

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Bianca Gonçalves Silva Torquato

**Avaliação da aterosclerose nas artérias ilíacas de pacientes
autopsiados**

**UBERABA - MG
2019**

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Bianca Gonçalves Silva Torquato

**Avaliação da aterosclerose nas artérias ilíacas de pacientes
autopsiados**

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Básica e Experimental”, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

**Orientadora: Prof^a Dr^a Mara Lúcia da
Fonseca Ferraz**

**Coorientador: Prof. Dr. Vicente de Paula
Antunes Teixeira**

**UBERABA - MG
2019**

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

T64a Torquato, Bianca Gonçalves Silva
Avaliação da aterosclerose nas artérias ilíacas de pacientes
autopsiados / Bianca Gonçalves Silva Torquato. -- 2019.
68 f. il.: fig., graf., tab.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Fe-
deral do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2019
Orientadora: Profa. Dra. Mara Lúcia da Fonseca Ferraz
Coorientador: Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira

1. Aterosclerose. 2. Artéria ilíaca. 3. Grupos de risco. 4. Au-
tópia. I. Ferraz, Mara Lúcia da Fonseca. II. Universidade Fe-
deral do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.13-004.6

Dedicatória

Dedico minha tese primeiramente a Deus que permitiu que eu conseguisse trilhar essa caminhada.

Dedico também a meus pais, irmão, avó, marido e amigos que estiveram presentes comigo nessa trajetória, me fornecendo todo o apoio necessário para prosseguir.

Agradecimentos

A Deus por toda as vitórias alcançadas.

Aos meus pais pelo apoio, carinho e conselhos nessa trajetória.

Aos meus familiares e amigos pelo apoio.

Aos amigos e funcionários da disciplina de Patologia Geral por todo ensinamento, acolhida e parceria em todos esse anos.

A minha orientadora e coorientador pela confiança em meu trabalho e por todo o aprendizado.

Apoio financeiro

O presente trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

RESUMO

Introdução: a doença cardiovascular aterosclerótica nas artérias ilíacas ocorre de maneira assintomática e está associada a aterosclerose sistêmica, o que contribui para os elevados índices de mortalidade. **Objetivos:** foi avaliar a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose; mensurar a espessura das camadas íntima e média; quantificar a porcentagem de depósito lipídico e de fibras colágenas, de artérias ilíacas direita e esquerda, e associar esses dados a fatores de risco como envelhecimento; sexo e causa de morte.

Métodos: foram obtidos 202 fragmentos de artérias ilíacas direita e esquerda de pacientes autopsiados. Para a classificação da intensidade da aterosclerose foi considerada a extensão de estrias lipídicas, de placas ateromatosas, de fibrose e de calcificação. Na macroscopia, por meio de uma escala de 12,0cm foi registrado um ponto correspondente a intensidade da aterosclerose. A classificação foi discreta, de 0,1cm a 4,0cm; moderada, de 4,1cm a 7,0cm e acentuada de 7,1cm a 12,0cm. Na microscopia, os fragmentos foram corados por hematoxilina e eosina e analisados ao microscópio de luz, sendo o acometimento discreto, quando menor que 25%; moderado, entre 26% a 50% e acentuado quando acima de 50%. Para a mensuração da espessura das camadas íntima e média foi feita a coloração por *Verhoeff* e para o depósito lipídico, o Sudan Vermelho. Ambas as análises foram feitas no *software Axion Vision*[®]. A porcentagem de fibras colágenas foi realizada no *software Leica Qwin Plus*[®], sendo as lâminas coradas pelo *Picrossírius*. Para análise estatística foi utilizado o *software graphPad Prism*[®]. **Resultados:** a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose; o espessamento das camadas íntima e média; a porcentagem de depósito lipídico e de fibras colágenas se correlacionaram de forma positiva e significativa com a idade, sendo significativamente maiores no sexo masculino e na causa de morte cardiovascular. **Conclusão:** os diferentes métodos usados fornecem novas aplicações para uma avaliação mais sensível dos grupos de risco e das alterações precoces associadas à aterosclerose pré-clínica nas artérias ilíacas.

Palavras-chave: artéria ilíaca; aterosclerose; grupos de risco; autópsia.

ABSTRACT

Introduction: Atherosclerotic cardiovascular disease in the iliac arteries occurs asymptotically and is associated with systemic atherosclerosis, which contributes to high mortality rates. **Objectives:** to evaluate the macroscopic and microscopic intensity of atherosclerosis; measure the thickness of the intima and middle layers; quantify the percentage of lipid deposits and collagen fibers, right and left iliac arteries, and associate these data with risk factors such as aging; sex and cause of death. **Methods:** 202 fragments of right and left iliac arteries were obtained from autopsied patients. For the classification of the intensity of atherosclerosis, we considered the extension of lipid streaks, atheromatous plaques, fibrosis and calcification. In macroscopy, a point corresponding to the intensity of atherosclerosis was recorded using a 12.0cm scale. The classification was discrete, from 0.1cm to 4.0cm; resistant front, easy peel-and-stick back No minimum order Small, 3.8 cm (sheet of 20) In the microscopy, the fragments were stained with hematoxylin and eosin and analyzed under a light microscope, being the discrete involvement, when less than 25%; moderate, between 26% and 50%, and accentuated when above 50%. In order to measure the thickness of the intima and medium layers, Verhoeff staining and the Red Sudan lipid deposit were made. Both analyzes were done in Axion Vision® software. The percentage of collagen fibers was performed in the Leica Qwin Plus® software, with the blades stained by Picrossírius. For statistical analysis, graphPad Prism® software was used. **Results:** the macroscopic and microscopic intensity of atherosclerosis; thickening of the intima and middle layers; the percentage of lipid deposits and collagen fibers correlated positively and significantly with age, being significantly higher in males and in the cause of cardiovascular death. **Conclusion:** The different methods used provide new applications for a more sensitive assessment of the risk groups and early changes associated with preclinical atherosclerosis in the iliac arteries.

Keywords: iliac artery; atherosclerosis; risk groups; autopsy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1. Classificação semi-quantitativa da intensidade macroscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas.....	30
Figura 2. Mensuração no <i>software Axio Vision</i> ® da espessura das camadas íntima e média de artérias ilíacas coradas por Verhoeff.....	31
Figura 3. (A) Preparo da solução Sudam Vermelho (B) Coloração das lâminas em tecido previamente congelado para análise do depósito lipídico.....	32
Figura 4. Fragmento de artéria ilíaca evidenciando em vermelho o depósito lipídico na camada íntima.....	33
Figura 5. Quantificação do depósito lipídico de artéria ilíaca por meio do <i>software Axio Vision</i> ®.....	33
Figura 6. Corte histológico evidenciando as fibras colágenas.....	34
Figura 7. Coloração por picrossírius.....	34
Figura 8. Análise da intensidade macroscópica da aterosclerose.....	38
Figura 9. Comparação da intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda.....	39
Figura 10. Correlação da intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda.....	40
Figura 11. Espessamento da camada íntima e média da artéria ilíaca.....	41
Figura 12. Correlação da espessura das camadas íntima e média e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda.....	42
Figura 13. Correlação entre a quantificação do depósito lipídico das camadas íntima e média e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda.....	43
Figura 14. Correlação entre a porcentagem de fibras colágenas e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose; a espessura das camadas íntima e média e a porcentagem do depósito lipídico das artérias ilíacas direita e esquerda.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais da amostra.....37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

DCV: Doença cardiovascular

HC-UFTM: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

mm³: milímetro cúbicos

cm: Centímetros

µm: Micrômetros

HE: Hematoxilina e Eosina

ml: mililitros

U: Teste de Mann-Whitney

K: Kruskal Wallis

rS: Teste de Spearman

p: nível de significância

CEP-UFTM: Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

n: número total

min: mínimo

máx: máximo

méd: média

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 AUTÓPSIA.....	15
1.2 ARTÉRIAS ILÍACAS	15
1.3 ATEROSCLEROSE	16
1.3.1 HISTÓRICO E ETIOLOGIA	16
1.3.2 EPIDEMIOLOGIA	17
1.3.3 FATORES DE RISCO E CONSEQUÊNCIAS	18
1.3.4 ASPECTOS MORFOLÓGICOS	19
1.3.5 PATOGÊNESE	20
1.3.6 REMODELAMENTO ARTERIAL.....	21
2 JUSTIFICATIVA.....	24
3 HIPÓTESE	26
4 OBJETIVOS.....	28
4.1 OBJETIVO GERAL	28
4.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
5 CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
5.1 DESENHO DA PESQUISA	30
5.2 DELINEAMENTO DA AMOSTRA	30
5.3 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE MACROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE	30
5.4 ANÁLISE MORFOMÉTRICA MICROSCÓPICA.....	31
5.5 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE MICROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE	31
5.6 MENSURAÇÃO DA ESPESSURA DAS CAMADAS ÍNTIMA E MÉDIA..	32
5.7 QUANTIFICAÇÃO DO DEPÓSITO LIPÍDICO.....	32
5.8 QUANTIFICAÇÃO DAS FIBRAS COLÁGENAS	34
5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
5.10 NORMAS PARA CONFEÇÃO DO MANUSCRITO	36
5.11 ASPECTOS ÉTICOS	36
6 RESULTADOS.....	38
6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	38
6.2 INTENSIDADE MACROSCÓPICA DA ATROSCLEROSE	39

6.3 INTENSIDADE MICROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE	40
6.4 COMPARAÇÃO DA INTENSIDADE MACROSCÓPICA E MICROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE	40
6.5 ESPESSURA DAS CAMADAS ÍNTIMA E MÉDIA	41
6.6 DEPÓSITO LIPÍDICO	43
6.7 FIBRAS COLÁGENAS.....	44
7 DISCUSSÃO	47
8 CONCLUSÃO	56
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 AUTÓPSIA

A palavra autópsia tem como significado “ver por si mesmo”, fazer uma “inspeção de si próprio”, no entanto seu uso é relacionado ao sentido patológico com o objetivo de determinar a causa da morte ou a natureza da doença (KING e MEEHAN, 1973). Ela foi originada em 2000 a.C. nas antigas civilizações egípcia e chinesa, sendo basicamente relacionada a anatomia (MACCHI, et al., 2003). Sua aplicação se dá a diferentes situações como por exemplo a descrição anatômica ou anatômica-patológica no estabelecimento das causas, sejam elas traumáticas ou naturais, que levaram à morte de um indivíduo (CECCHETTO, et al., 2017). Para a pesquisa, é de extrema importância, pois fornece um meio de compreender o processo básico que define uma doença clinicamente significativa. Sendo assim, o estudo em autópsias de pacientes que foram à óbito por causas cardiovasculares forneça a melhor amostra da população para se estudar a aterosclerose (ABEDINZADEH et al., 2015).

1.2 ARTÉRIAS ILÍACAS

As artérias levam sangue do coração aos órgãos através de ramificações de vasos progressivamente menores, fornecendo sangue a regiões diferentes do organismo (SHERWOOD, 2011). As artérias ilíacas comuns, direita e esquerda, são as principais responsáveis pela vascularização das vísceras pélvicas e por parte da porção musculoesquelética da pelve. Enviam ramos para a região glútea, mediais da coxa e períneo (MOORE, 2014). Servem como local de acesso para procedimentos endovasculares no sistema arterial humano, tanto para as extremidades inferiores, bem como para aorta torácica, abdominal e vasos viscerais (SIGVANT, LUNDIN e WAHLBERG, 2016). Seu bloqueio (estenose ou oclusão) é uma das razões mais comuns para intervenções arteriais em todo o mundo (ANTONIOU et al., 2017). São originárias da bifurcação da artéria aorta em sua porção descendente (DATE, 2014).

Histologicamente, são constituídas por uma fina camada de células endoteliais lisas e uma parede espessa composta por músculo liso e tecido

conjuntivo ao redor do revestimento endotelial. Esse tecido conjuntivo contém dois tipos de fibras: de colágeno, que fornece força de tensão contra a alta pressão de impulsão do sangue ejetado do coração; e de elastina, que dá elasticidade às paredes arteriais para estabilizar o fluxo sanguíneo (SHERWOOD, 2011). Possuem três camadas distintas: a íntima, mais próxima ao lúmen e separada da camada subjacente pela lâmina elástica interna; a média, localizada abaixo da íntima; e a adventícia, separada da média pela lâmina elástica externa, além de possuir pequenos vasos chamados de *vasa vasorum*, responsáveis pelo suprimento de oxigênio (GARDNER, GRAY e O'RAHILL, 1999; KUMAR, ABBAS e FAUSTO, 2005).

1.3 ATEROSCLEROSE

1.3.1 HISTÓRICO E ETIOLOGIA

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela deposição excessiva de depósitos lipídicos na parede arterial (ROSS, 1999). O termo aterosclerose foi criado em 1904 por Marchand, uma vez que, do grego, *athéros* corresponde a papa, mingau e *sclerós* a endurecimento (DUQUE, 1998).

Um experimento com coelhos comprovou que a origem do depósito de colesterol em uma lesão aterosclerótica seria devido ao excessivo consumo de gordura (HANSSON, 2009). No início da década de 1960, um grupo de patologistas avaliou em um estudo multicêntrico a extensão de lesões ateroscleróticas em várias populações da América, Europa e África. Foi observada uma correlação positiva entre a incidência das lesões e a porcentagem de calorias da dieta derivada de lipídeos, quantidade de gorduras de origem animal e taxa de colesterol. Nos anos seguintes, autoridades sanitárias de vários países da Europa e América do Norte adotaram medidas visando controlar hábitos alimentares, o que resultou na redução expressiva da mortalidade por doenças cardiovasculares e uma queda de 56% na ingestão de lipídeos de origem animal (METZE, 2006).

O envolvimento do metabolismo do lipídeo tem sido descrito na patogênese da doença aterosclerótica (CHRYSOHOOU, KOLLIA e TOUSOULIS, 2018). Um estudo revelou, por meio de análises de tomografias computadorizadas, a presença de aterosclerose em 22 múmias egípcias de diversas localizações geográficas e de culturas e épocas distintas, entre 1981 a.c. e 344 d.c. (THOMPSON et al., 2013). O processo de mumificação era exclusivo para a alta classe, sendo esta a classe que detinha de hábitos alimentares diferenciados, o que demonstra, portanto, a importância do hábito alimentar no desenvolvimento da doença. Foi a primeira vez que se evidenciou a morbidade da aterosclerose em várias culturas antigas com diferentes estilos de vida, hábitos alimentares e fatores genéticos, através de grandes distâncias geográficas e longos períodos da história humana.

Sabe-se que a aterosclerose é uma doença crônica, com distúrbio multifocal e inflamatório sistêmico, em resposta à agressão endotelial, principalmente depósitos de LDL (lipoproteína de baixa densidade) na parede do sistema vascular. Atinge artérias musculares e elásticas de grande ou médio calibre e acomete preferencialmente a camada íntima, podendo também atingir a camada média (CAGLE JR e COOPERSTEIN, 2018; REAMY, WILLIAMS e KUCKEL, 2018).

