et al.*, 2015).

Há estudos que revelam a evidente diminuição no número de eventos coronarianos utilizando a terapêutica redutora de colesterol plasmático (WATERS, 1994). Acredita-se que isso ocorre devido a reversão da disfunção endotelial ou estabilidade da placa (JORGE, 1997). De outra forma, essa regressão e estabilização pressupõem a diminuição do conteúdo de células espumosas e controle dos fatores vasoespáticos. É provável que esta redução do núcleo das

células espumosas se faça pela retirada de colesterol da camada íntima através do processo de transcitose invertida por meio da célula endotelial, e da HDL que contribui para proteção do leito vascular com a remoção de lípidos oxidados da LDL, inibição da fixação de molécula de adesão e monócitos ao endotélio, bem como a liberação de óxido nítrico (FALUDI *et al.* 2017).

Estudos de fase II e III demonstraram que fármacos anti-PCSK-9 são mais potentes do que as estatinas em relação à redução de LDL colesterol. Além disso, foi observado que esse grupo de fármacos reduziu o risco de eventos cardiovasculares em grupos de pacientes de alto risco para doença coronariana. (SABATINE *et al.*, 2017; RIDKER *et al.*, 2017).

Há trabalhos que mostram que há reversão da disfunção endotelial na hipercolesterolemia após elevação da concentração de HDL plasmática (BADIMON; BADIMON; FUSTER, 1990). Entende-se que a redução da LDL plasmática induziria à reversão da disfunção endotelial e posteriormente, à mobilização do núcleo de células espumosas, favorecendo a estabilidade da placa (BADIMON; BADIMON; FUSTER, 1990).

Referente à epidemiologia, citaremos aqui o estudo ELSA (Oliveira *et al.* 2021), que relatou as seguintes porcentagens em mulheres e homens, respectivamente: hipertrigliceridemia, 23,2 e 40,7%; níveis baixos de HDLc, 20,7 e 14,7%; e níveis altos de LDLc, 57,6 e 58,8%. Em relação à mortalidade, o Estudo GBD 2019 (Oliveira *et al.* 2021) registrou os seguintes dados entre 1990 e 2019: a mortalidade cardiovascular atribuída a altos níveis de LDLc no Brasil aumentou em números absolutos de 68.327 para 99.375, mas a taxa padronizada por idade diminuiu em 51,3%, passando de 88,6% para 43,1%.

### **1.3 Fisiopatologia da aterosclerose**

A Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017) relata que a formação da placa aterosclerótica se inicia com a agressão ao endotélio vascular por diversos fatores de risco, como dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial ou tabagismo dentre outros. E, como consequência desta agressão, ocorre a disfunção endotelial, aumentando a permeabilidade da camada íntima às lipoproteínas plasmáticas, favorecendo a retenção destas no espaço subendotelial



(FALUDI *et al.*, 2017). Ocorre então que as partículas de LDL sofrem oxidação, o que as tornam imunogênicas.

Faludi *et al.* (2017) reiteram que o depósito de lipoproteínas na parede arterial, processo-chave no início da aterogênese, ocorre de maneira proporcional à concentração destas lipoproteínas no plasma.

A disfunção endotelial apresenta graus variáveis de intensidade de comprometimento e mostra-se reversível, quando se reduz a hipercolesterolemia (JORGE, 1997; FLAVAHAN, 1992).

Além da permeabilidade das lipoproteínas, contribuindo para disfunção endotelial, aparecem as moléculas de adesão leucocitária estimuladas pela presença de LDL oxidada. Estas moléculas atraem os monócitos e linfócitos para a intimidade da parede arterial que migram para o espaço subendotelial, diferenciando-se em macrófagos, que captam as LDL oxidadas.

Os macrófagos repletos de lípidos são chamados de células espumosas as quais compõem as estrias gordurosas, lesões iniciais da aterosclerose. Os macrófagos são, em grande parte, responsáveis pela progressão da placa aterosclerótica por meio da secreção de citocinas, que amplificam a inflamação, e de enzimas proteolíticas, capazes de degradar colágeno e outros componentes teciduais locais (ALTMAN *et al.*, 2004).

As células T também podem produzir citocinas sendo responsáveis pela modulação do processo inflamatório local (HANSSON, 2005).

A oxidação de lipoproteínas de baixa densidade e a alteração fenotípica do endotélio vascular promovem vasoconstrição e reduzem propriedades antitrombóticas.

O comprometimento da resposta imune de linfócitos, diminuindo a produção de anticorpos anti-LDL oxidada, foi associado à aterosclerose e complicações. Os cristais de colesterol, microfilamentos liberados por neutrófilos, isquemia e alterações na pressão de arrasto hemodinâmico têm sido implicados na ativação de complexo inflamatório, que se associa à ruptura da placa aterosclerótica ou erosão endotelial (RIDKER, 2016). Conseqüentemente, ocorre circulação do Fator VIIa circulante, induzindo a geração de trombina, ativação plaquetária e formação de trombo, originando o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral etc. (COUGHLIN, 2000; MACKMAN, 2008).

Em decorrência do processo inflamatório, há migração e proliferação das células musculares lisas da camada média para camada íntima arterial, produzindo ainda citocinas, fatores de crescimento originando a matriz extracelular que formará a capa fibrosa da placa aterosclerótica. A placa aterosclerótica é formada por elementos celulares, componentes da matriz extracelular e núcleo lipídico e necrótico que é originário principalmente por debris de células mortas.

As placas podem ser caracterizadas como estáveis quando há um predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias, e núcleo lipídico e necrótico de proporções menores. As instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico e necrótico proeminente, e capa fibrótica tênue (LIBBY; THEROUX, 2005). A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando à formação de um trombo sobrejacente. O processo de aterotrombose ocorre quando há ruptura da capa fibrótica com exposição de material lipídico que é trombogênico.

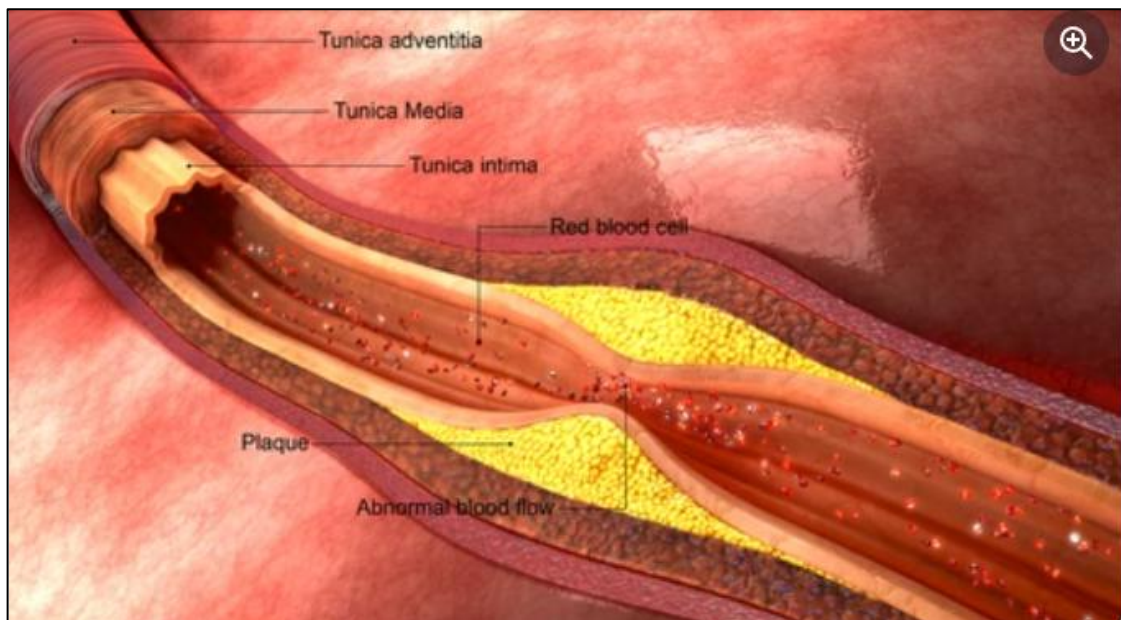
A inflamação desempenha um papel fundamental na patogênese do dano vascular aterosclerótico e na relação causal entre a inflamação crônica e uma doença cardiovascular aterosclerótica. Atualmente, aceita-se que o dano endotelial aterosclerótico é o resultado de uma interação complexa e ainda desconhecida entre múltiplos agentes patogênicos, incluindo fatores de risco cardiovasculares tradicionais, mecanismos imunomediadores e desencadeadores inflamatórios (MORIYA, 2018 apud BARTOLONI, 2019).

