

Desenvolvimento de placas de ateroma em pacientes diabéticos e hipertensos

The development of the atheroma's plaques in diabetic and hypertensive patients

Ana Clara Alves de Carvalho¹, Luciana Soares de Andrade Freitas Oliveira¹, Daniela Pita de Melo², Ieda Crusoé-Rebello³, Paulo Sérgio Flores Campos⁴

¹Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas - ICS-UFBA; ²Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Radiologia Odontológica – FOP – UNICAMP; ³Professora-Adjunta da Disciplina de Radiologia Básica da FOUFBA; ⁴Docente do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas – ICS-UFBA

Resumo

As placas de ateroma são manifestações da aterosclerose caracterizadas pelo acúmulo focal de lipídios, hidratos de carbono, sangue e produtos sanguíneos, tecido fibroso e depósito de cálcio na camada íntima da artéria. Teorias que justificam o desenvolvimento da placa de ateroma atribuem a sua formação a uma resposta inflamatória crônica da parede arterial iniciada por lesão no endotélio. Inúmeros fatores predispõem o desenvolvimento da placa de ateroma, incluindo o avanço da idade, hipercolesterolemia, tabagismo, obesidade, radioterapia de cabeça e pescoço, herança genética, sedentarismo, estresse, além da hipertensão arterial e diabetes mellitus. A hipertensão, assim como a diabetes mellitus, danifica o revestimento das artérias e acelera o desenvolvimento de ateroma, ao promover inúmeras disfunções arteriais, o que representa um risco aumentado para doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Arteriosclerose – Diabetes Mellitus – Hipertensão.

Abstract

The atheroma's plaque is one of the main manifestations of the atherosclerosis which is characterized by a focal accumulation of lipids, carbon hydrates, blood and blood products, fibrous tissue, and calcium deposits on the intimate layer of the carotid artery. Theories that justify the development of the atheroma's plaque attribute its formation to a chronic inflammatory response of the arterial wall initiated by an endothelial lesion. Innumerable factors lead to the development of atheroma's plaque including aging, hypercholesterolemia, smoking, overweight, head's and neck's radiotherapy, genetic inheritance, sedentary, stress, arterial hypertension, and diabetes mellitus. The blood hypertension, as well as the diabetes mellitus, damage the artery's covering and accelerate the development of atheroma leading to arterial dysfunction which represents a higher risk of cardiovascular diseases.

Keywords: Atherosclerosis – Diabete – Hypertension.

INTRODUÇÃO

As placas de ateroma são manifestações da aterosclerose, doença inflamatória crônica e progressiva que acomete artérias de calibre grande e intermediário, e que resulta de múltiplas respostas celulares e moleculares específicas que geram obstrução arterial. Em 1958, a aterosclerose foi definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma afecção resultante do acúmulo focal de lipídios, hidratos de carbono, sangue e produtos sanguíneos, tecido fibroso e depósito de cálcio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1958). Localiza-se preferencialmente na aorta abdominal, nas artérias coronárias, no segmento arterial ílio-femoral e na região encefálica; nas artérias carótidas internas e nas artérias do polígono de Willis, poupando as artérias dos membros superiores, as mesentéricas e renais, à exceção dos seus óstios (BECKSTROM et al., 2007). A localização mais frequente no sector cerebrovascular é

no nível da bifurcação carotídea e origem da carótida interna (bulbo carotídeo), onde a formação de placas de ateroma tende a limitar o fluxo sanguíneo, causando estenose. Os fenômenos embólicos a partir de placas de ateroma da bifurcação carotídea constituem um dos principais mecanismos causadores de acidente vascular cerebral (FERNANDES et al., 1992).

A aterogênese é caracterizada pelo desenvolvimento de placas gordurosas, denominadas placas ateromatosas, na superfície interna das paredes arteriais. Os cristais de colesterol, juntamente com a proliferação celular, podem ocasionar a projeção da placa para o lúmen arterial, causando redução acentuada do fluxo sanguíneo podendo gerar oclusão completa do vaso (BECKSTROM et al., 2007).