1.3.2 EPIDEMIOLOGIA

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo (PENG et al., 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde das 56,4 milhões de mortes registradas no mundo, mais da metade (54%) foram ocasionadas por doenças cardiovasculares (OPAS/OMS, 2016).

Eventos cardiovasculares ocorrem, aproximadamente, a cada 43 segundos e causam um terço da morte nos Estados Unidos (CAGLE e COOPERSTEIN, 2018), sendo responsáveis por uma em três mortes, gerando gastos anuais de saúde de mais de US \$ 300 bilhões. A previsão é de que esses gastos devem atingir mais de US \$ 900 bilhões até 2030

(MOZAFFARIAN et al., 2015). Na Europa, são responsáveis por metade das causas de morte (NICHOLS et al., 2014).

No Brasil são a maior causa de morte (DATASUS, 2016), sendo mais frequentes na terceira idade devido as características decorrentes do envelhecimento, como lesão endotelial e ao tempo de exposição aos fatores de risco (PIRES, GAGLIARDI e GORZONI, 2004).

1.3.3 FATORES DE RISCO E CONSEQUÊNCIAS

Desde 1980, a prevalência da obesidade mais do que dobrou em todo o mundo. Em 2014, 39% dos adultos estavam com sobrepeso e 13% eram obesos (WHO, 2016). A obesidade pode estar relacionada à aterosclerose por um processo complexo que leva a um estado inflamatório crônico, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão (BASTIEN et al., 2016) denominado de síndrome metabólica.

A hipertensão arterial sistêmica, a hipercolesterolemia, o diabetes mellitos e um estilo de vida menos saudável (tabagismo, inatividade física, dieta rica em lipídios) levam ao aumento do risco de doença cardiovascular (FINE et al., 2004). Em geral, esses múltiplos fatores podem coexistir entre os pacientes (EVERAGE et al., 2014). Quando isso ocorre, seja em crianças, adolescentes ou adultos, o risco pode ser ainda maior (LEECH, MCNAUGHTON e TIMPERIO, 2014). Além de potencializar a aterosclerose (PAUL et al., 2005), aumentar a morbidade e mortalidade (HO et al., 2008), prejudicam também a qualidade de vida (LI et al., 2008).

Segundo a *American Heart Association*, a ausência de tabagismo, a prática de atividade física, uma dieta saudável e a manutenção de peso normal; juntamente com o controle de condições biológicas como hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes, melhoram significativamente a exposição aos fatores de risco gerando um impacto benéfico na saúde (MOZAFFARIAN et al., 2015). E cerca de 80 a 90% dos pacientes com doença cardiovascular têm pelo menos 1 dos 4 fatores de risco modificáveis (tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes) (CANTO et al., 2011).

A aterosclerose pode ocasionar isquemia, estenose, doença de oclusão arterial periférica, hipertensão, insuficiência cardíaca, infarto e acidente vascular cerebral (SINGH et al., 2002).

1.3.4 ASPECTOS MORFOLÓGICOS

As lesões ateroscleróticas são espessamentos assimétricos focais que acometem inicialmente a camada íntima das artérias, mas podem afetar também camada média (STARY et al., 1995).

A formação de um ateroma é precedida pela estria gordurosa que são áreas amareladas planas, bem delimitadas, arredondadas ou alongadas, as quais contêm um acúmulo de lipoproteínas, macrófagos e células musculares lisas repletas de lipídeos em seu interior (chamadas de células espumosas), lipídeos extracelulares e linfócitos T. Essas estrias, em geral, aparecem em pacientes jovens, não causam sintomas, mas podem desencadear lesões mais complexas ou, eventualmente, até desaparecerem (HANSSON, 2005).

A evolução da estria lipídica culminará no início da formação de uma placa ateromatosa. Nesta placa, células espumosas e lipídios extracelulares formam a região central, a qual é circunscrita por uma capa de células musculares lisas e uma matriz rica em colágeno. Nas bordas do ateroma encontram-se células do sistema imune como linfócitos T, macrófagos e mastócitos os quais demonstram uma grande ativação de citocinas inflamatórias (STARY et al., 1995; HANSSON, 2006).

A estabilidade das placas é proporcionada por uma matriz extracelular e por uma capa fibrosa espessa, composta, predominantemente, de colágeno (tipos I e III) e elastina (HEISTAD, 2003; MOLLOY et al., 2004; LIU, 2013). As células musculares lisas, estimuladas por fatores de crescimento (HEISTAD, 2003), sintetizam colágeno.

Algumas placas possuem maior risco de rupturas, o que pode provocar erosões ou ulcerações que favorecem o aparecimento de trombos e hemorragias. A neovascularização e a expressão de moléculas de adesão aumentam a penetração de células inflamatórias que contribuem para

desestabilizar a placa. Além disso, a placa é rica em fatores pró-coagulantes, como o fator tecidual produzido por monócitos e macrófagos, favorecendo a formação de trombos e êmbolos (METZE, 2006).

Os ateromas podem ainda apresentar calcificação, que pode ser extensa ou sob a forma de focos pequenos e múltiplos. Placas calcificadas são geralmente estáveis, com menor risco de complicações, mas podem evoluir para enfraquecimento da parede do vaso, obstrução parcial ou total da luz vascular, formação de aneurismas ou ainda serem associadas ao desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (METZE, 2006).

A aterosclerose pode ser assintomática até que a progressão da lesão e a obstrução do vaso sejam mais severas (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2014). A calcificação vascular serve como marcador para a extensão da aterosclerose e é preditivo de eventos cardiovasculares e mortalidade (ABOYANS et al., 2018; ALISSON et al., 2012). Apesar das manifestações clínicas da aterosclerose geralmente ocorrerem na idade adulta, a fase pré-clínica, é constituída pelo acúmulo de lipídios e inflamações na parede arterial, que podem ser encontrados durante o desenvolvimento fetal (NAPOLI, 2007).

1.3.5 PATOGÊNESE

O aumento das concentrações séricas de LDL e triglicerídeos é responsável pela formação de lesões ateroscleróticas (KHALIL et al., 2004). As pequenas partículas de LDL que penetram na barreira endotelial, ficam retidas na parede do vaso. Essa retenção é considerada o primeiro passo na patogênese da aterosclerose (WISNIEWSKA et al., 2017), que irá acarretar na disfunção endotelial.

A disfunção endotelial prejudica a regulação vascular e diminui os níveis de óxido nítrico, o qual é um potente oxidante responsável pela regulação do tônus vascular, pela homeostase da pressão arterial, fibrinólise, adesão de plaquetas e leucócitos, além de desempenhar um papel protetor inibindo a proliferação de células musculares lisas no endotélio (WU et al., 2017).

Quando ocorre o depósito de uma partícula de LDL no espaço subendotelial, ela é convertida em LDL oxidada por espécies reativas de

oxigênio que são geradas a partir do metabolismo normal (SUCIU et al., 2018). Uma vez que a LDL é oxidada, ela promove aumento das espécies reativas de oxigênio e inibe a produção de óxido nítrico. Com isso ela se torna um dos iniciadores da formação de estrias gordurosas e também acelera a progressão da lesão aterosclerótica (GARCÍA-GONZÁLEZ et al., 2015). Em longo prazo, a LDL oxidada poderá levar à apoptose de células musculares endoteliais e lisas (GONZALEZ e TRIGATTI, 2017).

A atividade quimiotática da LDL oxidada estimula a ligação de monócitos às células endoteliais, aumentando as propriedades adesivas da parede vascular. Há o recrutamento de monócitos para a camada íntima, os quais se diferenciam em macrófagos e aumentam a captação de LDL oxidada e a formação de células espumosas ou xantomatosas. Macrófagos ativados induzem a progressão da inflamação via citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases (HANSSON, 2006), promovem a degradação da matriz extracelular (TARÍN et al., 2009).

A proliferação de células musculares lisas e fibroblastos, por meio da produção de componentes da matriz extracelular (colágeno e proteoglicanos), contribuem para o espessamento das placas ateroscleróticas e a formação de um núcleo necrótico o qual é coberto por uma capa de colágeno tipo I (MAIOLINO et al., 2013). Embora esse remodelamento fibroproliferativo possa aumentar o tamanho da placa, a formação de uma capa fibrosa protetora sobre o núcleo necrótico proporciona estabilidade, impedindo a ruptura e a trombose (BENNETT, SINHA e OWENS, 2016).

1.3.6 REMODELAMENTO ARTERIAL

A aterosclerose é acompanhada por diferentes tipos de remodelamento arterial, dentre eles podemos citar a dilatação e a restrição da parede do vaso (ANSARDAMAVANDI et al., 2016; MA et al., 2010). A dilatação está associada com placas instáveis, suscetíveis ao rompimento, que têm a inflamação e proliferação como a principal alteração patológica (CILLA et al., 2013). A restrição é causada, em geral, pela calcificação e esclerose de placas em estágios tardios de aterosclerose (SCHOENHAGEN, NISSEN e TUZCU, 2003).

Durante o remodelamento arterial, células musculares lisas da camada íntima secretam colágeno, fibras elásticas e proteoglicanas para a matriz extracelular (LIU, et al., 2013). No processo inflamatório de formação da placa, a hiperplasia das células musculares lisas juntamente com a expressão de fatores de crescimento, levam ao aumento generalizado das fibras colágenas, caracterizando a fibrose (BROWN et al., 2016; REZVANI-SHARIF1, TAFAZZOLI-SHADPOUR e AVOLIO, 2019). Esse remodelamento arterial pode provocar alterações no diâmetro e na espessura do vaso em decorrência do espessamento intimal (STRONG, 1992).

O espessamento vascular não implica necessariamente aterosclerose, mas reflete alterações inflamatórias ligadas a respostas não ateroscleróticas como adaptações fisiológicas ao envelhecimento e ao estresse mecânico (IWAKIRI et al., 2012). Além disso, placas ateroscleróticas acentuadas não estão confinadas a regiões com espessamento intimal adaptativo. No entanto, já foi observada uma correlação positiva entre a distribuição do espessamento da camada íntima e média, e um nível elevado de aterosclerose (NAKASHIMA et al., 2002; FERRAZ et al., 2012).

Tem sido demonstrada associação entre o espessamento da camada íntima e média, determinada por ultrassom, e a severidade da aterosclerose (BOTS et al., 1997; AMATO et al., 2007; PRUISSEN et al., 2007; IWAKIRI et al., 2012). Há evidências de que lesões ateroscleróticas e o espessamento da camada íntima e média em artérias ilíacas condizem com espessamento e acúmulo de placas em outros leitos artérias (SUH et al., 2018; IWAKIRI et al., 2012). A doença cardiovascular aterosclerótica nas artérias ilíacas é assintomática (NAKAMURA et al., 2017) e está associada a aterosclerose sistêmica (NISHIHARA e YASUDA, 2017), o que contribui para os elevados índices de mortalidade (TAKAHARA et al., 2015; DUA e LEE, 2016; LEE et al., 2017).

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Apesar da ampla literatura abordando a temática aterosclerose, ainda há a necessidade de se esclarecer e investigar seus mecanismos morfológicos em relação aos diversos leitos arteriais, principalmente nas artérias ilíacas, uma vez que pacientes com placas acentuadas não demonstram sintomas de doença vascular periférica.

Além disso, a doença cardiovascular aterosclerótica das artérias ilíacas está associada a aterosclerose sistêmica. Pacientes com placas acentuadas estão associados a um histórico de infarto agudo do miocárdio, a ocorrência de acidente vascular encefálico e ao desenvolvimento de insuficiência renal, o que contribui ainda mais para os elevados índices de mortalidade.

Sendo assim, o estudo anatomopatológico proveniente de materiais de autópsia irá contribuir com a descrição de aspectos morfológicos da doença nas artérias ilíacas direita esquerda, por meio da aplicação de diferentes métodos, e com a identificação dos principais grupos de risco.

HIPÓTESE

3 HIPÓTESE

O espessamento das camadas íntima e média, a deposição de lipídios e de fibras colágenas ocorrem progressivamente à intensidade da aterosclerose e são métodos eficazes para a determinação da gravidade e prevenção da doença aterosclerótica nas artérias ilíacas. Além disso, o acometimento aterosclerótico é mais acentuado com o envelhecimento; no sexo masculino e na causa de morte cardiovascular.

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Em relação às ilíacas direita e esquerda de pacientes autopsiados, analisar os aspectos morfológicos da aterosclerose por diferentes métodos e associar a fatores de risco como envelhecimento, sexo e causa de morte.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

I. Correlacionar a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose com a idade e compará-las com o sexo e a causa de morte;

II. Correlacionar a espessura das camadas íntima e média com a idade e compará-las com o sexo e a causa de morte;

III. Correlacionar a porcentagem do depósito lipídico com a idade e compará-la com o sexo e a causa de morte;

IV. Correlacionar a porcentagem de fibras colágenas com a idade e compará-la com o sexo e a causa de morte.

V. Correlacionar as análises macroscópica e microscópica da intensidade da aterosclerose; a espessura das camadas íntima e média; a porcentagem do depósito lipídico e das fibras colágenas.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 DESENHO DA PESQUISA

Trata-se de um estudo quantitativo, observacional, transversal, retrospectivo e descritivo. Pertencente à área de Ciências Biológicas e Naturais, da disciplina de Patologia Geral.

5.2 DELINEAMENTO DA AMOSTRA

Foram avaliados 2931 protocolos de autópsias realizadas pela Disciplina de Patologia Geral no Hospital de Clínicas (HC) da UFTM, Uberaba, Minas Gerais, no período de 1963 a 2018. A partir desses protocolos, foram selecionados os materiais biológicos daqueles pacientes que apresentaram o laudo de autópsia completo, com informações relativas à idade (sendo selecionado aqueles em que a idade era superior a 18 anos), ao sexo e a causa de morte (cardiovascular ou não). Os casos em que os materiais biológicos não se encontravam em bom estado de conservação ou que tinham o laudo de autópsia incompleto, foram excluídos do estudo. Foi obtida uma amostra de 202 pacientes autopsiados. Após a seleção da amostra, do arquivo de peças anatômicas da Disciplina de Patologia Geral da UFTM, foram analisadas 202 autópsias, fixadas em formaldeído a 10%, sendo coletados 202 fragmentos de artéria ilíaca direita e 202 de artéria ilíaca esquerda.

5.3 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE MACROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE

Três examinadores realizaram a classificação da intensidade macroscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda. Para essa avaliação, foi considerada a extensão de estrias lipídicas, de placas ateromatosas, de fibrose e de calcificação, as quais serviram de referência para pontuar a intensidade do acometimento aterosclerótico. A classificação foi feita utilizando-se um critério já descrito na literatura (FERRAZ et al., 2012), em que a aterosclerose é categorizada de forma semi-quantitativa com o auxílio de uma escala não milimétrica de 12,0cm. Os examinadores determinaram a intensidade da aterosclerose registrando um ponto nessa escala. Em seguida, com um auxílio de uma régua, mediu-se a distância do início da escala ao ponto registrado para cada artéria ilíaca (figura 1). A intensidade da aterosclerose foi classificada como discreta, de 0,1cm a 4,0cm;

moderada, de 4,1cm a 7,0cm e acentuada, de 7,1cm a 12,0cm (FERRAZ et al., 2012). Dessa forma, foram observados vários graus da aterosclerose e valores acurados para a classificação discreta, moderada e acentuada.