No início do curso da aterosclerose, a ativação de células musculares lisas vasculares e a regulação positiva de mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas, fatores de crescimento endotelial vascular e moléculas de adesão de leucócitos, representam o primeiro passo do dano vascular aterosclerótico. Nesse cenário, é intrigante observar que os mesmos marcadores inflamatórios envolvidos na patogênese do dano aterosclerótico da parede arterial demonstraram prever de forma independente os eventos de doença cardiovascular (AVAN *et al.*, 2018 apud BARTOLONI, 2019).

Estudos têm demonstrado que a maioria dos eventos coronários agudos ocorrem em consequência de espasmos, e trombose sobre placa de aterosclerose rasas (AMBROSE *et al.*, 1986; RICHARDSON; DAVIES; BORN, 1989). As placas propensas à ruptura seriam aquelas com elevada concentração de células espumosas, também chamadas placas moles, instáveis ou vulneráveis (JORGE,

1997; FUSTER; BADIMON; BADIMON, 1992). A explicação mais aceita para o entendimento dos eventos agudos é que ocorreriam fissuras na superfície que recobre a placa, desencadeando a adesão e agregação plaquetária e contribuindo para o estado de hipercoagulabilidade local. Admite-se que a tensão provocada pelo conteúdo de células espumosas na íntima, acrescida de eventual hemorragia intimal, ação de enzimas proteolíticas, espasmo local e o estresse do fluxo sanguíneo sobre a placa, induziriam a fissuras de intensidade variável, expondo o subendotélio vascular (RICHARDSON; DAVIES; BORN, 1989).

**Figura 2** – Placa de aterosclerose



Fonte: Disponível em: [www.shutterstock.com/pt/image-illustration](http://www.shutterstock.com/pt/image-illustration). Acesso em: 23 Jan 2023.

#### 1.4 Ateroma na crossa da aorta

Outra forma grave de manifestação da doença aterosclerótica é a presença de ateroma na artéria aorta. Desde 1965 a aorta foi reconhecida como o sítio mais grave da aterosclerose (FISHER *et al.*, 1965). Diferentemente da estrutura histológica da artéria coronariana que tem um diâmetro médio e possui uma túnica média constituída basicamente por células musculares, podendo chegar a 40 camadas de fibras musculares lisas, a aorta é uma artéria elástica, com sua parede também constituída de três elementos principais: a camada íntima, em contato direto com o sangue; a camada média, formada por camadas circulares, dispostas de forma concêntrica, de fibras elásticas (em maior quantidade) e musculares, que

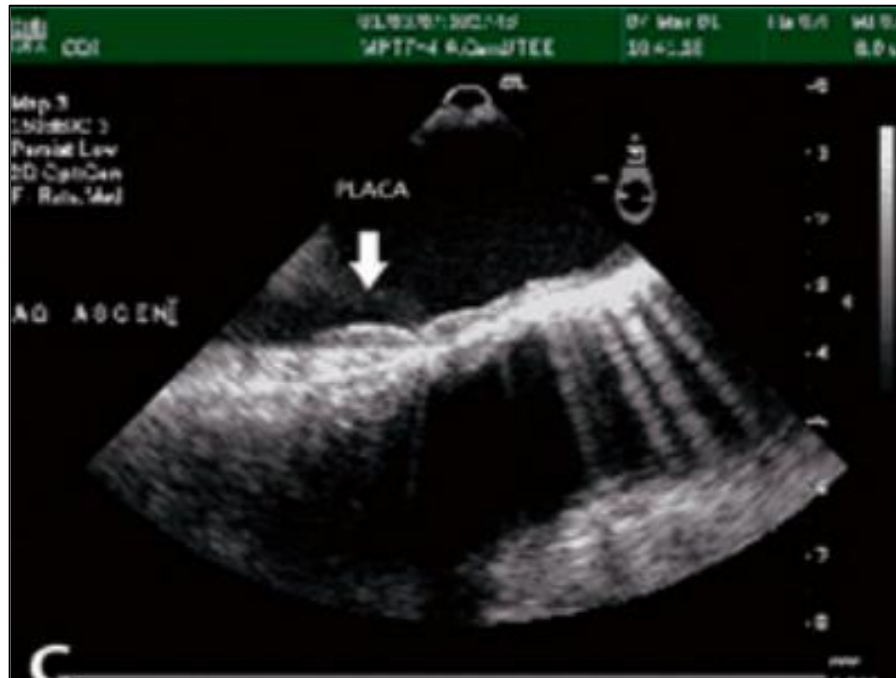
chega a representar 80% da espessura total do vaso; e a camada adventícia, camada mais externa, constituída de tecido conjuntivo e fibras elásticas (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013).

Com o avanço da idade a aorta apresenta um aumento da rigidez e do seu diâmetro. Isto porque no processo de envelhecimento da parede arterial, há um espessamento da região mediointimal, fragmentação de componentes elásticos, formação de fibrose e aumento de fibras colágenas (LÄNNE *et al.*, 1992; SCHLATMANN *et al.*, 1977). A perda da elasticidade da aorta é compensada pelo aumento do seu diâmetro, propiciando melhor distribuição do volume sistólico (HALLOCK; BENSON, 1937). Em relação aos gêneros, os homens apresentam aortas com diâmetros maiores. Porém, o sexo masculino sofre perda da elasticidade em idade mais precoce do que o feminino (SONESSON *et al.*, 1994).

As lesões ateroscleróticas representam fator de risco crucial para a morte cardiovascular. Placas na aorta podem desenvolver doenças críticas como o aneurisma aórtico, dissecação aórtica, ulceração aterosclerótica ou ainda embolismo cerebral aterogênico. Portanto, uma avaliação detalhada *in vivo* de placas da aorta é clinicamente importante para elucidar mecanismos dessa patogenia (KOJIMA *et al.*, 2019).

Baseado na morfologia, as placas de aterosclerose podem ser classificadas como simples ou complexas: placas simples, para os ateromas protusos < 4mm; placas complexas para os ateromas protusos > 4mm, placas com ulcerações/debris e/ou placas com componentes móveis. As ulcerações são crateras com profundidade e largura maior que 2 mm (THENAPPAN; RAZA; MOVAHED, 2008; AMARENCO *et al.*, 1992). Pessoas que apresentam progressão na placa da crossa da aorta, são mais velhas, têm alta prevalência de doenças coronarianas, são hipertensas e tabagistas (IMUZIET *et al.*, 2017).

**Figura 3** – Ateroma simples (seta).



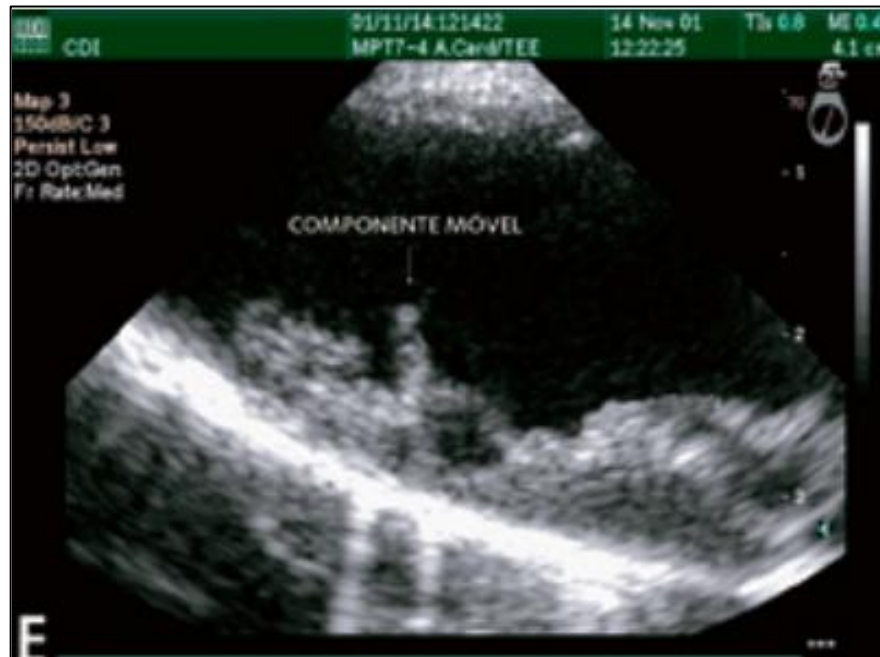
Fonte: ARAÚJO *et al.* Ateroma de aorta e embolia: artigo de revisão. *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, Ano XVI, n.3, julho/agosto/setembro, 2003.

