

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Leonardo Ghizoni Bez

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA CAROTÍDEA EM
PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA**

Belo Horizonte
2013

LEONARDO GHIZONI BEZ

**AVALIAÇÃO DA DOENÇA CAROTÍDEA EM
PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Área de Concentração: Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG

2013

li

B574a Bez, Leonardo Ghizoni.
Avaliação da doença carotídea em pacientes com doença arterial
periférica [manuscrito]. / Leonardo Ghizoni Bez. -- Belo Horizonte: 2013.
67f.: il.
Orientador: Túlio de Pinho Navarro.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Doença Arterial Periférica. 2. Estenose das Carótidas/complicações.
3. Artérias Carótidas. 4. Ecocardiografia Doppler. 5. Fatores de Risco. 6.
Dissertações Acadêmicas. I. Navarro, Túlio de Pinho. II. Universidade
Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WG 500

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

Dissertação intitulada “*Avaliação da Doença Carotídea nos Pacientes com Doença Arterial Periférica*”, de autoria do mestrando Leonardo Ghizoni Bez, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro – Faculdade de Medicina da UFMG – Orientador

Prof. Dr. José Oyama Moura Leite - Faculdade de Medicina da UFMG

Prof. Dr. Charles Simão Filho – Faculdade de Medicina da UFMG

Prof. Dr. Marcelo Fernando Matielo – Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa : Prof. Dr. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Chefe do Departamento de Cirurgia: Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia: . Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À CIRURGIA E À OFTALMOLOGIA

Prof. Dr. Edson Samesima Tatsuo

Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Prof. Dr. Marco Aurélio Lana Peixoto

Prof. Dra. Ivana Duval de Araújo

Prof. Dr. Tarciso Afonso Nunes

A minha família,
meu pai, Lauri,
minha mãe, Maria da Graça,
minha irmã, Fabíola,
minha esposa, Ana Maria,
e meus filhos, Lucas e Mariana.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Túlio Pinho Navarro, pela dedicação e seriedade na condução do trabalho.

À Dr^a. Eliana Lopes, pela realização dos exames de ecocolor Doppler dos pacientes do estudo.

Aos residentes de Cirurgia Vascular do Hospital Governador Israel Pinheiro, pela inestimável ajuda na coleta de dados para a realização do trabalho.

Ao Dr. Daniel Mendes Pinto, colega de profissão sempre presente, pela ajuda na inclusão de pacientes.

Aos colegas de equipe dos Hospitais Felício Rocho e Governador Israel Pinheiro.

*“Digo: o real não está na saída nem na chegada:
ele se dispõe para a gente é no meio da travessia”.*

João Guimarães Rosa
Grande Sertão Veredas.

RESUMO

Objetivo: estudar aterosclerose das artérias carótidas nos pacientes com doença arterial periférica sintomática. **Método:** foram avaliados consecutivamente 100 portadores de doença arterial periférica sintomática, nos estágios de claudicação intermitente, dor em repouso ou lesão trófica. A aterosclerose carotídea foi analisada pelo ecocolor Doppler, sendo considerada significativa quando igual ou superior a 50%. A análise univariada foi utilizada para selecionar os potenciais preditores de estenose carotídea, levados posteriormente para análise multivariada. **Resultados:** a prevalência de aterosclerose carotídea foi de 84%, com estenose significativa em 40% e crítica em 17%. A idade variou de 43 a 89 anos (média de 69,78 anos). Quanto ao gênero, 61% foram do gênero masculino e 39% do gênero feminino. Metade dos pacientes da amostra era de claudicantes e metade tinha isquemia crítica. Quanto aos fatores de risco, 86% dos pacientes apresentaram hipertensão arterial sistêmica, 66% exposição ao fumo, 47% diabetes, 65% dislipidemia, 24% doença coronariana, 16% insuficiência renal e 60% história familiar positiva para doenças cardiovasculares. Sete pacientes declararam história de sintomas cerebro-vasculares isquêmicos no território carotídeo. Os sintomas cerebro-vasculares mostraram-se estatisticamente significativos para influenciar o grau de estenose nas artérias carótidas. **Conclusões:** pacientes com doença arterial periférica sintomática têm significativa prevalência de estenose carotídea (40%). História prévia de sintomas neurológicos relacionados ao território carotídeo foi estatisticamente significativa para explicar a gravidade da estenose carotídea.