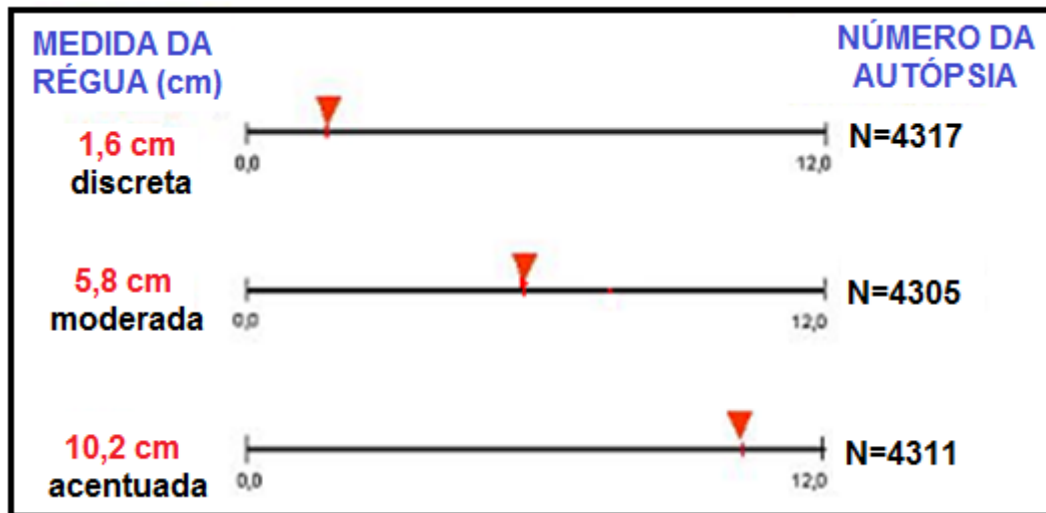


Figura 1. Classificação semi-quantitativa da intensidade macroscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas.

5.4 ANÁLISE MORFOMÉTRICA

Os fragmentos de artérias ilíacas direita e esquerda fixados em formaldeído a 10%, foram desidratados em álcoois com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilóis e incluídos em parafina. Após obtenção do bloco de parafina, foram realizados cortes seriados de 4 µm de espessura e obtidas lâminas para análise histopatológica.

5.5 AVALIAÇÃO DA INTENSIDADE MICROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE

Para avaliação da intensidade microscópica da aterosclerose as lâminas foram coradas por hematoxilina e eosina (HE) e vistas no microscópio de luz comum, na objetiva de 20x. A partir de toda a extensão do corte, a intensidade microscópica da aterosclerose foi classificada em discreta, quando o acometimento do corte analisado foi menor que 25%; moderada, quando entre 26% a 50% e acentuada quando acima de 50%. A presença de células espumosas, cristais de colesterol e calcificações foram utilizadas como parâmetro na avaliação da

intensidade do acometimento aterosclerótico (BENVENUTTI *et al.*, 2005; ZARINS, XU e GLAGOV, 2001).

5.6 MENSURAÇÃO DA ESPESSURA DAS CAMADAS ÍNTIMA E MÉDIA

As lâminas para mensuração da espessura das camadas íntima e média das artérias ilíacas direita e esquerda foram coradas por *Verhoeff*. A mensuração foi feita no software *Axio Vision*®, sendo a imagem do campo a ser mensurado digitalizada por meio de uma câmera acoplada ao microscópio. Quarenta medidas da camada íntima e quarenta da camada média foram obtidas, a medida da espessura das camadas foi expressa em micrômetros (μm) e realizada na objetiva de 20x, aumento final 320x. As medidas da camada íntima foram feitas do ponto mais externo da camada endotelial até o ponto mais interno da lâmina elástica interna, e na camada média, do ponto mais interno da lâmina elástica interna até o ponto mais externo da lâmina elástica externa (figura 2).

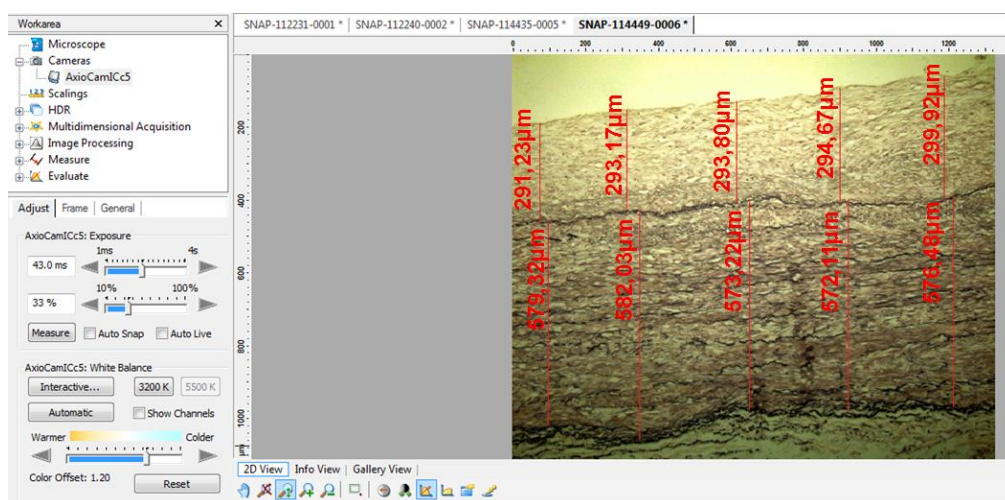


Figura 2. Mensuração no software *Axion Vision*® da espessura das camadas íntima e média de artérias ilíacas coradas por *Verhoeff*.

5.7 QUANTIFICAÇÃO DO DEPÓSITO LIPÍDICO

Os fragmentos fixados em formaldeído a 10%, foram lavados com solução tampão (Solução de Salina Tamponada PBS) e congelados no nitrogênio a temperatura de -180°C para confecção de blocos. Em seguida, foram realizados cortes seriados de $8\ \mu\text{m}$ de espessura no Criostato a -23°C . A partir deste material congelado as lâminas foram confeccionadas e coradas pelo Sudan Vermelho (figura

3). A quantificação foi realizada utilizando-se o *software Axio Vision®*. A imagem do campo a ser quantificado foi digitalizada por meio de uma câmera acoplada ao microscópio de luz comum. Em seguida, a área de depósito lipídico corada pelo Sudan Vermelho (figura 4) foi marcada pelo observador para obtenção do percentual de depósito lipídico por área de campo analisado (figura 5). A quantificação foi realizada na objetiva de 40x, aumento final 620x, sendo quantificados quarenta campos por lâmina.

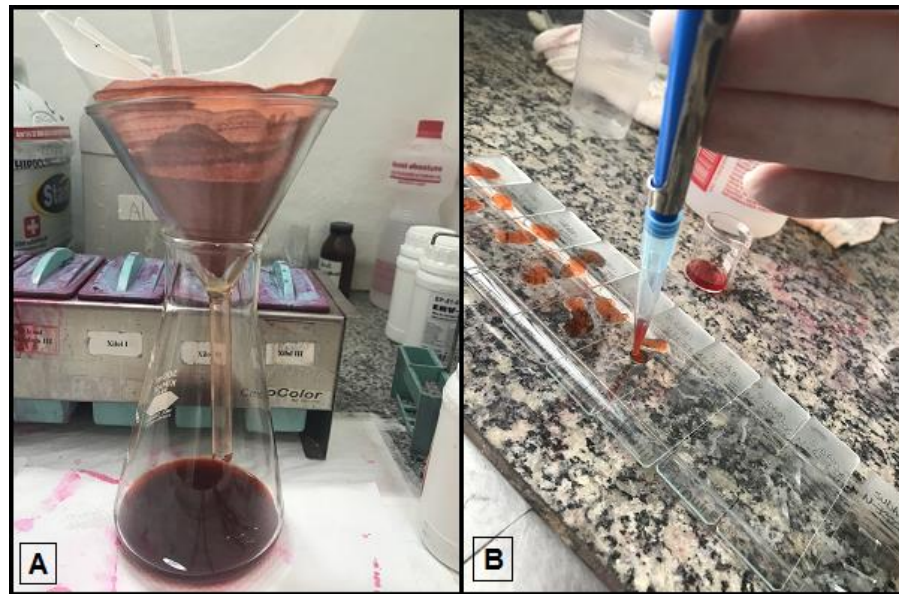


Figura 3. (A) Preparo da solução Sudan Vermelho. (B) Coloração das lâminas em tecido previamente congelado para análise do depósito lipídico.

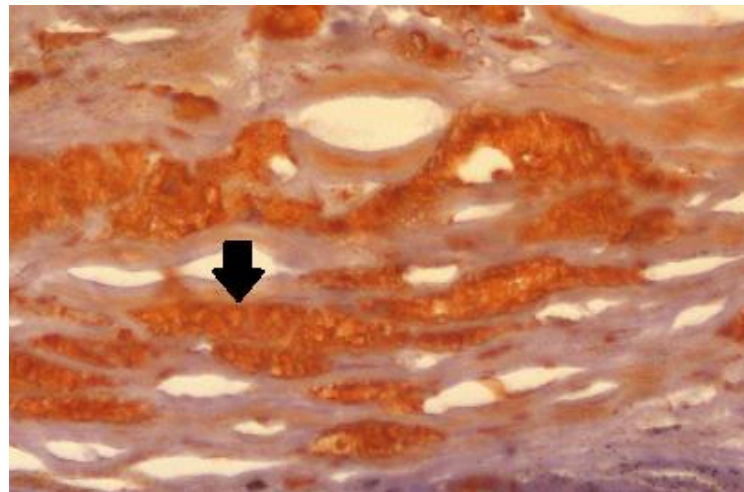


Figura 4. Fragmento de artéria ilíaca evidenciando em vermelho o depósito lipídico na camada íntima (seta), por meio da coloração Sudan Vermelho, na objetiva de 40x, aumento final 620x.

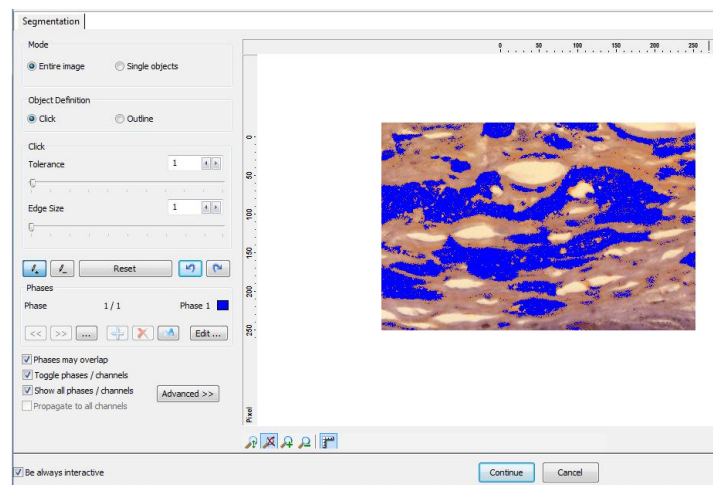


Figura 5. Quantificação do depósito lipídico de artéria ilíaca por meio do software *Axio Vision*®.

5.8 QUANTIFICAÇÃO DAS FIBRAS COLÁGENAS

A quantificação foi realizada nas camadas íntima e média por meio do software *Leica Qwin Plus*®. As lâminas foram coradas por *Picrossírius*, sendo quantificados quarenta campos por lâmina, no microscópio de luz comum, sob luz polarizada, na objetiva de 40x, aumento final 620x. A imagem do campo a ser quantificado foi digitalizada por meio de uma câmera acoplada ao microscópio. A área de fibras colágenas se apresentava com aspecto birrefringente e de cor avermelhada (figura 6). Essa área foi marcada pelo observador para obtenção do percentual de fibras colágenas por área de campo analisado (figura 7).

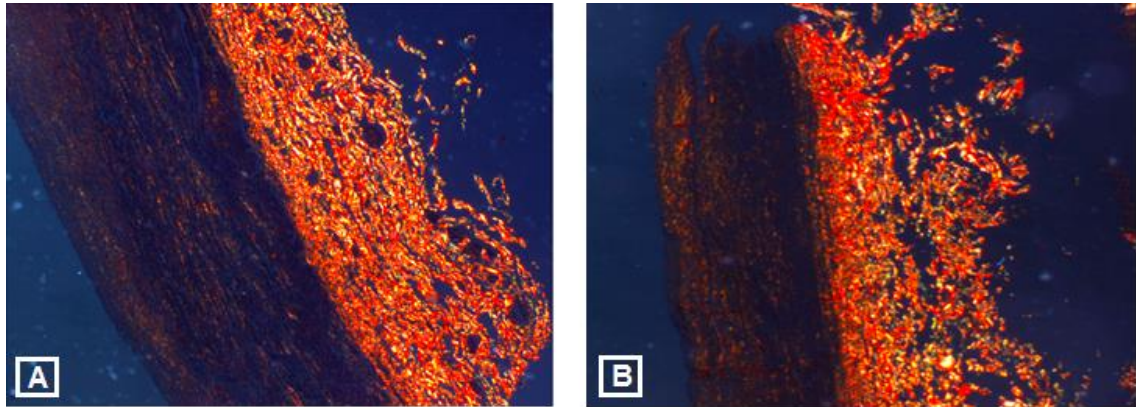


Figura 6. (A) Íliaca direita - (B) Íliaca esquerda. Corte histológico evidenciando as fibras colágenas birrefringentes, sob luz polarizada, coradas pelo *Picrosirius*, na objetiva de 10x.

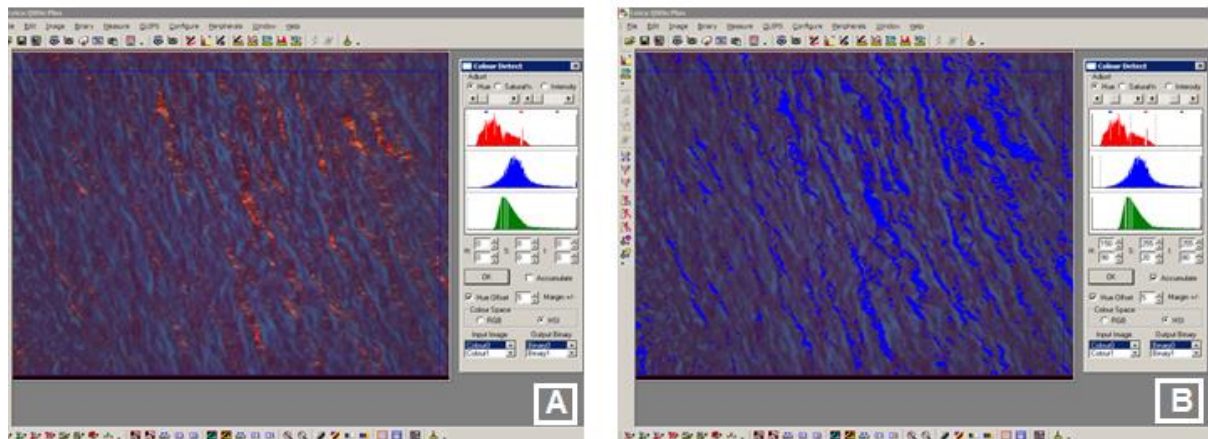


Figura 7. (A) Coloração por *Picrosirius* sob luz polarizada, na objetiva de 40x, das fibras colágenas, evidenciadas pelo aspecto birrefringente; (B) Fibras colágenas quantificadas no software *Leica Qwin Plus*®, na objetiva de 40x, aumento final 620x, evidenciadas pela área em azul.