**Figura 4** – Ateroma protuso > 4 mm com ulceração (seta).



Fonte: ARAÚJO *et al.* Ateroma de aorta e embolia: artigo de revisão. *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, Ano XVI, n.3, julho/agosto/setembro, 2003.

**Figura 5** – Ateroma protuso > 4 mm com ulceração e componente móvel (seta).



Fonte: ARAÚJO *et al.* Ateroma de aorta e embolia: artigo de revisão. *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, Ano XVI, n.3, julho/agosto/setembro, 2003.

A aterosclerose da aorta é diagnosticada frequentemente ao ecocardiograma transesofágico, porém pode ser detectada ao eco transtorácico por uma incidência supraesternal, em pacientes com fatores de risco como idade avançada, hipertensão arterial e hipercolesterolemia. Através da visão supraesternal, aorta, aneurisma do arco, calcificação da placa, trombo ou membrana de dissecção podem ser detectados se a qualidade da imagem for adequada (RAIMUND *et al.*, 2014).

O ateroma da aorta caracteriza-se por sua localização e características topográficas. É mais comum na aorta torácica descendente e arco e menos frequente na aorta ascendente (FURTADO *et al.*, 2008).

### 1.5 Tromboembolismo arterial

O mecanismo presumido do Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) é de tromboembolismo de placas instáveis em arco aórtico ou aorta ascendente para as artérias intracranianas de tamanho maiores (THENAPPAN; RAZA; MOVAHED, 2008).

Barbut; Gold (1996) e Mitushet *et al.* (1994), avaliaram a relação entre tromboembolismo sistêmico e aterosclerose em crossa da aorta e constataram relação positiva entre elas, porém avalia-se a necessidade de estudos recentes visto que estes foram realizados há mais de duas décadas. Além disso, tais estudos retratam dados em países com situação socioeconômica e perfil epidemiológico completamente diferente do brasileiro.

A exemplo de Avezum *et al.* (2005), que realizou associação entre fatores de risco como tabagismo, dislipidemia e diabetes com a doença cardiovascular, pretendemos verificar a associação destes fatores de risco com placas na crossa da aorta identificadas pelo ecocardiograma transtorácico e ocorrências de eventos tromboembólicos. Pacientes com alto risco para doença aterosclerótica pode ser estimulados a realizar exame de imagem com o objetivo de diagnosticar ou excluir a presença de placas ateromatosas na crossa da aorta (FURTADO *et al.*, 2009). A análise do arco aórtico deve ser incluída em todos os exames de ecocardiografia transtorácica na visão supraesternal. Esta visão retrata principalmente o arco aórtico e os três grandes vasos supra-aórticos com comprimentos variáveis da aorta ascendente e descendente (RAIMUND *et al.*, 2014).

O monitoramento da doença aterosclerótica na aorta possibilita a reversão da disfunção endotelial e redução dos eventos cardiovasculares e tromboembólicos de alta morbimortalidade.

Segundo os dados do Grupo GBD Brasil as taxas de incidência padronizadas por idade de AVCI por 100 mil foram 136,6 em 1990 e 78,2 em 2019, representando uma variação percentual negativa de 42,7%. Já as taxas de mortalidade por AVCI padronizadas por idade por 100 mil foram 80 em 1990 e 33,9 em 2019, representando uma variação percentual negativa de 57,6% (OLIVEIRA, 2021).

No estudo de Arun *et al.* (2022), foram selecionados 1767 pacientes com AVCI/AIT, avaliados com angiografia por TC (ATC). Consideraram a espessura da placa aórtica  $\geq 4$  mm, ulceração da placa, componentes salientes e placas complexas como significativas. 229 (12,9%) tinham AIT e AVCI criptogênico, 36 deles (15,7%) tinham placas significativas em arco aórtico. Em um ano, o desfecho combinado de acidente vascular cerebral isquêmico, AIT e morte foi significativamente maior no grupo de placa significativa/complexa (19,4% vs 6,2%). Concluiu que as placas aórticas são uma causa pouco reconhecida de acidente vascular cerebral

criptogênico. Os fatores de risco significativos no grupo de placa aórtica destacam a importância do controle agressivo dos fatores de risco para a prevenção secundária do AVC.



## 2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A aterosclerose é um problema de saúde pública que pode resultar em doenças de alta mortalidade e morbidade, de grande impacto financeiro e social. Portanto, faz-se necessário mais estudos que busquem identificar métodos mais acessíveis que possam contribuir para um controle mais rigoroso da doença aterosclerótica.

Considerando a importância do diagnóstico precoce da placa aterosclerótica e de seu monitoramento, do perfil epidemiológico e as características sócioeconômicas da nossa população, esta pesquisa se faz relevante por verificar que o ecocardiograma transtorácico, um exame de imagem, de baixo custo, não invasivo e acessível à nossa sociedade, pode ser uma opção para identificar placas ateroscleróticas na crossa da aorta.

### **3 OBJETIVO**

Verificar a associação dos fatores de risco cardiovasculares com a presença de placas ateromatosas na crossa da aorta identificadas pelo ecocardiograma transtorácico e a ocorrência de tromboembolismo arterial.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo transversal e observacional.

### 4.2 Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Trata-se de um hospital terciário, de ensino, de clínica médica e cirúrgica, com múltiplas especialidades e sem serviço de emergência, constituído de 197 leitos, sendo 15 de Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e ambulatórios de 33 especialidades.

### 4.3 Tamanho da amostra

Foram coletados registros dos fatores de risco cardiovasculares contidos em 134 prontuários de pacientes hospitalizados, ou provenientes dos ambulatórios do HUWC, e que realizaram exames de ecocardiograma transtorácico, no período de novembro de 2017 a fevereiro de 2021, cujos laudos descreviam a presença de placa aterosclerótica na crossa da aorta.

### 4.4 Cálculo da amostra

Nesse estudo a principal característica de interesse é percentual de pacientes com tromboembolismo arterial em um Hospital Universitário de Fortaleza. Estudo piloto apontou que 10% dos pacientes atendidos tiveram tromboembolismo. Uma vez que estamos tratando de um indicador percentual, usa-se a metodologia amostral para proporção com tamanho populacional finito, detalhes veja (MIOT, 2011).

$$n = \frac{N \cdot p \cdot q \cdot (Z_{\alpha/2})^2}{(N - 1) \cdot \varepsilon^2 + p \cdot q \cdot (Z_{\alpha/2})^2}$$

Desse modo, considerando os seguintes valores para o cálculo amostral: nível de confiança de 95% ( $Z_{\alpha} = 1,96$ );  $p = 10\%$  como valor de prevalência;  $N = 20.000$  representando a quantidade total de pacientes atendidos nos últimos anos e que possuem perfil de investigação para a pesquisa. Para o cálculo amostral fez-se variações no valor do erro máximo permitido na pesquisa

Considerando o erro máximo de 5% temos o tamanho amostral total de 158 pacientes, portanto o trabalho terá uma confiança de 95% de probabilidade que a prevalência de tromboembolismo na amostra esteja verdadeiramente no intervalo de 5% a 15%.

#### **4.5 Critérios de inclusão**

Foram incluídos os pacientes acompanhados no HUWC, que apresentaram placas de aterosclerose na crossa da aorta, identificada ao ecocardiograma transtorácico, com idade igual ou superior a 18 anos.