Fatores que predispõem ao desenvolvimento da placa de ateroma incluem avanço da idade, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, diabetes mellitus, obesidade, radioterapia de cabeça e pescoço e doença arterial coronariana. São ainda fatores de risco para o desenvolvimento da placa de ateroma a herança genética, o sedentarismo e o estresse (KAWAMORI et al., 1992; BECKSTROM et al., 2007). Mais recentemente,

Recebido em 22 de dezembro de 2009; revisado em 25 de maio de 2010.

Correspondência / Correspondence: Universidade Federal da Bahia. Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. 40.110-100 Salvador Bahia Brasil.

outros fatores de risco foram reconhecidos, como a homocisteinemia aumentada, anticorpos anticardiolipina elevados e função plaquetária alterada (PICCINATO; CHERRI; MORIYA, 2001).

Áreas específicas possuem maior risco ao desenvolvimento das placas, sendo as zonas de baixa tensão mais predispostas, assim como as áreas de separação do fluxo e estase, devido à diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo, aumentando a exposição a partículas aterogênicas, o que, na presença de hiperlipidemia, aumenta o risco de formação das placas (ROSS, 1999).

De maneira geral, algumas lesões ateromatosas irão se desenvolvendo com o passar do tempo e os homens são mais afetados do que as mulheres, sobretudo quando são mais jovens (SAITO *et al.*, 2002).

Nesse artigo, a atenção está voltada aos fatores de risco para hipertensão arterial e diabetes mellitus, que apresentam elevada incidência na população e que podem agir nas artérias de maneira assintomática, promovendo alterações arteriais na forma de doenças escleróticas.

REVISÃO DE LITERATURA

Teorias que justificam o desenvolvimento da placa de ateroma atribuem sua formação a uma resposta inflamatória crônica da parede arterial iniciada por lesão endotelial (ROSS, 1999). Sua formação segue sequência de eventos em que os fatores de risco agem sobre o endotélio vascular desencadeando uma diminuição na produção de anticoagulantes, aumento da produção de pró-coagulantes e moléculas vasoativas. Um processo inflamatório caracteriza essa resposta, sendo observado aumento da permeabilidade vascular e da aderência de leucócitos e plaquetas. Há ainda liberação de monócitos e linfócitos T, e proliferação de células musculares lisas levando ao espessamento da parede arterial e consequente processo de remodelação que visa melhorar a luz do vaso para melhor irrigação distal à lesão. Essa lesão passa a apresentar uma cápsula fibrosa com núcleo de tecidos necrosados e lipídios, levando assim a lesão a estágios mais avançados (FRIEDLANDER; ALTMAN, 2001; BECKSTROM *et al.*, 2007).

Portanto, a placa de ateroma é formada por depósitos de gordura, principalmente de colesterol, na camada íntima da artéria e que tem sua formação iniciada por injúrias no endotélio decorrentes dos fatores de risco aos quais o indivíduo está exposto. Um aumento da espessura da camada íntima é observado, podendo sofrer deposição de sais de cálcio, produzindo diferentes graus de calcificação distrófica que recebem o nome de ateromas (SUNG; FRIEDLANDER; KOBASHIGAWA, 2004).

A placa ateromatosa cresce lentamente, diminuindo o fluxo sanguíneo, e pode bloquear completamente a artéria. Os depósitos de colesterol associados à proliferação celular podem se tornar grandes ao ponto

da placa projetar-se para o lúmen da artéria, reduzindo acentuadamente o fluxo sanguíneo e causando oclusão completa do vaso. Mesmo sem oclusão, os fibroblastos presentes na placa depositam tecido conjuntivo denso, aumentando a rigidez das artérias sendo comum posteriormente haver precipitação de sais de cálcio e colesterol, resultando em calcificações duras como osso, o que caracteriza um estágio de arteriosclerose. A formação de núcleo necrótico resultante da morte de células propicia instabilidade à placa, até que macrófagos ativados produzam enzimas de degeneração que ataquem a capa fibrosa e a placa se torne completamente instável, podendo se romper e expor seu conteúdo ao plasma sanguíneo, gerando um coágulo e bloqueando o fluxo de sangue, causando efeitos como infarto ou AVC (RODRIGUES; GOTTSCHALL, 1992).