5.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi elaborado um banco de dados no programa *Microsoft Excel*®. Os dados foram analisados utilizando-se o software *GraphPad Prism*® 5.0. Para verificar o tipo de distribuição das variáveis foi aplicado o teste estatístico de *Kolmogorov-Smirnov* (com *Dallal-Wilkinson-Lillie* para valor de p). Utilizamos o teste *Mann-Whitney* (U) para a distribuição não normal na comparação de dois grupos. Na comparação de três grupos foi usado o teste de *Kruskal Wallis* (K) para a distribuição não normal. Para correlação foi empregado o coeficiente de

correlação de *Spearman* (r_s) para distribuição não-normal. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando “p” foi menor que 5% ($p < 0,05$).

5.10 NORMAS PARA CONFECÇÃO DO MANUSCRITO

Para a elaboração escrita do trabalho foi consultado o manual para apresentação de trabalhos acadêmicos baseado nas normas de documentação da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) organizadas pela biblioteca universitária da UFTM (ALVES, SILVA e ALMEIDA, 2013).

5.11 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CEP-UFTM) sob o Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de número 1.754.676.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Na Tabela 1 está representada as características gerais da amostra de 202 pacientes autopsiados no HC-UFTM, no período de 1963 a 2018.

Tabela 1 - Características gerais da amostra.

Características gerais da amostra	
Pacientes autopsiados (n)	202
Idade Média (anos $\pm$ Desvio Padrão)	55,96 $\pm$ 17,62
Idoso n (%)	90 (44%)
Não idoso n (%)	112 (56%)
Sexo n (%)	
Masculino	127 (62%)
Feminino	75 (38%)
Causa de morte n (%)	
Cardiovascular	93 (47%)
Não cardiovascular	109 (53%)

6.2 INTENSIDADE MACROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE

Foram encontrados diversos graus para a intensidade macroscópica da aterosclerose, sendo que na artéria ilíaca direita variou de 0,5cm a 11,5cm com média de 5,71 e na esquerda variou de 0,8cm a 11,5cm com média de 5,55. Dentre as artérias ilíacas direita, 92 (45,54%) tiveram sua intensidade classificada em discreta, 64 (31,68%) em moderada e 46 (22,77%) em acentuada. Já nas artérias ilíacas esquerda, 99 (49%) tiveram sua intensidade classificada em discreta, 57 (28,22%) em moderada e 46 (22,77%) em acentuada (figura 8). A intensidade macroscópica correlacionou-se de forma positiva e significativa com a idade dos pacientes nas artérias ilíacas direita e esquerda ($rS=0,6359$; $p<0,0001$). Os idosos tiveram maior intensidade de aterosclerose de forma significativa quando comparada aos não-idosos (Tabela 2). Em relação ao sexo, o masculino apresentou maior acometimento aterosclerótico quando em relação ao feminino, sendo essa diferença significativa (Tabela 2). A intensidade macroscópica da aterosclerose nos pacientes com causa de morte cardiovascular foi significativamente maior quando comparados aos com causa de morte não cardiovascular (Tabela 2).

Figura 8. Análise da intensidade macroscópica da aterosclerose.



Macroscopia das artérias ilíacas direita e esquerda, fixadas em formaldeído a 10%, de pacientes autopsiados no HC/UFTM, no período de 1963 a 2018. A-Ilíaca direita e esquerda evidenciando pequena quantidade de estrias lipídicas em sua extensão, sendo a intensidade macroscópica da aterosclerose classificada em discreta. B-Ilíaca direita e esquerda evidenciando placas ateromatosas em sua extensão, sendo a intensidade macroscópica da aterosclerose classificada em moderada. C-Ilíaca direita e esquerda evidenciando placas fibrosas e ateromatosas com calcificações e trombos, sendo a intensidade macroscópica da aterosclerose classificada em acentuada.

6.3 INTENSIDADE MICROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE

A intensidade microscópica da aterosclerose visto à microscopia variou de 5% a 91% com média de 54% na artéria ilíaca direita, e de 5% a 95% com média de 50% na esquerda. Dentre as artérias ilíacas direita 23 (12%) tiveram seu grau de aterosclerose classificado em discreto, 43 (21%) em moderado e 136 (67%) em acentuado. Nas ilíacas esquerdas 37 (18%) tiveram seu grau de aterosclerose classificado em discreto, 43 (21%) em moderado e 122 (61%) em acentuado. Para a idade, foi encontrada uma correlação positiva e significativa ($r_s=0,5612$; $p<0,0001$), sendo a intensidade microscópica da aterosclerose, significativamente maior nos idosos, quando comparados aos não-idosos (Tabela 2). Em relação ao sexo e a causa de morte, o acometimento aterosclerótico, na avaliação microscópica foi significativamente maior no sexo masculino e nos pacientes com causa de morte cardiovascular (Tabela 2).

6.4 COMPARAÇÃO DA INTENSIDADE MACROSCÓPICA E MICROSCÓPICA DA ATEROSCLEROSE

As diferentes classificações da intensidade da aterosclerose, discreta, moderada e acentuada, apresentaram diferença significativa, tanto na análise macroscópica como na microscópica (figura 9). Ambas se correlacionaram de forma positiva e significativa (figura 10).

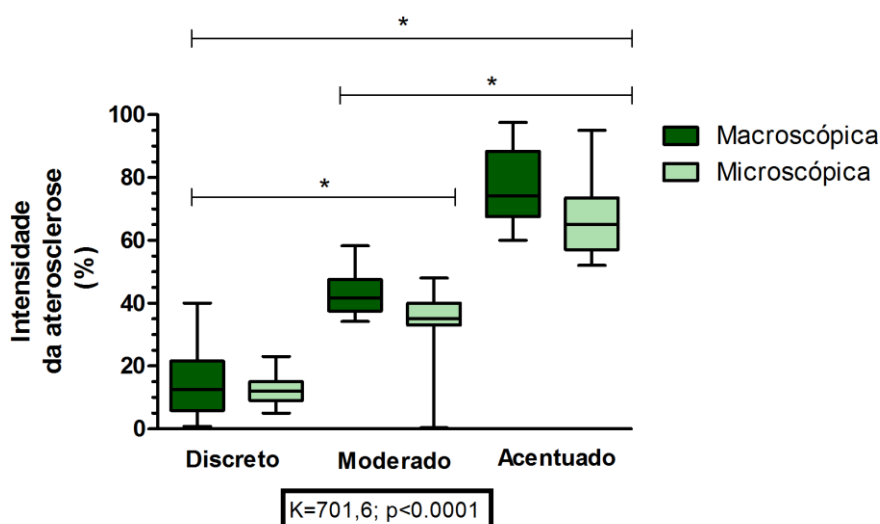


Figura 9. Comparação da intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda.

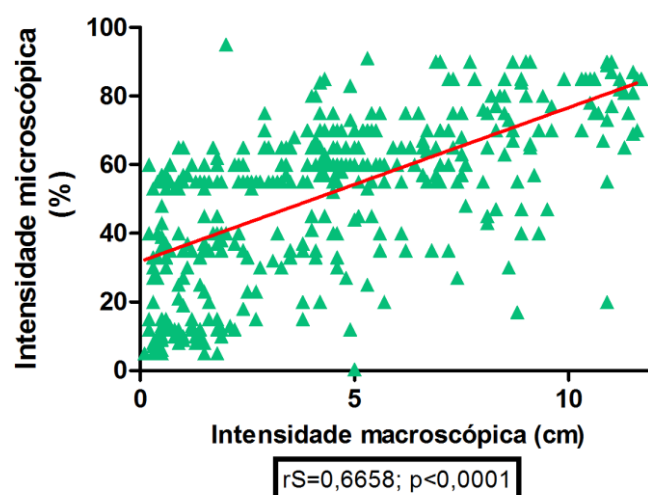
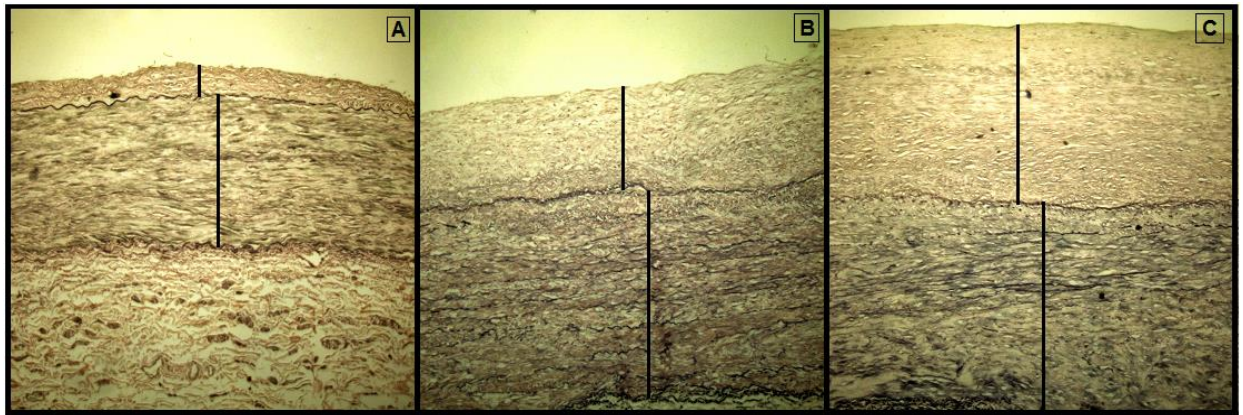


Figura 10. Correlação da intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda.

6.5 ESPESSURA DAS CAMADAS ÍNTIMA E MÉDIA

Foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre a espessura da camada íntima ($rS=0,5226; p<0,0001$) (figura 11) e da camada média ($rS=0,1152; p=0,0206$) (figura 11). Os idosos tiveram maior espessura das camadas íntima e média quando comparados aos não-idosos, sendo essa diferença significativa somente para a camada íntima (Tabela 2). Em relação ao sexo, na camada íntima o sexo masculino teve maior espessura, com diferença significativa, que o feminino (Tabela 2). Sendo o mesmo resultado encontrado na camada média, porém sem diferença significativa (Tabela 2). Os pacientes com causa de morte cardiovascular apresentaram maior espessura na camada íntima, de forma significativa (Tabela 2). Na camada média a espessura também foi maior nos pacientes com causa de morte cardiovascular, mas sem diferença significativa (Tabela 2). Foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre a espessura das camadas íntima e média e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose (Figura 12).

Figura 11. Espessamento da camada íntima e média de artéria ilíaca.



Observa-se um aumento na espessura das camadas íntima e média com o avançar da idade:

- (A) Artéria ilíaca de paciente autopsiado com 30 anos;
- (B) Artéria ilíaca de paciente autopsiado com 50 anos;
- (C) Artéria ilíaca de paciente autopsiado com 70 anos.

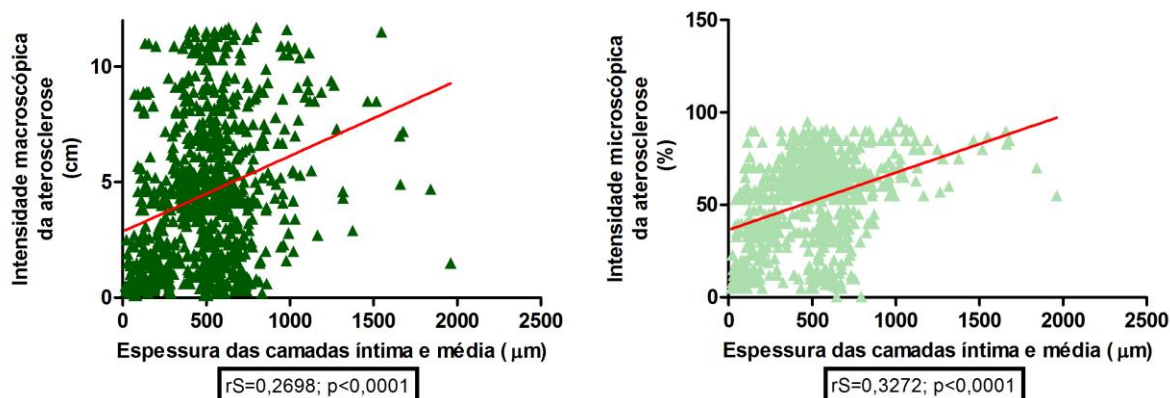


Figura 12. Correlação da espessura das camadas íntima e média e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose nas artérias ilíacas direita e esquerda.

6.6 DEPÓSITO LIPÍDICO

A porcentagem de depósito lipídico correlacionou-se de forma positiva e significativa com a idade dos pacientes nas artérias ilíacas direita e esquerda ($rS=0,4220; p<0,0001$). Os idosos tiveram maior porcentagem de depósito lipídico de forma significativa quando comparada aos não-idosos (Tabela 2). Em relação ao sexo, a maior porcentagem de depósito lipídico ocorreu no sexo masculino (Tabela 2). Os pacientes com causa de morte cardiovascular apresentaram uma porcentagem significativamente maior de depósito lipídico em relação aos com causa de morte não cardiovascular (Tabela 2). A porcentagem de depósito lipídico se correlacionou de forma positiva e significativa com a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose e com a espessura das camadas íntima e média (figura 13).