#### **4.6 Critérios de exclusão**

Pacientes com placa de aterosclerose na crossa da aorta com registro incompleto de informações no prontuário que são necessárias para o preenchimento do instrumento de coleta de dados.

#### **4.7 Análise das placas pelo ecocardiograma transtorácico**

Após a realização dos ecocardiogramas transtorácicos, no corte supraesternal, com transdutor cardíaco setorial de 4-5MHz dos ecocardiógrafos Vivid 7, Vivid E95 e EPIC CVx (Philips), os exames foram armazenados nos seus respectivos ecocardiógrafos e posteriormente, por uma única cardiologista com treinamento em análise de placas, foram reavaliados para a qualificação das mesmas.

O estudo das placas foi realizado no modo bidimensional, com transdutor cardíaco setorial de 4-5MHz, em análise visual, fazendo a medida da espessura e largura da placa em milímetros ou centímetros, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE), sobre o uso da ecocardiografia na

avaliação de uma fonte cardíaca de embolia (Saric *et al.*, 2016) e das Diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC), sobre o diagnóstico e tratamento de doenças da aorta, (ERBEL *et al.*, 2014). As placas foram qualificadas em: placas simples, para os ateromas protusos < 4mm; placas complexas para os ateromas protusos > 4mm, placas com ulcerações/debris e/ou placas com componentes móveis (THENAPPAN; RAZA; MOVAHED, 2008; AMARENGO *et al.*, 1992).

#### **4.8 Instrumento de coleta de dados**

O instrumento de pesquisa foi construído com o registro dos dados sociodemográficos, dos fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares (HAS, DM, dislipidemia, tabagismo, idade superior a 55 anos para homens e superior a 65 anos para mulheres), história de manipulação vascular arterial (cirurgia de revascularização miocárdica, cirurgia de transplante hepático ou renal, revascularização miocárdica percutânea, exames de coronariografia com aortografia e estudo eletrofisiológico com ablação) e fenômenos tromboembólicos arteriais (Anexo A).

#### **4.9 Aspectos éticos**

Esta pesquisa está fundamentada nos princípios éticos e legais da resolução no 466/12 que assegura a privacidade quanto aos dados confidenciais envolvidos. Este projeto teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Walter Cantídio (HUWC), sob parecer nº 2.382.949 emitido em 15 de novembro de 2017. Os pesquisadores garantem a confidencialidade dos dados e a privacidade dos participantes.

#### **4.10 Análise dos dados aplicada no estudo**

Os dados foram tabulados utilizando o software *Microsoft Excel* 2016. Em seguida, foram importados para o software estatístico *IBM-SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)* versão 24, para devido tratamento analítico. Fez-se uso de estatísticas descritivas dispostas em forma de tabela, onde foram contabilizadas as frequências e porcentagens das variáveis em estudo. Após

avaliações iniciais dos dados aplicaram-se métodos estatísticos para verificar associações e correlações entre as variáveis. Para avaliar o comportamento entre duas variáveis categóricas, fez-se uso do Teste Estatístico de Fisher (Teste de Associação). Para as comparações quantitativas, calculou-se a média seguida do intervalo de confiança de 95%. Para avaliar diferenças entre as médias, fez-se Teste de Kruskal-Wallis (CONOVER, 1971).

#### **4.10.1 Teste de associação**

O teste de Fisher é aplicado para verificar a associação entre duas variáveis nominais (variáveis que possuem respostas categóricas). O objetivo principal é verificar se o comportamento de uma variável pode ser influenciado por outra variável, mais precisamente, se as proporções das respostas de uma variável são diferentes ou iguais em função de uma segunda variável. A hipótese em teste com essa metodologia é a seguir:

- $H_0$ : a variável X não influencia a variável Y.
- $H_1$ : a variável X influencia a variável Y.

#### **4.10.2 Comparação entre $k$ grupos**

O teste de Kruskal-Wallis é equivalente ao método ANOVA para comparação de  $k$  médias. O seu uso é aplicado quando não exigimos suposições sobre a forma e estrutura dos dados. O objetivo do teste Kruskal-Wallis é avaliar o comportamento de uma variável numérica,  $Y$ , em relação a  $k$  grupos, existem duas hipóteses a ser testada (CONOVER, 1971):

- $H_0$ : Os  $k$  grupos produzem resultados equivalentes de  $Y$ .
- $H_1$ : Os  $k$  grupos diferem entre si em relação à variável  $Y$ .

Adota-se 5% como nível de significância, isto é, p-valor menor que 0,05 sinaliza resultado significativo a favor da hipótese  $H_1$ . Se não, se o p-valor for maior que 0,05 conclui-se que não houve do efeito significativo, logo há indícios a favor de  $H_0$ .

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Estatística descritiva dos resultados

Para melhor entender o estudo, recorreremos da análise descritiva de tabelas e gráficos, a fim de encontrar possíveis padrões nos dados coletados, além de facilitar o resumo do estudo. As quantidades e percentuais estão descritos nas tabelas a seguir.

Na tabela 1 encontra-se a frequência e percentual do sexo dos entrevistados. Observamos que na nossa população de 134 pacientes, 30 (22,4%) eram do sexo masculino e 104 (77,6%) do sexo feminino.

**Tabela 1 – Sexo dos participantes**

<b>Sexo</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Masculino	30	22,4
Feminino	104	77,6
Total	134	100

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

Na tabela 2 estão apresentados os indicadores (média, mediana e desvio padrão para cada variável (idade, altura, peso e IMC)) dos participantes do estudo. Para idade, a média apresentada foi 68,52 e mediana 68,00 ( $\pm 10,61$ ). Já para a altura, a média e mediana foram iguais 1,55 ( $\pm 0,09$ ). O peso apresentou média de 65,77 e mediana 64,00 ( $\pm 14,22$ ). O IMC, a média foi 27,45 e mediana 26,65 ( $\pm 5,17$ ).

**Tabela 2 – Resumo da idade, altura e peso dos participantes.**

<b>Indicador</b>	<b>Idade</b>	<b>Altura</b>	<b>Peso</b>	<b>IMC</b>
Média	68,52	1,55	65,77	27,45
Mediana	68,00	1,55	64,00	26,65
Desvio Padrão	10,61	0,09	14,22	5,17
Mínimo	33	1,35	32	15,01
Máximo	92	1,77	113	48,27

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

Na tabela 3, apresentamos os fatores de risco cardiovasculares, história de manipulação vascular com as respectivas frequências e percentuais. De uma população de 134 participantes, 121(90,3%) eram hipertensos, 66(49,3%)

diabéticos, 91(67,9%) dislipidêmicos, 78(58,2%) tabagistas, 101(75,4%) tinham o risco da idade, 63(47%) tinham IMC >27 e 50(37,3%) tinham história de manipulação vascular.

**Tabela 3** – Fatores de risco cardiovasculares dos participantes e manipulação vascular.

<b>Características</b>	<b>Frequência n = 134</b>	<b>Percentual</b>	
HAS	Sim	121	90,3
	Não	13	9,7
DM	Sim	66	49,3
	Não	68	50,7
Dislipidemia	Sim	91	67,9
	Não	43	32,1
Tabagismo	Sim	78	58,2
	Não	56	41,8
Idade (M>55 e F>65)	Sim	101	75,4
	Não	33	24,6
IMC >27	Sim	63	47,0
	Não	71	53,0
Manipulação vascular	Sim	50	37,3
	Não	84	62,7

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

A tabela 4 demonstra os desfechos clínicos dos participantes e as respectivas frequências e percentuais. Dos 134 participantes, 5(3,7%) tinham placas ateroscleróticas com debris, 101(75,4%) apresentavam ateromas maiores que 4mm, 8(6,0%) tinham placas com componentes móveis, 33(24,6%) apresentaram placas simples e conseqüentemente 101(75,4%) as placas eram complexas. Já 16(11,9%) apresentaram ocorrência de tromboembolismo arterial.