Os tecidos distais à oclusão experimentam isquemia, embora sua atividade dependa da localização e da extensão do processo oclusivo, assim como do desenvolvimento de rede colateral. O fluxo sanguíneo aos tecidos distais geralmente é mantido à custa da rede colateral. Na maioria dos casos o processo é gradual, sendo que a rede colateral desenvolve-se adequadamente e permite a viabilidade dos tecidos mais distais. Se a oclusão ocorrer de forma abrupta, os sintomas surgem de forma aguda (PICCINATO *et al.*, 2001).

Embora inúmeros fatores de risco possam contribuir para o desenvolvimento da placa de ateroma, a hipertensão arterial e a diabetes mellitus destacam-se em função da sua alta incidência, assim como pelas graves complicações observadas nos pacientes acometidos (KANDEL *et al.*, 1974).

A elevação da pressão arterial danifica o revestimento das artérias e acelera o desenvolvimento de ateromas por inúmeras disfunções arteriais, sendo um importante fator de risco para doença arterial coronária (PALATINI; JULIUS, 1999). O regime pressórico persistente elevado ao longo do tempo, mesmo nos indivíduos assintomáticos, resulta em importante morbidade e mortalidade decorrentes de doenças cardiovasculares. Observam-se ainda, alterações degenerativas do sistema vascular, de natureza aterosclerótica, agravadas ou aceleradas pela hipertensão arterial. Parece claro que a hipertensão arterial desempenha papel central nesse processo, uma vez que o processo aterosclerótico raramente ocorre em segmentos do sistema circulatório com baixo regime pressórico, tais como artérias pulmonares ou veias (SIMÕES; SCHMIDT, 1996; KANDEL *et al.*, 1974).

O endotélio atua como sinalizador, registrando alterações hemodinâmicas e traduzindo-as em sinais que influenciam a reatividade do sistema vascular. Ao longo dos anos, a hipertensão arterial não-tratada pode se tornar crônica, atrapalhando a atividade normal e contribuindo para aumento de moléculas de adesão assim como maior susceptibilidade para infiltração

endotelial celular e macromolecular, dando início ao processo de mudanças inflamatórias aterogênicas (CARVALHO et al., 2001). A hipertensão pode promover uma disfunção endotelial, aumentando a secreção de citocinas sintetizadas pelo endotélio arterial, estimulando a produção de moléculas de adesão e favorecendo assim o recrutamento e adesão de monócitos à superfície do endotélio. Há ainda um aumento da pressão intravascular em hipertensos, o que aumenta a permeabilidade das paredes endoteliais a fluidos e macromoléculas, causando aumento do fluxo de substâncias da circulação para a parede vascular (GOTTLIEB; BONARDI; MORIGUCHI, 2005).

O risco de formação das placas de ateroma e da aterosclerose, assim como suas sequelas, aumentam progressivamente com o aumento da pressão arterial (CASIGLIA et al., 2002), sendo que, na maioria das vezes, a hipertensão é acompanhada por outros fatores de risco como diabetes mellitus, tabagismo e obesidade (CANTOS et al., 2004).