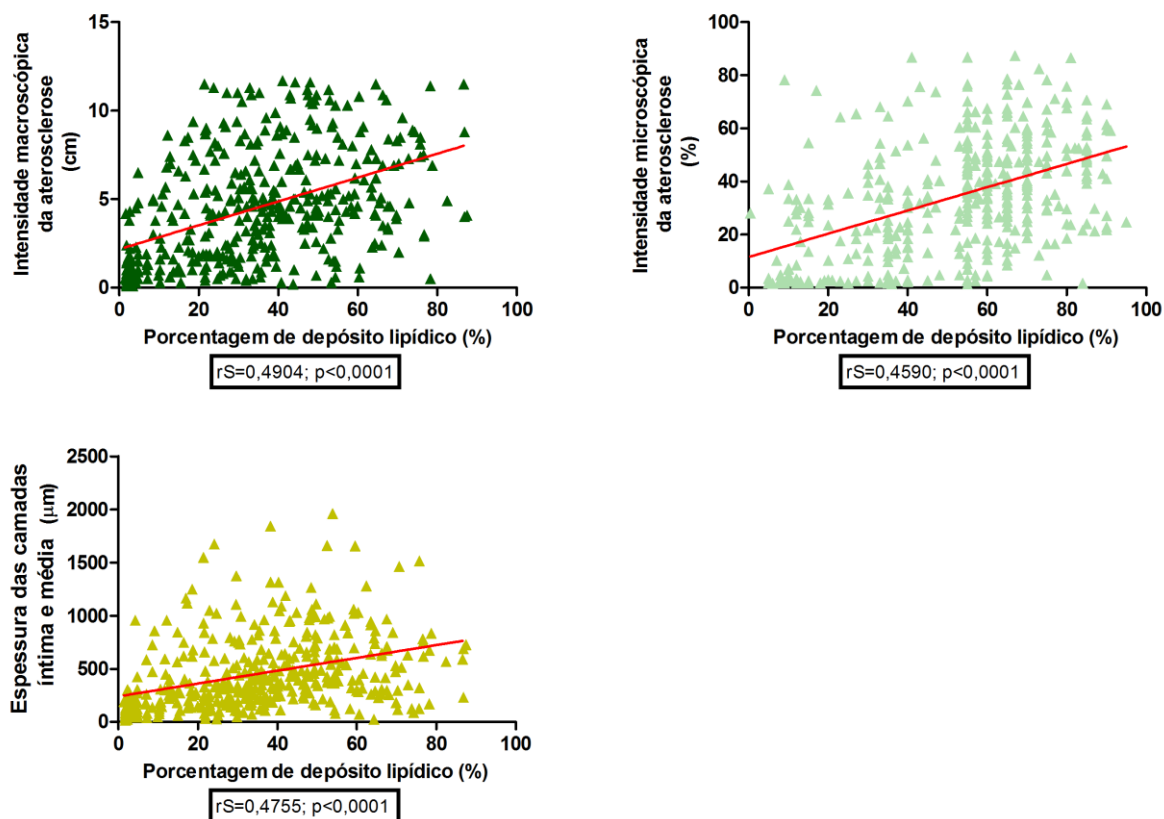


Figura 13. Correlação entre a quantificação do depósito lipídico, nas artérias ilíacas direita e esquerda, e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose, e a espessura das camadas íntima e média.

6.7 FIBRAS COLÁGENAS

As fibras colágenas correlacionaram-se de forma positiva e significativa com a idade ($rS=0,1502$; $p=0,0025$), sendo que os idosos tiveram maior porcentagem de fibras colágenas quando comparados aos não-idosos (Tabela 2). Na comparação da porcentagem de fibras colágenas nas artérias ilíacas direita e esquerda com o sexo, a maior porcentagem foi observada no sexo masculino, com diferença significativa para o sexo feminino (Tabela 2). Em relação a causa de morte, a cardiovascular apresentou maior porcentagem de fibras colágenas, de forma significativa, quando comparada a não cardiovascular (Tabela 2). Foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre a porcentagem das fibras colágenas e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose, sendo o mesmo resultado

encontrado entre as fibras colágenas e a espessura das camadas íntima e média (Figura 14).

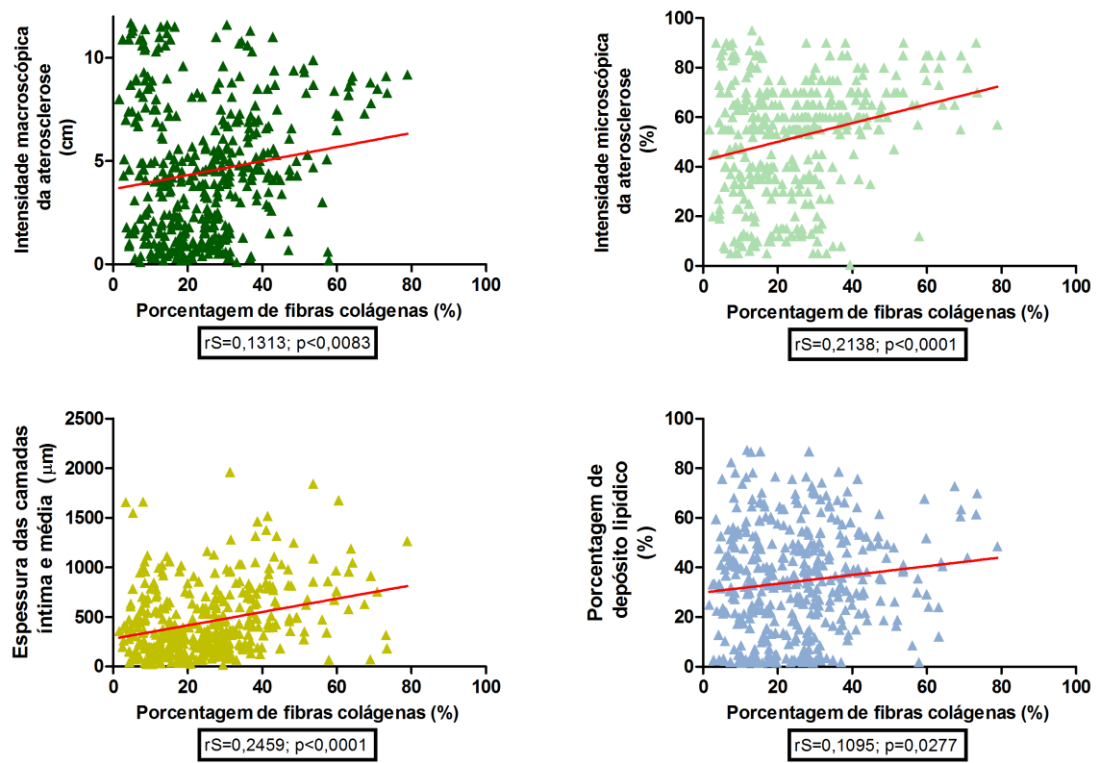


Figura 14. Correlação entre a porcentagem de fibras colágenas e a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose; a espessura das camadas íntima e média e a porcentagem de depósito lipídico das artérias ilíacas direita e esquerda.

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

Por meio do estudo anatomopatológico de 404 fragmentos de artérias ilíacas direita e esquerda, provenientes de 202 pacientes autopsiados, foi possível descrever aspectos morfológicos, os quais contribuem com o entendimento do acometimento da doença aterosclerótica nesses leitos arteriais.

Ao avaliarmos a intensidade da aterosclerose na macroscopia e microscopia, foi encontrado um acometimento aterosclerótico semelhante entre as artérias ilíacas direita e esquerda da amostra selecionada. Anatomicamente, as áreas de bifurcação nas ramificações arteriais são vulneráveis ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas devido a hemodinâmica alterada no local da ramificação (CUNNINGHAM e GOTLIEB, 2005). A área de cisalhamento da bifurcação está associada à expressão gênica elevada de mediadores inflamatórios pró-aterogênicos e atividade de metaloproteinases da matriz, bem como múltiplos marcadores de disfunção endotelial que são essenciais para a formação e progressão da placa aterosclerótica (NAKAZAWA, YAZDANI e FINN, 2010).

A intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose foi significativamente maior com o avançar da idade. A idade tem sido demonstrada como um fator de risco significativo para aterosclerose nas artérias ilíacas (ZAVATTA e MEL, 2018; HENDRIKS et al., 2017; HENDRIKS et al., 2015; STROBL et al., 2013). Outro estudo corrobora com nossos achados ao relatar um aumento de placas ateroscleróticas acentuadas e assintomáticas nas ilíacas de pacientes de meia-idade (FERNANDEZ-FRIERA et al., 2015).

Em nosso estudo, a presença de calcificações serviu de critério para classificar a intensidade da aterosclerose como acentuada, sendo essa intensidade significativamente maior nos pacientes idosos. Calcificações arteriais estão fortemente associadas a fatores de risco cardiovasculares (MADHAVAN et al., 2014). A calcificação predominante em artérias ilíacas é a intimal, o que indica que o processo aterosclerótico é o principal causador de calcificações nesses leitos arteriais (HENDRIKS et al., 2017; STROBL et al., 2013). Já foi visto que a calcificação é uma complicação particularmente

predominante no público idoso (CHEN, ENGERT e THANASSOULIS, 2019). O que ressalta ainda mais a idade como um fator de risco prevalente para aterosclerose.

Nosso estudo mostrou uma intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose significativamente maior nos pacientes do sexo masculino. Esse resultado condiz com outras pesquisas que relatam um acometimento aterosclerótico nas artérias ilíacas mais acentuado no sexo masculino, porém até os 60 anos (HENDRIKS et al., 2017; NAKAMURA et al., 2017). É bem conhecido que as mulheres jovens têm muito menos aterosclerose em relação aos homens (GO et al., 2014). No entanto, após a menopausa, o risco de doenças cardiovasculares começa a aumentar nas mulheres e pode até exceder o dos homens (DUVALL, 2003; NAKAMURA et al., 2017).

Acredita-se amplamente que o estrogênio seja o responsável pela proteção das mulheres contra doenças cardiovasculares na faixa etária pré-menopausa (MATHUR et al., 2015). Existem propriedades bem documentadas da ação protetora do estrogênio contra a doença aterosclerótica, como por exemplo a potencialização da síntese de óxido nítrico, no qual acredita-se que sua diminuição esteja totalmente relacionada com lesão endotelial (OSTADAL e OSTADAL, 2014). Além disso, o estrogênio diminui o estresse oxidativo, induz vasodilatação e inibe a proliferação de células musculares lisas (MENDELSON e KARAS, 2005).

Um estudo relata ainda que a diferença do acometimento aterosclerótico para o sexo masculino e feminino também está relacionada a forma como ambos respondem fisiologicamente aos fatores de risco relativos a doença, como tabagismo, obesidade, diabetes e hipertensão (CIFKOVA et al., 2019). Apesar das mulheres fumarem menos, o tabagismo parece ser mais grave no sexo feminino. A obesidade é prevalente no sexo feminino, a gordura visceral leva a uma condição de resistência à insulina, o que aumenta ainda mais o risco de doença cardiovascular. A hipertensão também é predominante no sexo feminino, principalmente após a menopausa, e o Diabetes Mellitus diminui ainda mais a expectativa de vida no sexo feminino quando comparado ao masculino (CIFKOVA et al., 2019).

No entanto, um estudo feito com homens e mulheres de 39 a 79 anos, demonstra que a prática de atividade física diminui o risco de doença cardiovascular em ambos (LANCHMAN et al., 2018). Portanto, evitar um estilo de vida sedentário aumenta substancialmente a qualidade de vida (FRANCO et al., 2005). Um outro estudo feito em gêmeos do sexo masculino e feminino revela ainda que a prática de atividade física diminui o risco de doença cardiovascular independente de fatores genéticos (KOKKINOS, 2016). Segundo a literatura a inatividade física é tão grave quanto os fatores de risco para doença cardiovascular mais tradicionais como tabagismo, obesidade e hipertensão (KOKKINOS e MYERS J, 2010).

A intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose apresentou um aumento significativo nos pacientes com causa de morte cardiovascular. A doença cardiovascular é a causa mais importante de morbidade e mortalidade nos países ocidentais, sendo a aterosclerose a manifestação mais comum (ALLISON et al., 2012; FOWKES et al., 2006). Sua prevalência aumentou em todos os grupos etários nos últimos 20 anos (SAMPSON et al., 2014).

A aterosclerose generalizada das artérias ilíacas está associada a um elevado índice de complicações no tratamento endovascular (KADOYA et al., 2017) e a uma piora na qualidade de vida, uma vez que sua evolução pode levar ao comprometimento de membros inferiores (ALLISON et al., 2012; WICKSTRÖM et al., 2017), o que contribui com o aumento no número de óbitos em pacientes acometidos por esta doença nestes leitos arteriais. Além disso, a alta mortalidade dos pacientes com a doença aterosclerótica nas artérias ilíacas está relacionada a ruptura das placas, o que predispõe a ocorrência de eventos cardiovasculares significativos (OKURA et al., 2010; HORIMATSU et al., 2017).

Em nosso estudo, foi encontrada uma correlação positiva e significativa entre o espessamento de ambas as camadas e a idade, sendo esse espessamento significativamente maior nos pacientes idosos. A espessura da camada íntima e média é um parâmetro estabelecido para avaliação da aterosclerose, utilizado amplamente como um indicador de carga aterosclerótica generalizada e um preditor de eventos cardiovasculares (NEZU et al., 2016; HUANG et al., 2016; CHO et al., 2016).

O espessamento arterial é um processo inerente ao envelhecimento (FERRAZ et al., 2012). Em geral, regiões de espessamento arterial representam adaptações fisiológicas ao estresse mecânico secundário a variações no fluxo e tensão arterial (URSCHEL et al., 2012). Nas áreas em que é possível observar um espessamento arterial antes do desenvolvimento da aterosclerose, células musculares lisas encontram-se presentes abundantemente. Esse espessamento não aterosclerótico é denominado espessamento intimal difuso ou espessamento intimal adaptativo (NAKASHIMA et al., 2002).

No entanto, em resposta a condições patológicas, tais como estresse ou inflamação, as células endoteliais liberam citocinas e fatores de crescimento que influenciam na homeostase da parede vascular (URSCHEL et al., 2012). Na doença aterosclerótica, esse espessamento é caracterizado pelo acúmulo de lipídios extracelulares, hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas e uma matriz de proteoglicanos (SCHWARTZ, VIRMANI e ROSENFELD, 2000; NAKAGAWA e NAKASHIMA, 2018).

Como o avançar da idade é um fator que contribui com aumento da intensidade da doença aterosclerótica, o espessamento das camadas íntima e média encontrado no presente estudo se mostrou um processo inerente a essa condição. Assim como nosso estudo, em que os pacientes de 18 a 40 anos, 40 a 59 e acima de 59, apresentaram um aumento progressivo do espessamento das camadas íntima e média, outros estudos, em artérias aortas e ilíacas, relatam um aumento significativo do espessamento dessas camadas após os 70 anos (FERRAZ et al., 2012; NAKAMURA et al., 2017).

No sexo masculino o espessamento das camadas íntima e média foi maior em relação ao feminino. Por ser o espessamento arterial uma resposta a inflamação, esse aumento no sexo masculino deve estar relacionado a maior intensidade da aterosclerose encontrada nos homens do presente estudo. Achados semelhantes a esse foram vistos em outro estudo em que o sexo masculino também apresentou maior espessamento da camada íntima e média nas artérias ilíacas, porém até os setenta anos, idade em que as placas ateroscleróticas se mostraram mais acentuadas para este sexo. Após os setenta anos, no sexo feminino, o espessamento da camada íntima e média

superou o do masculino, assim como a presença das placas acentuadas (NAKAMURA et al., 2017). O maior espessamento arterial encontrado no sexo masculino em nosso estudo parece, portanto, ser resultado de uma aterosclerose mais grave presente nos homens da amostra selecionada.