**Tabela 4** – Desfechos clínicos dos participantes (n = 134).

<b>Características</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>	
Placa simples	Sim	33	24,6
	Não (complexa)	101	75,4
Placas com Debris	Sim	5	3,7
	Não	129	96,3
Componentes móveis	Sim	8	6,0
	Não	126	94,0
Protuso > 4mm	Sim	101	75,4
	Não	33	24,6



Características		Frequência	Percentual
Tromboembolismo arterial	Sim	16	11,9
	Não	118	88,1

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador

## 5.2 Teste de associação

Nesta seção apresentamos os resultados da pesquisa. Nas tabelas seguintes encontram-se as comparações realizadas.

Na tabela 5, apresentamos o resultado do comportamento quantitativo e percentual da placa simples em relação aos fatores de risco cardiovasculares e manipulação vascular. Para cada comparação aplicamos o Teste Exato de Fisher para verificar se existia associação entre as variáveis em teste. Após o tratamento estatístico, obtivemos o resultado de p-valor acima de 0,999. Logo, não houve evidências de associação entre os fatores de risco cardiovascular, manipulação vascular e placas ateroscleróticas simples ou complexas.

**Tabela 5** – Comparação da tipificação da placa em relação aos fatores de risco cardiovasculares e manipulação vascular.

Fator de risco		Placa simples						P-valor*
		Sim		Não (complexa)		Total		
		n	%	n	%	n	%	
HAS	Sim	29	24,0	92	76,0	121	100,0	0,735
	Não	4	30,8	9	69,2	13	100,0	
DM	Sim	17	25,8	49	74,2	66	100,0	0,842
	Não	16	23,5	52	76,5	68	100,0	
Dislipidemia	Sim	22	24,2	69	75,8	91	100,0	>0,999
	Não	11	25,6	32	74,4	43	100,0	
Tabagismo	Sim	19	24,4	59	75,6	78	100,0	>0,999
	Não	14	25,0	42	75,0	56	100,0	
Idade (M > 55 e F >65)	Sim	23	22,8	78	77,2	101	100,0	0,485
	Não	10	30,3	23	69,7	33	100,0	
IMC >27	Sim	16	25,4	47	74,6	63	100,0	>0,999
	Não	17	23,9	54	76,1	71	100,0	
Manipulação vascular	Sim	8	16,0	42	84,0	50	100,0	0,097
	Não	25	29,8	59	70,2	84	100,0	

\*Teste de Fisher.

Fonte: Dados gerados pelo pesquisador.

Na tabela 6, apresentamos os resultados do comportamento quantitativo e percentual de comparação das placas com debris em relação aos fatores de risco cardiovasculares e manipulação vascular. Novamente aplicado o Teste Exato de Fisher e também não houve evidência de associação entre as variáveis.

**Tabela 6** – Comparação da presença de Debris em relação aos fatores de riscos cardiovasculares e manipulação vascular.

Fator de risco	Presença de Debris						P-valor*	
	Sim		Não		Total			
	n	%	n	%	n	%		
HAS	Sim	5	4,1	116	95,9	121	100,0	>0,999
	Não	0	0,0	13	100,0	13	100,0	
DM	Sim	3	4,5	63	95,5	66	100,0	0,678
	Não	2	2,9	66	97,1	68	100,0	
Dislipidemia	Sim	4	4,4	87	95,6	91	100,0	>0,999
	Não	1	2,3	42	97,7	43	100,0	
Tabagismo	Sim	5	6,4	73	93,6	78	100,0	0,075
	Não	0	0,0	56	100,0	56	100,0	
Idade (M > 55 e F >65)	Sim	5	5,0	96	95,0	101	100,0	0,237
	Não	0	0,0	33	100,0	33	100,0	
IMC >27	Sim	2	3,2	61	96,8	63	100,0	>0,999
	Não	3	4,2	68	95,8	71	100,0	
Manipulação vascular	Sim	2	4,0	48	96,0	50	100,0	>0,999
	Não	3	3,6	81	96,4	84	100,0	

\*Teste de Fisher. Fonte: Dados gerados pelo pesquisador.

Nas tabelas 7 e 8, comparamos respectivamente, os fatores de risco cardiovasculares e manipulação vascular, com placas que tinham componentes móveis, e os fatores de risco cardiovasculares e manipulação vascular, com ateromas protusos maiores que 4mm. Os resultados foram similares às tabelas já comentadas anteriormente. Ou seja, nenhuma das comparações foram significativas. Portanto não houve evidência de associação entre as variáveis.

**Tabela 7** – Comparação de placas com componentes móveis em relação aos fatores de risco cardiovasculares e manipulação vascular.

Fator de risco	Presença de Componentes móveis						P-valor*	
	Sim		Não		Total			
	n	%	n	%	n	%		
HAS	Sim	7	5,8	114	94,2	121	100,0	0,568
	Não	1	7,7	12	92,3	13	100,0	
DM	Sim	5	7,6	61	92,4	66	100,0	0,489
	Não	3	4,4	65	95,6	68	100,0	
Dislipidemia	Sim	7	7,7	84	92,3	91	100,0	0,436
	Não	1	2,3	42	97,7	43	100,0	
Tabagismo	Sim	4	5,1	74	94,9	78	100,0	0,719
	Não	4	7,1	52	92,9	56	100,0	
Idade (M > 55 e F >65)	Sim	8	7,9	93	92,1	101	100,0	0,199
	Não	0	0,0	33	100,0	33	100,0	
IMC >27	Sim	2	3,2	61	96,8	63	100,0	0,281
	Não	6	8,5	65	91,5	71	100,0	
Manipulação vascular	Sim	4	8,0	46	92,0	50	100,0	0,471
	Não	4	4,8	80	95,2	84	100,0	

\*Teste de Fisher. Fonte: Dados gerados pelo pesquisador.

**Tabela 8** – Comparação do ateroma protuso em relação aos fatores de riscos cardiovasculares e manipulação vascular.

Fator de risco	Ateroma protuso						P-valor*	
	Sim		Não		Total			
	n	%	n	%	n	%		
HAS	Sim	92	76,0	29	24,0	121	100,0	0,735
	Não	9	69,2	4	30,8	13	100,0	
DM	Sim	50	75,8	16	24,2	66	100,0	>0,999
	Não	51	75,0	17	25,0	68	100,0	
Dislipidemia	Sim	70	76,9	21	23,1	91	100,0	0,668
	Não	31	72,1	12	27,9	43	100,0	
Tabagismo	Sim	59	75,6	19	24,4	78	100,0	>0,999
	Não	42	75,0	14	25,0	56	100,0	
Idade (M > 55 e F >65)	Sim	78	77,2	23	22,8	101	100,0	0,485
	Não	23	69,7	10	30,3	33	100,0	
IMC >27	Sim	46	73,0	17	27,0	63	100,0	0,688
	Não	55	77,5	16	22,5	71	100,0	
Manipulação vascular	Sim	42	84,0	8	16,0	50	100,0	0,097
	Não	59	70,2	25	29,8	84	100,0	

\*Teste de Fisher. Fonte: Dados gerados pelo pesquisador.

Na tabela 9, verificamos efeito da dislipidemia no tromboembolismo arterial. Observa-se que o percentual se comporta de maneira distinta entre os grupos com e sem dislipidemia. Os pacientes que apresentaram dislipidemia, 16

(17,6%) tiveram tromboembolismo arterial. Já àqueles que não possuem dislipidemia não foi constatado efeito de tromboembolismo (p-valor = 0,002).

**Tabela 9** – Comparação do tromboembolismo arterial em relação aos fatores de riscos cardiovasculares e manipulação vascular.

Fator de risco	Tromboembolismo arterial (n=16)						P-valor*	
	Sim		Não		Total			
	n	%	n	%	n	%		
HAS	Sim	16	13,2	105	86,8	121	100,0	0,364
	Não	0	0,0	13	100,0	13	100,0	
DM	Sim	8	12,1	58	87,9	66	100,0	>0,999
	Não	8	11,8	60	88,2	68	100,0	
Dislipidemia	Sim	16	17,6	75	82,4	91	100,0	<b>0,002</b>
	Não	0	0,0	43	100,0	43	100,0	
Tabagismo	Sim	7	9,0	71	91,0	78	100,0	0,281
	Não	9	16,1	47	83,9	56	100,0	
Idade (M > 55 e F >65)	Sim	16	15,8	85	84,2	101	100,0	0,404
	Não	0	0,0	33	100,0	33	100,0	
IMC >27	Sim	6	9,5	57	90,5	63	100,0	0,441
	Não	10	14,1	61	85,9	71	100,0	
Manipulação vascular	Sim	8	16,0	42	84,0	50	100,0	0,282
	Não	8	9,5	76	90,5	84	100,0	

\*Teste de Fisher. Fonte: Dados gerados pelo pesquisador.