O revestimento dos vasos sanguíneos, denominado endotélio, exerce funções anticoagulantes e antiinflamatórias que são fundamentais para manter a homeostasia. O endotélio tem função protetora contra o desenvolvimento de lesões vasculares, mantendo a vasodilatação e inibindo a adesão leucocitária e a proliferação de células musculares lisas, sendo essas ações exercidas principalmente pelo óxido nítrico, prostaciclina e fator hiperpolarizante derivado do endotélio. Existem também os fatores contráteis do endotélio, dentre esses as endotelinas, a angiotensina II, as prostaglandinas e espécies reativas de oxigênio são os principais (CARVALHO et al., 2001). Em condições fisiológicas, há um equilíbrio entre a liberação e produção desses fatores contráteis e relaxantes. No entanto, em condições patológicas, como na hipertensão arterial e indiretamente na diabetes mellitus, ocorre um desequilíbrio entre os fatores e uma consequente diminuição dos efeitos de vasodilatação endotelial, levando a um processo denominado disfunção endotelial que pode resultar no desenvolvimento de placas de ateroma (SIMÕES; SCHMIDT, 1996; CARVALHO et al., 2001; PICCINATO; CHERRI; MORIYA, 2001).

O diabetes mellitus é um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença aterosclerótica independente do nível glicêmico observado (PICCINATO; CHERRI; MORIYA, 2001). É uma das principais síndromes de evolução crônica, sendo que mais da metade da população brasileira com a doença possui risco de desenvolver complicações vasculares, renais, cardíacas, oftalmológicas, neurológicas e infecciosas (GU; COWIE; HARRIS, 1998; GROENEVELD et al., 1999; BELFORT; OLIVEIRA, 2001). A prevalência do diabetes mellitus para todos os grupos etários foi estimada em cerca de 2,8% da população mundial no ano 2000, com valor estimado de 4,4% da população mundial em 2030, de acordo com as previsões da OMS (WILD et al., 2004; ROGLIC et al.,

2005; COSTA, 2009). Diversos estudos sugerem existir maior mortalidade, menor sobrevida e expectativa de vida na população diabética em relação à não-diabética. As causas deste aumento da mortalidade não são totalmente conhecidas, mas parecem estar em parte relacionadas às suas complicações cardiovasculares e à sua associação com outras morbidades como hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade (GU; COWIE; HARRIS, 1998; GROENEVELD et al., 1999; BELFORT; OLIVEIRA, 2001).

A hipertensão é muito frequente em pacientes obesos diabéticos tipo 2, estando presente mesmo na ausência de lesões renais (ZANELLA et al., 1992). A hiperinsulinemia pode levar à hipertensão e a alterações no perfil lipídico, predispondo à formação de placas de ateroma e à aterosclerose vascular. A elevação da insulina plasmática pode elevar a pressão arterial por diversos mecanismos, incluindo ativação do sistema nervoso simpático e retenção de sódio (LANDSBERG, 1992; NOSADINI et al., 1993).

A hiperglicemia induz a um grande número de alterações nos tecidos vasculares que potencialmente promovem a aterosclerose, caracterizada pela formação de placas de ateroma, podendo ocorrer em ambas as formas de diabetes - tipo 1 e tipo 2 (ARONSON; RAYFIELD, 2002; AIR et al., 2007; COSTA, 2009). Nessa síndrome metabólica, a camada íntima da artéria é significativamente mais espessa do que em indivíduos saudáveis não-diabéticos, acreditando-se numa associação com o desenvolvimento de quadros hipertensivos. Os pacientes com diabetes tipo 2 tem maior média da espessura da camada íntima da carótida e estão em risco de aterosclerose generalizada, o que pôde ser observado em estudo realizado por Al-Nimer e colaboradores (2009). Esse aumento de espessura é frequentemente associado ao desenvolvimento de acidentes vasculares cerebrais. Embora a pressão arterial seja o fator mais importante para o aumento na espessura da camada íntima da artéria carótida, maiores espessuras foram observadas em pacientes diabéticos do que nos pacientes livres da síndrome metabólica, mesmo na ausência de hipertensão arterial. Novos estudos prospectivos são recomendados para demonstrar a regressão dessa camada arterial com o controle glicêmico dos pacientes diabéticos (AL-NIMER; HUSSEIN, 2009).