Os pacientes com causa de morte cardiovascular tiveram as camadas íntima e média mais espessadas. Já foi demonstrado, em uma comparação de dois grupos de pacientes, sendo um controle e um com doença aterosclerótica, que o espessamento da camada íntima e média de artérias ilíacas foi significativamente maior no grupo com aterosclerose (IWAMOTO et al., 2016). Em uma análise de autópsia, a aterosclerose de artérias ilíacas se mostrou mais acentuada de acordo com o aumento do espessamento da camada íntima e média (IWAKIRI et al., 2012; NAKAMURA et al., 2017).

A avaliação do espessamento das camadas íntima e média e de placas ateroscleróticas se tornou um método para a classificação do risco de doença cardiovascular na prática clínica (NAQVI et al., 2010; PETERS; GROBBEE e BOTS, 2011; MITA et al., 2017). Conforme citado anteriormente, a aterosclerose é a manifestação mais comum de doença cardiovascular (ALLISON et al., 2012) o que justifica o maior espessamento nos pacientes que foram a óbito por causas cardiovasculares em nosso estudo.

A deposição de lipídios entre as artérias ilíacas direita e esquerda foi bastante semelhante, não havendo diferença significativa. A porcentagem de lipídios aumentou significativamente com o avançar da idade, sendo significativamente maior nos pacientes idosos. A concentração de lipídios aterogênicos é maior em decorrência do aumento da idade (MC AULEY e MOONEY, 2014), sendo as recomendações para o controle das concentrações lipídicas no organismo, significativamente mais frequentes com o envelhecimento (MIEDEMA et al., 2015; KARLSON et al., 2017). No entanto, os mecanismos propostos para explicar esse aumento, como reduções nas taxas de liberação de LDL no plasma ou a redução no número de receptores de LDL, ainda não foram totalmente definidos (MC AULEY e MOONEY, 2014).

Em nosso estudo, nos pacientes do sexo masculino foi observada a maior porcentagem de lipídios quando comparados com o sexo feminino. Em geral, homens têm um perfil lipídico plasmático mais aterogênico do que

mulheres na fase em que estas antecipam a menopausa (WANG, MAGKOS, e MITTENDORFER, 2011). Nessa fase, as mulheres aceleraram a produção e a depuração do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade em comparação com os homens, resultando em concentrações globais de LDL mais baixas (MATTHAN et al., 2008). Além disso, elas apresentam concentrações mais elevadas de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), na qual atua na mobilização do colesterol reduzindo seus níveis plasmáticos (MATTHAN et al., 2008).

Essas diferenças específicas no perfil lipídico plasmático em relação ao sexo, são em parte, devido aos hormônios sexuais endógenos, os quais são importantes moduladores do metabolismo lipídico (WANG, MAGKOS, e MITTENDORFER, 2011), e promovem um perfil lipídico plasmático basal menos aterogênico nas mulheres em comparação com homens, estando portando sujeitas as manifestações tardias de doenças cardiovasculares e ao aumento do risco após a menopausa (LEENING et al., 2014; BENJAMIN et al., 2019; KARLSON et al., 2017) de tal maneira que as taxas de risco para doenças cardiovasculares sejam semelhantes em ambos os sexos para a mesma faixa etária (TOWNSEND et al., 2014).

Em relação a causa de morte, aqueles que foram a óbito por causas cardiovasculares apresentaram um aumento significativo na porcentagem de lipídios em relação aos que morreram por causas não cardiovasculares. O metabolismo de lipídios e seus níveis séricos variam em função da combinação de dieta e fatores genéticos, sendo considerados de grande risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (FU et al., 2015; TOTH, 2016; DRON e HEGELE, 2017). Estudos observacionais demonstram que os níveis de lipídios podem promover a aterosclerose e são, portanto, preditores significativos de doença cardiovascular (LIU et al., 2013; HANDELSMAN e SHAPIRO, 2017), visto que o grau de aterosclerose aumenta proporcionalmente com o aumento da intensidade da deposição lipídica (WILLECKE et al., 2015).

Não houve diferença significativa entre a porcentagem de fibras colágenas das artérias ilíacas direita e esquerda. Foi encontrado um aumento significativo delas com o avançar da idade, sendo observada uma prevalência

nos pacientes idosos. As fibras colágenas são componentes da matriz extracelular, sua acumulação é um processo característico em placas ateroscleróticas, resultante da hiperplasia de células musculares lisas e da expressão de fatores de crescimento (KATSUDA et al., 1992; BROWN et al., 2016; REIMANN et al., 2017; REZVANI-SHARIF1, TAFAZZOLI-SHADPOUR e AVOLIO, 2019). São depositadas, na aterogênese, por células musculares lisas e fornecem força elástica à capa fibrosa, estabilizando a placa e reduzindo a probabilidade de ruptura (ADIGUZE et al., 2009).

Ainda que em nosso estudo tenha sido encontrado um aumento progressivo de fibras colágenas com o avançar da idade, outros trabalhos não demonstram essa relação (FERRAZ et al., 2012; RAMALHO et al., 2013). No entanto, evidenciam que em pacientes acima de 78 anos há um acúmulo maior dessas fibras (FERRAZ et al., 2012). Por ser o envelhecimento um processo fisiológico no qual ocorre diminuição da atividade de fibroblastos, é esperado que o avançar da idade leve, portanto, a uma redução de fibras colágenas (ASHCROFT et al., 1997; SWIFT et al., 1999). O que revela que o aumento dessas fibras com o avançar da idade, encontrado em nosso trabalho, esteja relacionado a intensidade do acometimento aterosclerótico.

Os pacientes do sexo masculino apresentaram maior porcentagem de fibras colágenas, o que também pode estar relacionado ao fato de que nesses pacientes a intensidade do acometimento aterosclerótico foi significativamente maior. Além disso, é importante destacar o papel protetor do estrogênio presente nas mulheres. Como dito anteriormente, este hormônio é capaz de inibir a proliferação de células musculares lisas presentes na parede arterial (MENDELSON e KARAS, 2005), contribuindo assim para a diminuição de fibras colágenas.

Foi encontrado um aumento significativo de fibras colágenas nos pacientes com causa de morte cardiovascular. A morte por eventos cardiovasculares demonstra ter relação com a presença de doença aterosclerótica (ALLISON et al., 2012), o que justifica o maior acúmulo de fibras colágenas nestes pacientes, devido ao processo de deposição dessas fibras já desde o início da formação de placas (REIMANN et al., 2017).

Nosso trabalho mostrou uma correlação positiva e significativa entre a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose; a espessura das camadas íntima e média; a porcentagem de depósito lipídico e de fibras colágenas, o que evidencia o envolvimento de todos estes processos na doença aterosclerótica de artérias ilíacas, demonstrando serem bons métodos de classificação do risco da doença. Resultados semelhantes ao nosso foram observados em um estudo que o espessamento arterial de artérias ilíacas se correlacionou de forma positiva com placas ateroscleróticas acentuadas (NAKAMURA et al., 2017). Outro estudo encontrou uma correlação positiva e significativa entre espessamento arterial em pacientes cujos níveis de adiposidade estavam elevados (GOOTY et al., 2018), o que também indica a forte associação entre o espessamento arterial e o perfil lipídico.

A correlação positiva e significativa, observada em nosso estudo, das fibras colágenas com a intensidade macroscópica e microscópica da aterosclerose; o espessamento das camadas íntima e média e o depósito lipídico, parece ser um fato inédito. Sendo assim, nosso resultado ressalta a importância das fibras colágenas na aterogênese e revela ainda que o papel dessas fibras pode ser útil como indicador de risco cardiovascular.

CONCLUSÃO

8 CONCLUSÃO

A classificação da intensidade da aterosclerose; o espessamento da camada íntima e média; a quantificação do depósito lipídico e das fibras colágenas demonstram serem métodos eficazes na determinação da severidade da doença aterosclerótica nas artérias ilíacas e indicadores de carga aterosclerótica e preditores de eventos cardiovasculares. Portanto, fornecem ferramentas para uma avaliação mais sensível dos grupos de risco e das alterações precoces associadas à aterosclerose pré-clínica.

Na amostra analisada, os pacientes idosos; do sexo masculino e que foram à óbito por causa cardiovascular apresentaram maior intensidade da aterosclerose; maior espessamento das camadas íntima e média e maior porcentagem de fibras colágenas e de depósito lipídico. Sendo, portanto, o avançar da idade; o sexo masculino e a causa de morte cardiovascular os principais fatores de risco identificados em nosso estudo.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEDINZADEH, N.; PEDRAM, B.; SADEGHIAN, Y.; NODUSHAN, S. M.; GILASGAR, M.; DARVISH, M.; MOKARIZADEH, A. A histopathological analysis of the epidemiology of coronary atherosclerosis: an autopsy study. *Diagn Pathol*, vol.3, p.87, 2015.

ABOYANS, V.; RICCO, J. B.; BARTELINK, M. E. L.; BJÖRCK, M.; BRODMANN, M.; COHNERT, T.; COLLET, J. P.; CZERNY, M.; DE CARLO, M.; DEBUS, S.; ESPINOLA-KLEIN, C.; KAHAN, T.; KOWNATOR, S.; MAZZOLAI, L.; NAYLOR, A. R.; ROFFI, M.; RÖTHER, J.; SPRYNGER, M.; TENDERA, M.; TEPE, G.; VENERMO, M.; VLACHOPOULOS, C.; DESORMAIS, I. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, vol. 39, p.763-816, 2018.

ADIGUZEL, E.; AHMAD, P. J.; FRANCO, C.; BENDECK, M. P. Collagens in the progression and complications of atherosclerosis *Vasc. Med*, vol.14, p.73-89, 2009.

ALLISON, M. A.; HIS, S.; WASSEL, C. L.; MORGAN, C.; IX, J. H.; WRIGHT, C. M.; CRIQUI, M. H. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality. *Send to Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Volume 32(1), p.140-6, 2012.

ALLISON, M. A.; HIS, S.; WASSEL, C. L.; MORGAN, C.; IX, J. H.; WRIGHT, C. M.; CRIQUI, M. H. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality. *Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 32, p.140-6, 2012.

ALVES, B.G.; SILVA, I; ALMEIDA, M.S. Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos baseado nas normas de documentação da ABNT / Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Biblioteca Universitária, 2013.

AMATO M1, MONTORSI P, RAVANI A, OLDANI E, GALLI S, RAVAGNANI PM, TREMOLI E, BALDASSARRE D. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings. *Eur Heart J*, volume 28, p.2094e101, 2007.

ANSARDAMAVANDI, A.; TAFAZZOLI-SHADPOUR, M.; OMIDVAR, R.; JAHANZAD, I. Quantification of effects of cancer on elastic properties of breast tissue by atomic force microscopy. *J Mech Behav Biomed Mater*. volume 60, p.234–242, 2016.

ANTONIOU, G. A.; GEORGIADIS, G. S.; ANTONIOU, S. A.; MAKAR, R. R.; SMOUT, J. D.; TORELLA, F. Bypass surgery for chronic lower limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*, vol.4, p.2000, 2017.

ASHCROFT, G. S.; KIELTY, C. M.; HORAN, M. A.; FERGUSON, M. W. Age-related changes in the temporal and spatial distributions of fibrillin and elastin mRNAs and proteins in acute cutaneous wounds of healthy humans. *J Pathol*, Edinburgh, v.183, p.80-9, 1997.

BASTIEN, M.; POIRIER, P.; LEMIEUX, I.; DESPREÂS, J. P. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. Volume 56(4), p.369-81, 2014.

BENJAMIN, E. J.; MUNTNER, P.; ALONSO, A.; BITTENCOURT, M. S.; CALLAWAY, C. W.; CARSON, A. P.; CHAMBERLAIN, A. M.; CHANG, A. R.; CHENG, S.; DAS, S. R.; DELLING, F. N.; DJOUSSE, L.; ELKIND, M. S. V.; FERGUSON, J. F.; FORNAGE, M.; JORDAN, L. C.; KHAN, S. S.; KISSELA, B. M.; KNUTSON, K. L.; KWAN, T. W.; LACKLAND, D. T.; LEWIS, T. T.; LICHTMAN, J. H.; LONGENECKER, C. T.; LOOP, M. S.; LUTSEY, P. L.; MARTIN, S. S.; MATSUSHITA, K.; MORAN, A. E.; MUSSOLINO, M. E.; O'FLAHERTY, M.; PANDEY, A.; PERAK, A. M.; ROSAMOND, W. D.; ROTH, G. A.; SAMPSON, U. K. A.; SATOU, G. M.; SCHROEDER, E. B.; SHAH, S. H.; SPARTANO, N. L.; STOKES, A.; TIRSCHWELL, D. L.; TSAO, C. W.; TURAKHIA, M. P.; VANWAGNER, L. B.; WILKINS, J. T.; WONG, S. S.; VIRANI, S. S. Heart disease and stroke Statistics-2019 update: a report from the american heart association. *Circulation*, vol.139, p.e56-e66, 2019.

BENNETT, M. R.; SINHA, S.; OWENS, G. K. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. Volume 118, p.692–702, 2016.

BOTS, M. L.; HOES, A. W.; KOUDSTAAL, P. J.; HOFMAN, A.; GROBBEE, D. E. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, volume 96, p.1432e7, 1997.

BRANDES, R. P.; FLEMING, I.; BUSSE, R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res*, vol.66, p.286-294, 2004.

BROWN, A. J.; TENG, Z.; EVANS, P. C.; GILLARD, J. H.; SAMADY, H.; BENNETT, M. R. Role of biomechanical forces in the natural history of coronary atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. volume13, p.210–220, 2016.

CAGLE JR, S. D.; COOPERSTEIN, N. Coronary artery disease: diagnosis and management. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol. 45, no. 1, pp. 45–61, 2018.

CANTO, J. G.; KIEFE, C. I.; ROGERS, W. J.; PETERSON, E. D.; FREDERICK, P. D.; FRENCH, W. J.; GIBSON, C. M.; POLLACK, C. V. JR.; ORNATO, J. P.; ZALENSKI, R. J.; PENNEY, J.; TIEFENBRUNN, A. J.; GREENLAND, P.; NRM Investigators. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction. *JAMA*. Volume 16;306(19), p.2120-7, 2011.

CECCHETTO, G.; BAJANOWSKI, T.; CECCHI, R.; FAVRETTO, D.; GRABHERR, S.; ISHIKAWA, T.; KONDO, T.; MONTISCI, M.; PFEIFFER, H.; BONATI, M. R.; SHOKRY, D.; VENNEMANN, M.; FERRARA, S. D. Back to the Future - Part 1. The medico-legal autopsy from ancient civilization to the post-genomic era. *Int J Legal Med*, vol 4, p.1069-1083, 2017.

CHEN, H. Y.; ENGERT, J. C.; THANASSOULIS, G. Risk factors for valvular calcification. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, vol.26, p.1-7, 2019.

CHO, K. I.; KIM, B. H.; KIM, H. S.; HEO, J. H. Low carotid artery wall shear stress is associated with significant coronary artery disease in patients with chest pain. *J Artheroscler Thromb*, vol.23, p.297-308, 2016.

CHRYSOHOOU, C.; KOLLIA, N.; TOUSOULIS, D. The link between depression and atherosclerosis through the pathways of inflammation and endothelium dysfunction. *Maturitas*, vol. 109, pp. 1–5, 2018.