Na Tabela 10 apresentamos as comparações do tromboembolismo arterial em relação aos tipos de placas ateroscleróticas. Verifica-se que tivemos resultados significativos, ou seja, p-valor abaixo de 0,05. Dos cinco participantes que apresentaram placas com debris, 3 (60%) tiveram tromboembolismo arterial. Apresentaram resultados significativos com p-valor do Teste Estatístico de 0,012. Ou seja, tivemos mais participantes que tiveram tromboembolismo arterial com placa com debris do que sem debris.

**Tabela 10** – Comparação do tromboembolismo arterial em relação às placas ateroscleróticas.

Placa aterosclerótica		Tromboembolismo arterial (n=16)						P-valor*
		Sim		Não		Total		
		n	%	n	%	n	%	
Placa simples	Sim	3	9,1	30	90,9	33	100,0	0,761
	Não (Complexa)	13	12,9	88	87,1	101	100,0	
Placas com Debris	Sim	3	60,0	2	40,0	5	100,0	<b>0,012</b>
	Não	13	10,1	116	89,9	129	100,0	
Componentes móveis	Sim	1	12,5	7	87,5	8	100,0	>0,999
	Não	15	11,9	111	88,1	126	100,0	
Protuso >4mm	Sim	13	12,9	88	87,1	101	100,0	0,761
	Não	3	9,1	30	90,9	33	100,0	

\*Teste de Fisher. Fonte: Dados gerados pelo pesquisador.

### 5.3 Teste de Média (ou mediana).

A seguir apresentamos a avaliação da homogeneidade das variáveis quantitativas. Para alcançar esse objetivo, analisamos os resumos estatísticos e aplicamos o Teste de Kruskal Wallis, que tem por objetivo avaliar se a distribuição dos valores de uma variável é similar em relação ao grupo analisado.

Nas comparações abaixo avaliamos se a medida de tendência central do IMC, média e Mediana, estão com comportamentos similares ou distintos em relação às placas. Verifica-se que nenhuma comparação foi significativa (p-valor > 0,05).

**Tabela 11** – Comparação do IMC dos participantes em relação às placas ateroscleróticas e tromboembolismo arterial

Placa aterosclerótica		IMC				P-valor*
		Média	IC de 95%		Mediana	
			LI	LS		
Placa simples	Sim	28,15	26,06	30,24	26,71	0,338
	Não (Complexa)	27,22	26,25	28,20	26,61	
Placas com Debris	Sim	27,08	21,17	32,99	25,51	0,729
	Não	27,47	26,56	28,37	26,67	
Componentes móveis	Sim	26,11	21,98	30,25	25,53	0,464
	Não	27,54	26,62	28,45	26,70	
Tromboembolismo arterial	Sim	27,13	26,17	28,09	26,58	0,181
	Não	28,44	26,31	30,56	28,07	

\*Teste de Kruskal-Wallis. Fonte: Dados gerados pelo pesquisador.

## 7 DISCUSSÃO

Placas de ateromas são manifestações da aterosclerose, doença inflamatória crônica e progressiva que se inicia com os cristais de colesterol, juntamente com a proliferação celular e processo inflamatório. A projeção da placa para o lúmen arterial causa redução acentuada do fluxo sanguíneo podendo gerar oclusão completa do vaso (BECKSTROM *et al.*, 2007).

O propósito deste estudo foi verificar a associação dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais tais como: HAS, DM, tabagismo, dislipidemia, idade (Homens  $\geq 55$  e Mulheres  $\geq 65$ ) e o IMC  $>27$ , e a presença de placas ateroscleróticas na crossa da aorta, identificada pelo ecocardiograma transtorácico e a ocorrência de tromboembolismo arterial.

Selecionados homens com idade superior a 55 anos e mulheres superior a 65 anos, porque de acordo com a literatura, a aterosclerose pode se manifestar após os 55 anos nos homens e 65 anos nas mulheres. Incluídos pacientes com o IMC  $>27$ , pois a população do estudo apresentava uma média de idade de 68,52, e para idosos, Lipschitz (1994) afirma que IMC $>27$  é referência de sobrepeso. Porém, nossos pacientes eram mais eutróficos, com mediana de IMC= 26,65. A idade avançada é uma marcadora da quantidade de placas ateroscleróticas estabelecidas nas artérias. Quanto maior a quantidade de placas, maior o risco de doença cardíaca e a ocorrência de eventos tromboembólicos arteriais (GRUNDY, 1999).

A presença de ateroma em arco aórtico foi descrita em estudos *post-mortem*. Em um estudo de autópsia realizado na população geral em Nova Orleans, a prevalência de ateroma em arco aórtico aumentou com a idade em pacientes de 25 a 34 anos, 4,9%; naqueles de 35 a 44 anos, 12,1%; naqueles entre 45 e 54 anos, 22,5%; e naqueles com 55 a 64 anos, até 33% (AMARENGO *et al.*, 2006).

Em nosso estudo, 77,6% eram do sexo feminino. Em relação aos fatores de risco cardiovasculares, os hipertensos apresentaram-se em maior percentual, 93,3%, seguidos dos pacientes com risco de idade, 75,4% e dos pacientes dislipidêmicos, 67,9%. E, em menor percentual, 37,3%, os pacientes que foram submetidos a procedimentos de manipulação vascular.

Neste estudo foram incluídos 134 pacientes com ateromas em arco aórtico identificados pelo ecocardiograma transtorácico. Fizemos as comparações das variáveis, fatores de risco cardiovasculares, incluindo manipulação vascular,

com a tipificação de placas ateroscleróticas. Após aplicarmos o Teste de Fisher, obtivemos o resultado de p-valor acima de 0,05. Portanto, apesar do desfecho clínico de placas complexas se apresentarem em 75,4% em todo o estudo, não podemos afirmar que houve associação dos fatores de risco cardiovasculares e placas ateromatosa na crossa da aorta.

No entanto, está posto na literatura que, na aorta as placas de ateromas têm uma morfologia dinâmica, com formação e resolução dos componentes móveis.

O estudo francês *French Aortic Plaque in Stroke* (FAPS), em 1996 nos trouxe a informação de que a incidência de AVC recorrente foi de 11,9%, e de todos os eventos vasculares de 26% ao ano, para pacientes com ateroma protuso > 4 mm e/ou placas com debris na crossa da aorta (AMARENGO *et al.*, 1996).

Placas complexas em arco aórtico são causas importantes de tromboembolização sistêmica que ocorre espontaneamente ou induzida por intervenções vasculares, resultando mais frequentemente em acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório (AIT), isquemia de membros, infarto renal, isquemia intestinal e isquemia de outros órgãos (ALI *et al.*, 2021).

Comparamos também, os fatores de risco cardiovasculares, manipulação vascular com tromboembolismo arterial. Apesar da manipulação vascular ter ocorrido em 50 pacientes, após aplicação do Teste de Fisher, não obtivemos o p-valor abaixo de 0,05, o que podemos afirmar que não houve associação entre manipulação vascular e tromboembolismo arterial. Para o restante dos fatores de riscos cardiovasculares, tivemos os mesmos resultados, exceto para dislipidemia que apresentou o p-valor de 0,002, demonstrando que existe uma forte associação entre a dislipidemia e o tromboembolismo arterial. Na população de 91 pacientes que apresentaram dislipidemia, 16 (17,6%) tiveram tromboembolismo arterial. Apesar da dislipidemia ter sido o terceiro fator de risco cardiovascular mais frequente neste estudo (67,9%), isso demonstra o quão impactante a dislipidemia foi para o tromboembolismo arterial, embora a hipertensão tenha se apresentado mais frequente (90,3%). Este dado corrobora com o entusiasmo das indústrias farmacêuticas de desenvolverem cada vez mais protocolos clínicos com este tema, procurando descobrir fármacos mais potentes que proporcionem um controle mais eficaz da dislipidemia.