Estudos investigaram a associação entre o uso de medicações para o controle da diabetes, como a Pioglitazona e a Metformina utilizadas no tratamento da diabetes mellitus tipo 2, e o desenvolvimento de aterosclerose, observando-se ausência de associação com a utilização da Pioglitazona, enquanto o aumento na extensão da placa foi observado no grupo de pacientes tratados com a Metformina (KANAZAWA et al., 2010).

Outro estudo realizado por Uurtuya e colaboradores (2010), verificou uma associação entre hipertensão e diabetes mellitus, com o desenvolvimento de placas

aterosclerosas e consequentemente doenças cardiovasculares (UURTUYA *et al.*, 2010).

As doenças cardiovasculares são um grave problema de saúde pública, apresentando elevados índices de morbidade e mortalidade. Segundo registros do Ministério da Saúde, a mortalidade proporcional devido a doenças do aparelho circulatório é de 32,3%, liderando as causas de óbito no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1999). Nos Estados Unidos há uma alta incidência de mortes por doenças vasculares, sendo que 12,6 milhões de indivíduos vivem com o diagnóstico de doença arterial coronariana e 4,6 milhões sofrem os efeitos de um acidente vascular cerebral. Na gênese de ambos os transtornos está a formação das placas ateroscleróticas bloqueando parcialmente ou completamente o fluxo sanguíneo para os tecidos distais a obstrução.

Apesar da enorme evolução da cardiologia nas últimas décadas, com o crescente conhecimento da fisiologia da aterosclerose, com ênfase na placa do ateroma e suas complicações, o lançamento de novas drogas no arsenal terapêutico (ZANCHETTI, 1997; SAITO *et al.*, 2002), o advento da biologia molecular, a engenharia genética, até o momento não se conseguiu minimizar de forma satisfatória as consequências da doença arterial coronariana (SAITO *et al.*, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a patogênese da placa de ateroma esteja consolidada e não apresente grandes controvérsias, a participação dos agentes etiológicos tem sido tema de inúmeras investigações científicas. Associações são observadas entre a hipertensão arterial e o diabetes mellitus com a formação de placas ateromatosas, porém resultados divergentes observados na literatura ressaltam a necessidade de novas pesquisas. Uma vez reconhecida essa associação, é importante a manutenção do controle da pressão arterial e dos níveis glicêmicos, diminuindo assim os riscos de danos às artérias que podem ocasionar doenças severas, incluindo as cardiovasculares como o AVC.