CIFKOVA, R.; PITHA, J.; KRAJCOVIECHOVA, A.; KRALIKOVA, E. Is the impact of conventional risk factors the same in men and women? Plea for a more gender-specific approach. *Int J Cardiol*, vol.S0167-5273, p.37008-6, 2019.

CILLA, M.; PENA, E.; MARTINEZ, M. A. ET AL. Comparison of the vulnerability risk for positive versus negative atheroma plaque morphology. *J Biomech*. volume 46, p.1248–1254, 2013.

CUNNINGHAM, K. S.; GOTLIEB, A. I. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab Invest*, vol. 85, p.9-23, 2005.

DATASUS. As causas de morte no Brasil em 2016 segundo o SUS. Disponível em: <https://www.nexojornal.com.br/grafico/2018/07/23/As-causas-de-morte-no-Brasil-em-2016-segundo-o-SUS> Acesso em: outubro/2018.

DATE, K. Aortoiliac aneurysm with congenital right pelvic kidney. 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00380-014-0483-x>>. Acesso em: 24 out. 2018.

DRON, J. S.; HEGELE, R. A. Genetics of Triglycerides and the Risk of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, vol.19, p.31, 2017.

DUA, A.; LEE, C. J. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia. *Tech Vasc Interv Radiol*, vol. 19, p.91-95, 2016.

DUQUE, F.L.V. Aterosclerose: Aterogênese e fatores de risco. *Rev. angirol. cir. vasc.*, 29 v.7, n.2, 1998.

DUVALL, W. L. Cardiovascular disease in women. *Mt Sinay J Med*, vol.70, p.293–305, 2003.

EVERAGE, N. J.; LINKLETTER, C. D.; GJELSVIK, A.; MCGARVEY, S. T.; LOUCKS, E. B. Social and behavioral risk marker clustering associated with biological risk factors for coronary heart disease: NHANES 2001–2004. *Biomed Res Int.*, p. 389853, 2014.

FERNANDEZ-FRIERA, L.; PENALVO, J. L.; FERNANDEZ-ORTIZ, A.; IBANEZ, B.; LOPEZ-MELGAR, B.; LACLAUSTRA, M.; OLIVA, B.; MOCOROA, A.; MENDIGUREN, J.; MARTINEZ, D. E.; VEGA, V.; GARCIA, L.; MOLINA, J.; SANCHEZ-GONZALEZ, J.; GUZMAN, G.; ALONSO-FARTO, J. C.; GUALLAR, E.; CIVEIRA, F.; SILLESEN, H.; POCOOCK, S.; ORDOVAS, J. M.; SANZ, G.; JIMENEZ-BORREGUERO, L. J.; FUSTER, V. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*, vol.131, p.2104-2113, 2015.

FERRAZ, M. L. F.; NASCIMENTO, D. M. S.; RORATO, J. P. H.; ESPINDULA, A. P.; OLIVEIRA, L. F.; RAMALHO, L. S.; SOARES, M. H.; CAVELLANI, C. L.; OLIVEIRA, F. A.; PEREIRA, S. A. L.; CORRÊA, R. R. M.; TEIXEIRA, V. P. A. Correlation of lifetime progress of atherosclerosis and morphologic markers of severity in humans: new tools for a more sensitive evaluation. *Clinics*, volume 67(9), p.1071-1075, 2012.

FINE, L. J.; PHILOGENE, G. S.; GRAMLING, R.; COUPS, E. J.; SINHA, S. Prevalence of multiple chronic disease risk factors. 2001 National Health Interview Survey. *Am. J. Prev. Med.*, volume 27 (2 Suppl), p. 18-24, 2004.

FOWKES, F. G.; LOW, L. P.; TUTA, S.; KOZAK, J.; AGATHA investigators. Ankle-brachial index and extent of atherothrombosis in 8891 patients with or at risk of vascular disease: results of the international AGATHA study. *Eur Heart J*, vol. 27, p.1861-7, 2006.

FU, J.; BONDER, M. J.; CENIT, M. C.; TIGCHELAAR, E. F.; MAATMAN, A.; DEKENS, J. A.; BRANDSMA, E.; MARCZYNSKA, J.; IMHANN, F.; WEERSMA, R. K.; FRANKE, L.; POON, T. W.; XAVIER, R. J.; GEVERS, D.; HOFKER, M. H.; WIJMEGA, C.; ZHERNAKOVA, A. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circ Res*, vol.117, p.817-24, 2015.

GARCÍA-GONZÁLEZ, V.; DELGADO-COELLO, B.; PÉREZ-TORRES, A.; MAS-OLIVA, J. Reality of a vaccine in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Archives of Medical Research*, vol. 46, no. 5, pp. 427–437, 2015.

GARDNER, E.; GRAY, D.J.; O'RAHILLY, R. *Anatomia Estudo Regional do Corpo Humano*. 5ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. p. 679-680, 1999.

GO, A. S.; MOZAFFARIAN, D.; ROGER, V L.; BENJAMIN, E. J.; BERRY, J. D.; BLAHA, M. J.; DAI, S.; FORD, E. S.; FOX, C. S.; FRANCO, S.; FULLERTON, H. J.; GILLESPIE, C.; HAILPERN, S. M.; HEIT, J. A.; HOWARD, V. J.; HUFFMAN, M. D.; JUDD, S. E.; KISSELA, B. M.; KITTNER, S. J.; LACKLAND, D. T.; LICHTMAN, J. H.; LISABETH, L. D.; MACKEY, R. H.; MAGID, D. J.; MARCUS, G. M.; MARELLI, A.; MATCHAR, D. B.; MCGUIRE, D. K.; MOHLER, E. R.; MOY, C. S.; MUSSOLINO, M. E.; NEUMAR, R. W.; NICHOL, G.; PANDEY, D. K.; PAYNTER, N. P.; REEVES, M. J.; SORLIE, P. D.; STEIN, J.; TOWFIGHI, A.; TURAN, T. N.; VIRANI, S. S.; WONG, N. D.; WOO, D.; TURNER, M. B.; AMERICAN HEART ASSOCIATION STATISTICS COMMITTEE AND STROKE STATISTICS SUBCOMMITTEE. Executive

summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, vol.129, p.399–410, 2014.

GONZALEZ, L.; TRIGATTI, B. L. Macrophage apoptosis and necrotic core development in atherosclerosis: a rapidly advancing field with clinical relevance to imaging and therapy. *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 33, no. 3, pp. 303–312, 2017.

GOOTY, V. D.; SINAIKO, A. R.; RYDER, J. R.; DENGEL, D. R.; JACOBS, D. R. JR.; STEINBERGER, J. Association between carotid intima media thickness, age, and cardiovascular risk factors in children and adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*, vol. 16, p.122-126, 2018.

HANDELSMAN, Y.; SHAPIRO, M. D. TRIGLYCERIDES, ATHEROSCLEROSIS, AND CARDIOVASCULAR OUTCOME STUDIES: FOCUS ON OMEGA-3 FATTY ACIDS. *Endocr Pract*, vol.23, p.100-112, 2017.

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

HANSSON, G. K., LIBBY, P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nature Reviews Immunology*, volume 6, p.508-19, 2006.

HANSSON, G.K. Atherosclerosis – An immune disease – The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis*, p 2-10, 2009.

HEISTAD DD. Unstable coronary-artery plaques. *N Engl J Med*, volume 349, p.2285-7, 2003.

HENDRIKS, E. J.; BEULENS, J. W.; DE JONG, P. A.; VAN DER SCHOUW, Y. T.; SUN, W. N.; WRIGHT, C. M.; CRIQUI, M. H.; ALLISON, M. A.; IX, J. H. Calcification of the splenic, iliac, and breast arteries and risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Atherosclerosis*, vol. 259, p.120-127, 2017.

HENDRIKS, E. J.; DE JONG, P. A.; VAN DER GRAAF, Y.; MALI, W. P.; VAN DER SCHOUW, Y. T.; BEULENS, J. W. Breast arterial calcifications: a systematic review and meta-analysis of their determinants and their association with cardiovascular events. *Atherosclerosis*, vol. 239, p.11-20, 2015.

HO, J. S.; CANNADAY, J. J.; BARLOW, C. E.; MITCHELL, T. L.; COOPER, K. H.; FITZGERALD, S. J. Relation of the number of metabolic syndrome risk factors with all-cause and cardiovascular mortality. *Am. J. Cardiol.*, volume 102 (6), pp. 689-692, 2008.

HORIMATSU, T.; FUJII, K.; FUKUNAGA, M.; MIKI, K.; NISHIMURA, M.; NAITO, Y.; SHIBUYA, M.; IMANAKA, T.; KAWAI, K.; TAMARU, H.; SUMIYOSHI, A.; SAITA, T.; MASUYAMA, T.; ISHIHARA, M. The distribution of calcified nodule and plaque rupture in patients with peripheral artery disease: an intravascular ultrasound analysis. *Heart Vessels*, vol. 32, p.1161-1168, 2017.

HUANG, L. C.; LIN, R. T.; CHEN, C. F.; CHEN, C. H.; JUO, S. H.; LIN, H. F. Predictors of carotid intima-media thickness and plaque progression in a Chinese population. *J Atheroscler Thromb*, vol.23, p.940-949, 2016.

IWAKIRI, T.; YANO, Y.; SATO, Y.; HATAKEYAMA, K.; MARUTSUKA, K.; FUJIMOTO, S.; KITAMURA, K.; KARIO, K.; ASADA, Y. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: findings from autopsy analysis. *Atherosclerosis*. Olume 225 (2), p.359-62, 2012.

IWAMOTO, A.; KAJIKAWA, M.; MARUHASHI, T.; IWAMOTO, Y.; ODA, N.; KISHIMOTO, S.; MATSUI, S.; KIHARA, Y.; CHAYAMA, K.; GOTO, C.; NOMA, K.; AIBARA, Y.; NAKASHIMA, A.; HIGASHI, Y. Vascular function and intima-media thickness of a leg artery in peripheral artery disease: a comparison of Buerger disease and atherosclerotic peripheral artery disease. *J Atheroscler Thromb*, vol.23, p.1261-1269, 2016.

KADOYA, Y.; KENZAKA, T.; NAITO, D.; ZEN, K.; MATOBA, S. Pseudo aortoiliac bifurcation" leading to significant plaque shifting in the endovascular treatment of an aortoiliac bifurcation lesion: a case report. *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 17, p.179, 2017.

KARLSON, B. W.; PALMER, M. K.; NICHOLLS, S. J.; BARTER, P. J.; LUNDMAN, P. Effects of age, gender and statin dose on lipid levels: Results from the VOYAGER meta-analysis database. *Atherosclerosis*, vol.265, p.54-59, 2017.

KHALIL, F.M.; WAGNER, W.D.; GOLDBERG, I.J. Molecular Interactions Leading to Lipoprotein Retention and the Initiation of Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* volume 24, p.2211–2218, 2004.

KING, L. S.; MEEHAN, M. C. A history of the autopsy. A review. *Am J Pathol*, vol. 73, p. 514–544, 1973.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. Doenças da imunidade. In: *Bases Patológicas das Doenças*. 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, cap.6, p.267, 2005.

LEE, J. J.; PEDLEY, A.; WEINBERG, I.; BRITTON, K. A.; MASSARO, J. M.; HOFFMANN, U.; MANDERS, E.; FOX, C. S.; MURABITO, J. M. Relation of Iliac Artery Calcium With Adiposity Measures and Peripheral Artery Disease. *Am J Cardiol*, vol. 119, p.1217-1223, 2017.

LEECH, R. M.; MCNAUGHTON, S. A.; TIMPERIO, A. The clustering of diet, physical activity and sedentary behavior in children and adolescents: a review. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.*, volume 11, p. 4, 2014.

LEENING, M. J. G.; FERKET, B. S.; STEYERBERG, E. W.; KAVOUSHI, M.; DECKERS, J. W.; NIEBOER, D.; HEERINGA, J.; PORTEGIES, M. L. P.; HOFMAN, A.; IKRAM, M. A.; HUNINK, M. G. M.; FRANCO, O. H.; STRICKER, B. H.; WITTEMAN, J. C. M.; ROOS-HESELINK, J. W. Sex differences in lifetime risk and first manifestation of cardiovascular disease: prospective population based cohort study. *BMJ*, vol.349, p.g5992, 2014.

LI, C.; FORD, E. S.; MOKDAD, A. H.; BALLUZ, L. S.; BROWN, D. W.; GILES, W. H. Clustering of cardiovascular disease risk factors and health-related

quality of life among US adults. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.*, volume 11 (4), pp. 689-699, 2008.

LIU, C. Elastic properties of peripheral arteries in heart failure patients in comparison with normal subjects. *The Journal of Physiological Sciences*, volume 63, n. 3, p.195-201, 2013.

LIU, J.; ZENG, F. F.; LIU, Z. M.; ZHANG, C. X.; LING, W. H.; CHEN, Y. M. Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids Health Dis*, vol.12, p.159, 2013.

MA, N.; JIANG, W. J.; LOU, X. ET AL. Arterial remodeling of advanced basilar atherosclerosis: a 3-tesla MRI study. *Neurology*. Volume 75, p.253–258, 2010.

MACCHI, V.; MUNARI, P. F.; BRIZZI, E.; PARENTI, A.; DE CARO, R. Workshop in clinical anatomy for residents in gynecology and obstetrics. *Clin Anat*, vol. 16, p. 440–447, 2003.

MADHAVAN, M. V.; TARIGOPULA, M.; MINTZ, G. S.; MAEHARA, A.; STONE, G. W.; GÉNÉREUX, P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J. Am. Coll. Cardiol*, vol. 63, p.1703-1714, 2014.

MAIOLINO, G.; ROSSITTO, G.; CAIELLI, P.; BISOGNI, V.; ROSSI, G.P.; CALA, L.A. The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts. *Mediat. Inflamm*. Volume 13, (7):714653, 2013.

MATHUR, P.; OSTADAL, B.; ROMEO, F.; MEHTA, J. L. Gender-Related Differences in Atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*, vol.29, p.319-27, 2015.

MATTHAN, N. R.; JALBERT, S. M.; BARRETT, P. H.; DOLNIKOWSKI, G. G.; SCHAEFER, E. J.; LICHTENSTEIN, A. H. Gender-specific differences in the kinetics of nonfasting TRL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100 in men and premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, vol.28, p.1838-43, 2008.

MC AULEY, M. T.; MOONEY, K. M. Computationally modeling lipid metabolism and aging: a mini-review. *Comput Struct Biotechnol J*, vol.13, p.38-46, 2014.

MENDELSON, M. E.; KARAS, R. H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*, vol. 308, p.1583-1587, 2005.

METZE, K. Artérias, Veias e Linfáticos. In: BRASILEIRO FILHO, G. (Org.). *Bogliolo Patologia*. 7ª. ed. Rios de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 1, p. 457, 2006.

MIEDEMA, M. D.; LOPEZ, F. L.; BLAHA, M. J.; VIRANI, S. S.; CORESH, J.; BALLANTYNE, C. M.; FOLSOM, A. R. Eligibility for statin therapy according to new cholesterol guidelines and prevalent use of medication to lower lipid levels in an older US cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities Study Cohort. *JAMA Intern. Med.*, vol.175, p.138-140, 2015.