Está evidente na literatura que a associação entre placas ateroscleróticas ulceradas de arco aórtico e acidente vascular cerebral foi verificada pela primeira

vez em um estudo caso-controle de autópsia, incluindo 500 casos (AMARENGO *et al.*, 1992). Os resultados encontrados na análise de placas ulceradas no arco aórtico em pacientes com doença cerebrovascular, mostraram uma prevalência de 26% em comparação com 5% em pacientes com outras doenças neurológicas. No entanto, 61% foi a prevalência encontrada de placas ulceradas naqueles com infarto cerebral sem causa identificável em comparação com 22% naqueles com causa potencial ( $p < 0,0019$ ).

Um outro resultado de relevância estatística apresentado em nosso estudo, foi quando comparamos o tromboembolismo arterial com os tipos de placas ateroscleróticas. A frequência do desfecho de tromboembolismo apresentado neste estudo foi de 16 (11,9%). Dos cinco pacientes que apresentavam placas com debris, 3 (60%) apresentaram tromboembolismo arterial. O p-valor foi 0,012, o que podemos afirmar a associação de placas com debris e tromboembolismo arterial. Uma meta-análise de Cui *et al.*, (2014), verificou que ateroma em arco aórtico aumentou significativamente o risco de acidente vascular cerebral em quase quatro vezes (OR = 3,93, IC 95% 2,86–5,40). Está posto na literatura que indubitavelmente o risco de embolia é significativamente maior para placas com componentes móveis e/ou ulceradas, particularmente se o ateroma for  $>4$  mm de espessura. Ou seja, placas complexas são preditores independentes de AVC isquêmico recorrente (ALI *et al.*, 2021). Da mesma forma, Arun *et al.* (2022), demonstrou em seu estudo a forte associação de placas ateroscleróticas e a ocorrência de tromboembolismo arterial. Selecionaram 1767 pacientes com AVCI/AIT, avaliados com angiografia por TC (ATC). 229 (12,9%) tinham AIT e AVCI criptogênico, 36 deles (15,7%) tinham placas significativas (placas de  $\geq 4$  mm, placas ulceradas, componentes salientes) predominantemente em arco aórtico. Em 1 ano, o desfecho combinado de acidente vascular cerebral, AIT e morte foi significativamente maior no grupo de placa significativa/complexa (19,4% vs 6,2%).

Ressaltamos a importância do controle mais agressivo dos fatores de risco cardiovasculares para a prevenção e agravos das doenças cardiovasculares.

A identificação de placas ateroscleróticas na crossa da aorta, através do ecocardiograma transtorácico, em exame acessível, de baixo custo e não invasivo, parece ser um método confiável para este fim. Estimular o uso deste exame aos profissionais de saúde, para identificar e monitorizar a aterosclerose na crossa da aorta, pode ser uma excelente contribuição para o controle da doença



cardiovascular e reduzir sua incidência e complicações, contribuindo para o bem estar social e com o a alcance da meta desejada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que determinou como objetivo, reduzir em um quarto as mortes por doenças cardiovasculares até 2025, meta essa adotada também pela Sociedade Brasileira de Cardiologia.

O tipo de desenho, o número reduzido da amostra, e o subregistro de dados relevantes no prontuário foram limitações apresentadas no nosso estudo. Um estudo prospectivo, randomizado, com grupo controle e um número maior de amostra, talvez nos trouxesse dados mais robustos para uma melhor averiguação da associação dos fatores de riscos cardiovascular e presença de placas ateroscleróticas na crossa da aorta e tromboembolismo arterial.

## 7 CONCLUSÕES

- 1) Não houve associação entre os fatores de riscos cardiovasculares e a presença de placas ateroscleróticas na crossa da aorta.
- 2) Não houve associação entre a manipulação vascular e a ocorrência de tromboembolismo arterial.
- 3) Evidenciou-se uma forte associação entre a dislipidemia e a ocorrência de tromboembolismo arterial. P-valor 0,002.
- 4) Evidenciou-se uma associação entre placas com debris e a ocorrência de tromboembolismo arterial.

## REFERÊNCIAS

- ADES, P.A.; SAVAGE, P.D. Obesity in coronary heart disease: an unaddressed behavioral risk factor. **Prev Med.**, v.104, p.117-119, Nov. 2017.
- ALI, L. *et al.* Acute Thromboembolic Ischemic Stroke from Complex. **Aortic Arch Plaque**, v.13, n.8, p.e16977, 2021.
- ALTMAN, S.W. *et al.* Niemann-Pick C1 like 1 Protein is Critical for Intestinal Cholesterol Absorption. **Science**, v.303, n.5661, p.1201-1204, 2004.
- AMARENGO, P. *et al.* The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. **N Engl J Med**, v.334, p.1216-1221, 1996.
- AMARENGO, P. *et al.* The Prevalence of Ulcerated Plaques in the Aortic Arch in Patients with with Strokes. **N Eng J Med**, v.326, p.221-225, 1992. DOI: 10.1056/NEJM199201233260402.
- AMBROSE, J. A. *et al.* Angiographic Evolution of Coronary Artery Morphology in Unstable Angina. **J Am Coll Cardiol**, v.7, p.472-478, 1986.
- ARUN, K. *et al.* Prevalence of Aortic Plaques in Cryptogenic Ischemic Stroke: Correlation to Vascular Risk Factors and Future Events. **Neurol India** [serial online], v.70, p.182-187, 2022. Available from: <https://www.neurologyindia.com/text.asp?2022/70/1/182/336332>. Acesso em: 20 Nov 2022.
- ASH. Action on Smoking and Health. **Smoking, the heart and circulation**, p.1-12, 2016.
- AVEZUM, A.; PIEGAS, L.S.; PEREIRA, J.C.R. Fatores de Risco Associados com Infarto Agudo do Miocárdio na Região Metropolitana de São Paulo. Uma Região Desenvolvida em um País em Desenvolvimento. **Arq Bras Cardiol**, v.84, n.3, p.206-13, 2005.
- AZEVEDO, A.O. *et al.* Incidence of viral hepatitis in Brazil from 1997 to 2010. **J Nurs UFPE – Revista de Enfermagem**, on-line, v.9, n.4, p.7375-7382, Apr., 2015.
- BADIMON, J.J.; BADIMON, L.; FUSTER, V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. **J Clin Invest**, v.85, n.4, p.1234-1241, Apr. 1990. DOI: 10.1172/HCU114558.
- BAPTISTA, E.; QUEIROZ, B.; RIGOTTI, J. Decomposition of Mortality Rates from Cardiovascular Disease in the Adult Population: A Study for Brazilian Micro-Regions Between 1996 and 2015. **Rev. Bras. Estud. Popul.**, v.35, n.2, p.e00050, 2018. DOI: 10.20947/S102-3098a0050.

BARBUT, D.; GOLD, J.P. Aortic Atheromatosis and Risks of Cerebral Embolization. **Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia**, v.10, n.1, p.24-30, 1996.

BARTOLONI, E. *et al.* Subclinical Atherosclerosis in Primary Sjögren's Syndrome: Does Inflammation Matter? **Front. Immunol.**, v.10, 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00817. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00817/full>. Acesso em: 17 maio 2022.

BECKSTROM, B.W. *et al.* Correlation between carotid area calcifications and periodontitis: a retrospective study of digital panoramic radiographic findings in pretreatment cancer patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.103, p.359366, 2007.

BORÉN, J. *et al.* Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Pathophysiological, Genetic, and Therapeutic Insights: A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. **Eur Heart J.**, v.41, n.24, p.2313-2330, 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). **How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General.** Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2010.

CONOVER, W.J. **Practical Nonparametric Statistics.** Nova York: John Willey Sons, 1998.

CREIDER, J.C.; HEGELE, R.A. Clinical evaluation for genetic and secondary causes of dyslipidemia. In: BALLANTYNE, C.M. **Clinical lipidology: a companion to Braunwald's heart disease.** 2nd ed. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2015. p.128-34

CUI, X. *et al.* Aortic arch atheroma and the risk of stroke: a meta-analysis. **J Evid Based Med**, v.7, p.185-91, 2014. DOI: 10.1111/jebm.12113.