REFERÊNCIAS

- AIR, E.L.; KISSELA, B.M. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes care*, v.30, n.12, p.3131-3140, 2007.
- AL-NIMER, M.S.; HUSSEIN, I.I. Increased mean carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus patients with non-blood pressure component metabolic syndrome: A preliminary report. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries*, v.29, n.1, p.19-22, 2009.
- ARONSON, D.; RAYFIELD, E.J. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc. Diabetol.*, v.1, n.1, 2002.
- BECKSTROM, B.W. *et al.* Correlation between carotid area calcifications and periodontitis: a retrospective study of digital panoramic radiographic findings in pretreatment cancer patients. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, v.103, p.359-366, 2007.
- BELFORT, R.; OLIVEIRA, J.E.P. Mortalidade por Diabetes Mellitus e Outras Causas no Município do Rio de Janeiro – Diferenças por Sexo e Idade. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.45, n.5, p.460-466, 2001.
- CANTOS, G.A. *et al.* Prevalência de fatores de risco de doença arterial coronariana em funcionários de hospital universitário e sua correlação com estresse psicológico. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v.40, p.240-247, 2004.
- CARVALHO, M.H.C. *et al.* Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.8, n.1, p.76-88, 2001.
- CASIGLIA, E. *et al.* Arterial hypertension and mortality in the elderly. *Amer. J. Hypertens.*, v.11, p.958-966, 2002.
- COSTA, J.H.C. **AVC e diabetes Mellitus: O perfil dos doentes e do AVC.** 2009. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Corvilhã, Portugal. 2009.
- FERNANDES, J.F. *et al.* Prevalência da doença carotídea oclusiva extracraniana: estudo não- invasivo. *Acta Med. Port.*, v.5, p.5-10, 1992.
- FRIEDLANDER, A.H.; ALTMAN, L. Carotid artery atheromas in postmenopausal women. Their prevalence on panoramic radiographs and their relationship to atherogenic risk factors. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.132, p.1130-1136, 2001.
- GOTTLIEB, M.G.V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E.H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica*, v.15, n.3, p.203-207, 2005.
- GROENEVELD, Y. *et al.* Relationship between blood glucose level and mortality in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetic Medicine*, v.16, p.2-13, 1999.
- GU, K.; COWIE, C.C.; HARRIS, M.I. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetes Care*, v.21, p.1138-1145, 1998.
- KANAZAWA, I. *et al.* Baseline atherosclerosis parameter could assess the risk of bone loss during pioglitazone treatment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.*, 2010.
- KANNEL, W.B. Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, v.17, p.5-10, 1974.
- KAWAMORI, R. *et al.* Prevalence of carotid atherosclerosis in diabetic patients. Ultrasound high-resolution B-mode imaging on carotid arteries. *Diabetes Care*, v.15, n.10, p.1290-1294, 1992.
- LANDSBERG, L. Hyperinsulinemia: possible role in obesity-induced hypertension. *Hypertension*, v.19, p.61-66, 1992.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. **Sistema de Informações sobre Mortalidade. Datasus – abnet. Indicadores e Dados Básicos – Brasil 97.** Disponível em: <<http://www.datasus.com.br>>. Acesso em: 20 jun 2009.
- NOSADINI, R. *et al.* Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int.*, v.44, p.139-146, 1993.
- PALATINI, P.; JULIUS, S. The physiological determinants and risk correlations of elevated heart rate. *Am. J. Hypertens.*, v.12, p.3S-8S, 1999.
- PICCINATO, C.E.; CHERRI, J.; MORIYA, T. Hipertensão e doença arterial periférica. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.8, n.3, p.306-315, 2001.
- RODRIGUES, R.; GOTTSCHALL, C.A.M. Aterogênese. *RBORL*, v.38, n.1, p.88-95, 1972.
- ROGLIC, G. *et al.* The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabetes care*, v.28, p.2130-2135, 2005.
- ROSS, R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, v.340, n.2, p.115-126, 1999.

- SAITO, I. et al. Trends in fatal coronary heart disease among people aged 25-74 years in Oita City, Japan, from 1987-1998. **J. Clin. Epidemiol.**, v.55, n.5, p.469-476, 2002.
- SIMÕES, M.V.; SCHMIDT, A. Hipertensão arterial como fator de risco para doenças cardiovasculares. **Medicina**, v.29, p.214-219, 1996.
- SUNG, E.C.; FRIEDLANDER, A.H.; KOBASHIGAWA, J.A. The prevalence of calcified carotid atheromas on the panoramic radiographs of patients with dilated cardiomyopathy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.97, p.404-407, 2004.
- UURTUYA, S. et al. Comparative Study of Atherosclerotic Parameters in Mongolian and Japanese Patients with Hypertension and Diabetes Mellitus. **J. Atheroscler. Thromb.**, v.17, n.2, p.181-188, 2010.
- ZANCHETTI, A. The hypertensive patients with multiple risk factors. Is treatment really so difficult? **Am. J. Hypertension**, v.10, p.223S-229S, 1997.
- ZANELLA, M.T. et al. Blood pressure disturbances in diabetes mellitus. **J. Hypertension**, v.10, p.559-570, 1992.
- WILD, S. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. **Diabetes Care**, v.27, n.5, p.1047-1053, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Classification of atherosclerotic lesions. **Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.**, n.143, p.3-20, 1958.