Referências bibliográficas

- MITA, T.; KATAKAMI, N.; SHIRAIWA, T.; YOSHII, H.; GOSHO, M.; SHIMOMURA, I.; WATADA, H. Changes in carotid intima-media thickening in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the Sitagliptin Preventive Study of Intima-Media Thickness Evaluation. *J Diabetes Investig*, vol.8, p.254–5, 2017.
- MOLLOY, K. J.; THOMPSON, M. M.; JONES, J. L.; SCHWALBE, E. C.; BELL, P. R.; NAYLOR, A. R.; LOFTUS, I. M.. Unstable carotid plaques exhibit raised matrix metalloproteinase-8 activity. *Circulation*, volume 110, p.337-43, 2004.
- MOORE, Keith L. *Anatomia Orientada para a Prática Clínica*. 7ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.347, 2014.
- MOZAFFARIAN, D.; BENJAMIN, E. J.; GO, A. S.; ARNETT, D. K.; BLAHA, M. J.; CUSHMAN, M.; DE FERRANTI, S.; DESPRÉS, J. P.; FULLERTON, H. J.; HOWARD, V. J.; HUFFMAN, M. D.; JUDD, S. E.; KISSELA, B. M.; LACKLAND, D. T.; LICHTMAN, J. H.; LISABETH, L. D.; LIU, S.; MACKEY, R. H.; MATCHAR, D. B.; MCGUIRE, D. K.; MOHLER, E. R. 3RD.; MOY, C. S.; MUNTNER, P.; MUSSOLINO, M. E.; NASIR, K.; NEUMAR, R.W.; NICHOL, G.; PALANIAPPAN, L.; PANDEY, D. K.; REEVES, M. J.; RODRIGUEZ, C. J.; SORLIE, P. D.; STEIN, J.; TOWFIGHI, A.; TURAN, T. N.; VIRANI, S. S.; WILLEY, J. Z.; WOO, D.; YEH, R. W.; TURNER, M. B. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American heart association. *Circulation*, volume 131 (4), p. 29-e322, 2015.
- NAKAGAWA, K.; NAKASHIMA, Y. Pathologic intimal thickening in human atherosclerosis is formed by extracellular accumulation of plasma-derived lipids and dispersion of intimal smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, vol. 274, p.235-242, 2018.
- NAKAMURA, E.; SATO, Y.; IWAKIRI, T.; YAMASHITA, A.; MORIGUCHI-GOTO, S.; MAEKAWA, K.; GI, T.; ASADA, Y. Asymptomatic Plaques of Lower Peripheral Arteries and Their Association with Cardiovascular Disease: An Autopsy Study. *J Atheroscler Thromb*, vol.24, p.921-927, 2017.
- NAKASHIMA, Y.; CHEN, Y.X.; KINUKAWA, N.; SUEISHI, K. Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. *Virchows Arch*. v.3, p.279-288, 2002.
- NAKAZAWA, G.; YAZDANI, S. K.; FINN, A. V.; VORPAHL, M.; KOLODGIE, F. D.; VIRMAN, R. Pathological findings at bifurcation lesions: the impact of flow distribution on atherosclerosis and arterial healing after stent implantation. *J Am Coll Cardiol*, vol. 55, p.1679-1687, 2010.
- NAPOLI, C. Childhood infection and endothelial dysfunction: A potential link in atherosclerosis. *American Heart Association Journals*, volume 111, p.1568-1570, 2007.
- NAQVI, T. Z.; MENDOZA, F.; RAFII, F.; GRANSAR, H.; GUERRA, M.; LEPOR, N.; BERMAN, D. S.; SHAH, P. K. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential

Referências bibliográficas

implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr*, vol.23, p.809-15, 2010.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2014. Atherosclerosis. Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/atherosclerosis.html>>. Acesso em: outubro 2018.

NEZU, T.; HOSOMI, N.; AOKI, S.; MATSUMOTO, M. Carotid intima-media thickness for atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, vol. 23, p.18-31, 2016.

NICHOLS, M; TOWNSEND, N; SCARBOROUGH, P; RAYNER, M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update *Euro Heart J*, 35:2950-9, 2014.

NISHIHIRA, K.; YASUDA, S. Histopathology of Asymptomatic Iliac Atherosclerosis: From Autopsy to Practice. *J Atheroscler Thromb*, vol. 24, p.910-911, 2017.

OKURA, H.; ASAWA, K.; KUBO, T.; TAGUCHI, H.; TODA, I.; YOSHIYAMA, M. Incidence and predictors of plaque rupture in the peripheral arteries. *Circ Cardiovasc Interv*, vol. 3, p.63–70, 2010.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OPAS/OMS. As 10 principais causas de morte no mundo em 2016. 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 Acesso em: outubro 2018.

OSTADAL, B.; OSTADAL, P. Sex-based differences in cardiac ischaemic injury and protection: therapeutic implications. *BJP*, vol. 171, p.541–54, 2014.

PAUL, T. K.; SRINIVASAN, S. R.; CHEN, W.; LI, S.; BOND, M. G.; TANG, R.; BERENSON, G. S. Impact of multiple cardiovascular risk factors on femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. volume 15;95(4), p.469-73, 2005.

PENG, J.; LUO, F.; RUAN, G.; PENG, R.; LI, X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. *Lipids Health Dis*, v.16, n.(1), p.233, 2017.

PETERS, S. A.; GROBBEE, D. E.; BOTS, M. L. Carotid intima–media thickness: a suitable alternative for cardiovascular risk as outcome? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, vol.18, p.167–74, 2011.

PIRES, S.L.; GAGLIARDI, R.J.; GORZONI, M.L. Estudo das frequências dos principais fatores de risco para acidente vascular cerebral isquêmico em idosos. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [online], v.62, n.3b, p. 844-851, 2004.

PRUISSEN, D. M.; GERRITSEN, S. A.; PRINSEN, T. J.; DIJK, J. M.; KAPPELLE, L. J.; ALGRA, A. SMART Study Group. Carotid intima-media thickness is different in large- and small-vessel ischemic stroke: the SMART study. *Stroke*, volume 38, p.1371e3, 2007.

RAMALHO, L. S.; OLIVEIRA, L. F.; CAVELLANI, C. L.; FERRAZ, M. L. F.; OLIVEIRA, F. A.; CORRÊA, R. R. M.; TEIXEIRA, V. P. A.; PEREIRA, S. L. A. Role of mast cell chymase and tryptase in the progression of atherosclerosis: study in 44 autopsied cases. *Ann Diagn Pathol*, vol.17, p.28-31, 2013.

REAMY, B. V.; WILLIAMS, P. M.; KUCKEL, D. P. Prevention of cardiovascular disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol. 45, no. 1, pp. 25–44, 2018.

REIMANN, C.; BRANGSCH, J.; COLLETINI, F.; WALTER, T.; HAMM, B.; BOTNAR, R. M.; MAKOWSKI, M. R. Molecular imaging of the extracellular matrix in the context of atherosclerosis. *Adv Drug Deliv Rev*, vol.113, p.49-60, 2017.

REZVANI-SHARIF1, A.; TAFAZZOLI-SHADPOUR, M.; AVOLIO, A. Progressive changes of elastic moduli of arterial wall and atherosclerotic plaque components during plaque development in human coronary arteries. *Med Biol Eng Comput*. 2019.

ROSS, R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, vol. 340, p.115–26, 1999.

S. KATSUDA, Y. OKADA, T. MINAMOTO, Y. ODA, Y. MATSUI, I. NAKANISHI. Collagens in human atherosclerosis. Immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies *Arterioscler. Thromb.*, 12 (1992), pp. 494-502.

SAMPSON, U. K.; NORMAN, P. E.; FOWKES, F. G.; ABOYANS, V.; YANNA, S. O. N. G.; HARRELL, F. E. J. R.; FOROUZANFAR, M. H.; NAGHAVI, M.; DENENBERG, J. O.; MCDERMOTT, M. M.; CRIQUI, M. H.; MENSAH, G. A.; EZZATI, M.; MURRAY, C. Global and regional burden of aortic dissection and aneurysms: mortality trends in 21 world regions, 1990 to 2010. *Glob Heart*, vol. 9, p.171-180, 2014.

SCHOENHAGEN, P.; NISSEN, S. E.; TUZCU, E. M. Coronary arterial remodeling: from bench to bedside. *Curr Atheroscler Rep*. volume 5, p.150–154. 2003.

SCHWARTZ, S. M.; VIRMANI, R. D.; ROSENFELD, M. E. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep*, vol.2, p.422–429, 2000.

SHERWOOD, L. *Fisiologia Humana – Das células aos sistemas*. 7ed. São Paulo, p.347-348, 2011.

SIGVANT, B.; LUNDIN, F.; WAHLBERG, E. The Risk of Disease Progression in Peripheral Arterial Disease is Higher than Expected: A Meta-Analysis of Mortality and Disease Progression in Peripheral Arterial Disease. *J Vasc Endovasc Surg*, vol. 51, p.395-403, 2016.

SINGH, B.R.; MENGI, S.A.; XU, Y.J.; ARNEJA, A.S.; DHALLA, N.S. Pathogenesis of Atherosclerosis: A Multifactorial Process. *Exp. Clin. Cardiol*. Volume 7, p.40–53, 2002.

STARY, H. C.; CHANDLER, A. B.; DINSMORE, R. E.; FUSTER, V.; GLAGOV, S.; INSULL, W. JR.; ROSENFELD, M. E.; SCHWARTZ, C. J.; WAGNER, W. D.; WISSLER, R. W. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, volume 92, p.1355-74, 1995.

STROBL, F. F.; ROMINGER, A.; WOLPERS, S.; RIST, C.; BAMBERG, F.; THIERFELDER, K. M.; NIKOLAOU, K.; UEBLEIS, C.; HACKER, M.; REISER, M. F.; SAAM, T. Impact of cardiovascular risk factors on vessel wall inflammation and calcified plaque burden differs across vascular beds: a PET-CT study. *Int J Cardiovasc Imaging*, vol. 29, p.1899-908, 2013.

STRONG, J.P. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors, and topography. *Arch Pathol Lab Med.*, v.116, n.12, p. 1268-1275, 1992.

SUCIU, C. F.; PRETE, M.; RUSCITTI, P.; FAVOINO, E.; GIACOMELLI, R.; PEROSA, F. Oxidized low density lipoproteins: the bridge between atherosclerosis and autoimmunity. Possible implications in accelerated atherosclerosis and for immune intervention in autoimmune rheumatic disorders. *Autoimmunity Reviews*, vol. 17, no. 4, pp. 366–375, 2018.

SUH, B.; SONG, Y. S.; SHIN, D. W.; LIM, J.; KIM, H.; MIN, S. H.; LEE, S. P.; PARK, E. A.; LEE, W.; LEE, H.; PARK, J. H.; CHO, B. Incidentally detected atherosclerosis in the abdominal aorta or its major branches on computed tomography is highly associated with coronary heart disease in asymptomatic adults. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, vol. 12, p.305-311, 2018.

SWIFT, M. E.; KLEIMANN, H. K.; DIPIETRO, L. A. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Lab Invest*, v.79, n.12, p.1479-93, 1999.

TAKAHARA, M.; IIDA, O.; SOGA, Y.; KODAMA, A.; AZUMA, N. Absence of preceding intermittent claudication and its associated clinical features in patients with critical limb ischemia. *J Atheroscler Thromb*, vol.22, p.718-725, 2015.

TARÍN, C.; GOMEZ, M.; CALVO, E.; LÓPEZ, J.A.; ZARAGOZA, C. Endothelial nitric oxide deficiency reduces MMP-13-mediated cleavage of ICAM-1 in vascular endothelium: A role in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* V.29, p.27-32, 2009.

THOMPSON, R. C.; ALLAM, A. H.; LOMBARDI, G. P.; WANN, L. S.; SUTHERLAND, M. L.; SUTHERLAND, J. D.; SOLIMAN, M. AT.; FROHLICH, B.; MININBERG, D. T.; MONGE, J. M.; VALLODOLID, C. M.; COX, S. L.; EL-MAKSoud, G. A.; BADR, I.; MIYAMOTO, M. I.; EL-DIN, A. EH. N.; NARULA, J.; FINCH, C. E.; THOMAS, G. S.; Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *The Lancet*. V.381, p.1211-1222, 2013.

TOTH, P. P. Triglyceride-rich lipoproteins as a causal factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag*, vol.12, p.171-183, 2016.

Referências bibliográficas

- TOWNSEND, N.; WILLIAMS, J.; BHATNAGAR, P.; WICKRAMASINGHE, K.; RAYNER, M. Cardiovascular disease statistics British Heart Foundation: London, British Heart Foundation: London, British Heart Foundation, London (2014). Disponível em: <https://researchportal.bath.ac.uk/en/publications/cardiovascular-disease-statistics-2014> Acessado em: 18/02/2019.
- URSCHEL, K.; CICHA, I.; DANIEL, W. G.; GARLICH, C. D. Shear stress patterns affect the secreted chemokine profile in endothelial cells. Clin. Hemorheol. Microcirc, vol.50, p.143–152, 2012.
- WANG, X.; MAGKOS, F.; MITTENDORFER, B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol.96 p.885-893, 2011.
- WHO. Obesity and overweight: World Health Organization; 2016 [cited 2016 July]. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Acessado em: outubro 2018.
- WICKSTRÖM, J. E.; JALKANEN, J. M.; VENERMO, M.; HAKOVIRTA, H. H. Crural Index and extensive atherosclerosis of crural vessels are associated with long-term cardiovascular mortality in patients with symptomatic peripheral artery disease. Atherosclerosis, vol. 264, p.44-50, 2017.
- WILLECKE, F.; YUAN, C.; OKA, K.; CHAN, L.; HU, Y.; BARNHART, S.; BORNFELDT, K. E.; GOLDBERG, I. J.; FISHER, E. A. Effects of High Fat Feeding and Diabetes on Regression of Atherosclerosis Induced by Low-Density Lipoprotein Receptor Gene Therapy in LDL Receptor-Deficient Mice. PLoS One, vol.10, p.e0128996, 2015.
- WISNIEWSKA, A.; OLSZANECKI, R.; TOTON-Z' URANSKA, J.; KUS, K.; STACHOWICZ, A.; SUSKI, M.; GEBSKA, A.; GAJDA, M.; JAWIEN, J.; KORBUT, R. Anti-Atherosclerotic Action of Agmatine in ApoE-Knockout Mice. Int. J. Mol. Sci. volume 18, p.1706, 2017.
- WU, M. Y.; LI, C. J.; HOU, M. F.; CHU, P. Y. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. Send to Int J Mol Sci. volume 18 (10), p.E2034, 2017.
- ZAVATTA, M.; MELL, M. W. A national Vascular Quality Initiative database comparison of hybrid and open repair for aortoiliac-femoral occlusive disease. J Vasc Surg, vol.67, p.199-205, 2018.