DATASUS. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qiuf.def>. Acesso em 10 out 2022.

ERBEL, R. *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart**, v.35, n.41, p.2873-2926, Nov. 2014.

FALUDI, A.A. *et al.* Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arq Bras Cardiol**, v.109, n.2 Supl.1, p.1-76, 2017.

Disponível em:

[http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02\\_DIRETRIZ\\_DE\\_DISLIPIDEMIA\\_S.pdf](http://publicacoes.cardiol.br/2014/diretrizes/2017/02_DIRETRIZ_DE_DISLIPIDEMIA_S.pdf). Acesso em: 17 maio 2022.

FISHER, G.M. *et al.* Atherosclerosis of the Carotid Extracranial and Intracranial. **J. Neuropathol Exp Neurol**, v.24, p.455-476, 1965.

FLAVANHAN, N.A. Atherosclerosis or Lipoprotein- Induced Endothelial Dysfunction. **Circulation.**, v.85, p.1927-38, 1992.

FURTADO, R.G. *et al.* Placa de aterosclerose em aorta: revisão sobre aterogênese, formação de placa, significado clínico, métodos de imagens e tratamento. **Rev bras ecocardiogr imagem cardiovasc**, v.22, n.2, p.27-39, 2009.

FUSTER, V.; BADIMON, J.J.; BANDIMON, L. Clinical - pathological correlations of coronary disease progression and regression. **Circulation**, v.86, n.6 Suppl.III, p.1-11, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1424042/> . Acesso em: 17 mai 2022.

GIDDING, S.S. *et al.* The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation.**, v.132, n.22, p.2167-92, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510694/> . Acesso em: 23 mai 2022.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2019 (GBD 2019) Results. Global Health Data Exchange website [Internet]. **Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)** [cited 2021 Nov 09]. Available From: <http://ghdx.health>

GRUNDY, S.M. Age as a risk factor: you are old as your arteries. **Am J Cardiol**, v.83, p.1455-7, 1999.

HALLOCK, P.; BENSON, C. Studies on the elastic properties of human isolated aorta. **J Clin Invest**, v.16, n.4, p.595-602, Jul. 1937. DOI: 10.1172/JCI100886.

HANSSON, G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med.**, v.352, n.16, p.1685-95, 2005.

IMUZIET, C. *et al.* Risk Factors of Aortic Plaque Progression Evaluated by Long-Term Follow-Up Data With Transesophageal Echocardiography. **Am J Cardiol.**, v.119, n.11, p.1872-1876, Jun 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/J.Amcard.2017.02.036>. Epub 2017 Mar 15.

IZAR, M.C.O. *et al.* Posicionamento sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular – 2021. **Arq Bras Cardiol**, v.116, n.1, p.160-212, 2021. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201340> .

JORGE, P.A.R. Endotélio, lípidos e aterosclerose. **Arq Bras Cardio**. v.68, p.129-34, 1997.

JUNQUEIRA, L.C.; Carneiro, J. **Histologia Básica - texto e atlas**. 12<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KASTELEIN, J.J.P. *et al.* ODYSSEY FH I and FH II: 78-week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. **Eur Heart J**, v.36, n.43, p. 2996-3003, 2015.

KIANOUSH, S. *et al.* Association Between Smoking and Serum GlycA and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **J Am Heart Assoc.**, v.6, n.8, p.e006545, Aug. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838917/> . Acesso 13 Ago 2022.

KOJIMA, K. *et al.* Aortic plaque distribution, and association between aortic plaque and atherosclerotic risk factors: an aortic angiography study. **J Atheroscler Thromb**, v.26, n.11, p.997-1006, Nov 2019. DOI: 10.5551/jat.48181. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6845689/> . Acesso em: 23 Set 2022.

LÄNNE, T. *et al.* Diameter and compliance in the male human abdominal aorta: influence of age and aortic aneurysm. **Eur J Vasc Surg.**, v.6, p.178-184, 1992.

LIBBY, P.; THEROUX, P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. **Circulation**, v.111, n.25, p.3481-3488, 2005.

LIPSCHITZ, D, A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care**, v.21, n.1, p.55-67, 1994.

MACKMAN, N. Triggers, Targets and Treatments for Thrombosis. **Nature**, v.451, n.7181, p.914-918, 2008.

MALACHIAS, M.V.B. *et al.* 7<sup>a</sup> Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial - 2016. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. Sociedade Brasileira de Cardiologia, v.107, n.3. Supl. 3, Set 2016.

MELO, S.E.S.F.C. *et al.* 2007. Hipertensão arterial, aterosclerose e inflamação: o endotélio como órgão-alvo. **Rev Bras Hipertens**, v.14, n.4, p.234-238, 2007. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/14-4/06-hipertensao.pdf> . Acesso em: 17 maio 2019.

MITUSCHET, R. *et al.* Systemic Embolism in Aortic arch Atheromatosis. **European Heart Journal**, v.15, n.10, p.1373-1380, 1994.

MIOT, H.A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**. Sociedade Brasileira de Angiologia e de Cirurgia Vascular (SBACV), v.10, n.4, p.275-278, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/q11449/11712>.

OLIVEIRA, G.M.M. *et al.* Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. **Arq Bras Cardiol.**, v.118, n.1, p.115-373, 2022.

OPAS. **OMS divulga as dez principais causas de morte no mundo**, 2020.

Disponível em:

[https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com\\_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0](https://www.paho.org/bra.../index.php?option=com_content&view=article&id=5638:10-principais-causas-de-morte-no-mundo&Itemid=0). Acesso em: 23 out. 2022

PREIS, S.R. *et al.* Early-Adulthood Cardiovascular Disease Risk Factor Profiles Among Individuals With and Without Diabetes in the Framingham Heart Study.

**Diabetes Care.**, v.36, n.6, p.1590-6, Jan, 2013. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23340887> . Acesso 17 maio 2022.

RAIMUND, E. *et al.* ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. **European Heart Journal**, v.35, p.2873-2926, 2014. DOI:

10.1093/eurheartj/ehu281

RICHARDSON, P.D.; DAVIES, M.J.; BORN, G.V. Influence of Plaques Configuration and Stress Distribution on Fissuring of Coronary Atherosclerotic Plaque. **Lancet.**,

v.21, n.2, p.941-4, 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2571862/> .

Acesso: 25 out. 2022.

RIDKER, P.M. *et al.* Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. **N Engl J Med.**, v.376, p.1527-1539, 2017.

RIDKER, P.M. Fish Consumption, Fish Oils, and Cardiovascular Events: Still Waiting for Definitive Evidence. **Am J Clin Nutr**, v.104, n.4, p.951-952, 2016. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629056/> . Acesso em 15 Nov 2022.

RIDKER, P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. **Circ Res.**, v.118, n.1, p.145-56, 2016.

SABATINE, M.S. *et al.* Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. **N Engl J Med.**, v.376, p.1713-1722, 2017.

SARIC, M. *et al.* Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. **J Am Soc Echocardiogr**, v.29, n.1, p.1-42, Jan. 2016.

DOI: 10.1016/j.echo.2015.09.011.

SCHLATMANN, T.J.; BECKER, A.E. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. **Am J Cardiol.**, v.39, p.13-20, 1977.

SONESSON, A.K.; GREEF, K.H.; MEUWISSEN, T.H.E. Genetic parameter and trends of meat quality, carcass composition and performance traits in two selected lines of Large White pigs. **Livestock Production Science**, v.57, p.23-32, 1998.

THENAPAN, T.; RAZA, J.A.; MOVAHED, A. Aortic atheromas: current concepts and controversies: a review of the literature. **Echocardiography**, v.25, n.2, p.198-207, Feb. 2008. DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00568.x. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18269565/> . Acesso em: 24 Set 2022.

WATERS, D. Plaque stabilization: A mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiography studies. **Prog Cardiovasc Dis.**, v.37, n.3, p.107-120, nov/dec. 1994. DOI: [https://doi.org/10.1016/50033-0620\(05\)80038-6](https://doi.org/10.1016/50033-0620(05)80038-6) .