Palavras-chave: Artérias carótidas. Estenose das carótidas. Doença arterial periférica. Fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To study stenosis in carotid arteries in patients with symptomatic peripheral arterial disease. **Methods:** The present study consecutively evaluated 100 patients with symptomatic peripheral arterial disease at stages of intermittent claudication, rest pain or trophic lesions. Carotid atherosclerosis was studied by means of an echo-color-doppler and was considered significant when levels of greater than or equal to 50% had been reached. The univariate analysis was used to select the potential predictors of carotid stenosis, which were later submitted to multivariate analyses. **Results:** The prevalence of carotid atherosclerosis was 84%, with significant stenosis in 40% and critical stenosis in 17%. Patient ages ranged from 43 to 89 years of age (average of 69.78 years). Regarding gender, 61% of the patients were male and 39% female. Half of the patients presented with claudication, while the other half had critical limb ischemia. Concerning the risk factors, 86% of the patients had systemic arterial hypertension, 66% exposure to smoking, 47% diabetes, 65% dyslipidemia, 24% coronary artery disease, 16% renal insufficiency and 60% a positive family medical history of cardiovascular diseases. Seven patients reported some form of cerebrovascular symptoms in the carotid region. The presence of cerebrovascular symptoms proved to be statistically significant in influencing the degree of stenosis in the carotid arteries. **Conclusions:** Patients with symptomatic peripheral arterial disease presented high prevalence of significant Carotid Stenosis (40%). Prior history of neurological symptoms was found to be statistically significant in explaining the severity of carotid stenosis.

Key words: Carotid arteries. Carotid stenosis. Peripheral arterial disease. Risk factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fotografia que demonstra o manguito do esfigmomanômetro (1) e o aparelho doppler portátil (2) posicionados no tornozelo para a medida do índice tornozelo-braço. Fonte: arquivo pessoal de Leonardo Bez	16
Figura 2 - Curva entre o tamanho da amostra e o tamanho do efeito, fixando poder de 80% e nível de significância de 5% para o coeficiente de correlação ($r=0,30$).....	19
Figura 3 - Distribuição dos pacientes em relação à conduta na estenose carotídea	23
Figura 4- Diagrama de dispersão para índice tornozelo-braço (ITB) e avaliação do grau de estenose carotídea e para classificação de Rutherford e avaliação do grau de estenose carotídea	27
Figura 5 - Logaritmo das razões de chance (<i>odds ratio</i>) e seus respectivos intervalos de confiança para a avaliação do grau de estenose carotídea menor que 50% ou maior ou igual a 50% para as diversas variáveis avaliadas.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1– Classificação de Gravidade Clínica da DAP (Rutherford)	3
Tabela 2- Correlação entre índice tornozelo-braço (ITB) e gravidade da doença arterial periférica (DAP)	4
Tabela 3- Classificação de consenso para estenose carotídea pelos critérios de velocidades de fluxo sanguíneo pelo ecocolor Doppler	14
Tabela 4- Distribuição do número de pacientes segundo o grau de estenose das artérias carótidas	20
Tabela 5- Distribuição do número de pacientes conforme faixa etária.	21
Tabela 6- Distribuição do número de pacientes segundo a gravidade clínica (classificação de Rutherford)	21
Tabela 7- Medidas do índice tornozelo-braço (ITB) nos 100 pacientes da amostra	21
Tabela 8- Distribuição do número de pacientes quanto aos fatores de risco e doenças associadas	22
Tabela 9- Distribuição do número de pacientes conforme o território arterial acometido.....	23
Tabela 10- Medidas descritivas e teste de Mann-Whitney para a estenose carotídea e as diversas variáveis estudadas	25
Tabela 11- Coeficiente de correlação de Spearman para a estenose da artéria carótida e sua relação com o índice tornozelo-braço (ITB) e a classificação de Rutherford	26
Tabela 12- Tabela de contingência e teste do Qui-Quadrado entre a avaliação da estenose carotídea < 50% e ≥ 50% e as diversas variáveis estudadas	29

Tabela 13- Regressão de quase verossimilhança com função de variância constante e função de ligação de identidade para a avaliação da estenose carotídea sem subdividir em grupos de graus de estenose.....30

Tabela 14 - Regressão logística para a avaliação do grau de estenose da artéria carótida separada em grupos de estenose $< 50\%$ e $\geq 50\%$31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVE: Acidente Vascular Encefálico

AVE's : Acidentes Vasculares Encefálicos

DAP : Doença Arterial Periférica

ITB: Índice Tornozelo-Braço

CEP : Comitê de Ética em Pesquisa

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

IPSEMG : Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	3
	2.1 Classificação clínica da doença arterial periférica	3
	2.2 Índice tornozelo-braço	4
	2.3 Fatores de risco para aterosclerose	4
	2.4 Estenose carotídea e acidente vascular encefálico.....	5
	2.5 Doença arterial periférica e risco cardiovascular.....	7
	2.6 Doença arterial periférica e estenose carotídea	7
3	OBJETIVOS	11
4	MÉTODO.....	12
	4.1 Casuística.....	12
	4.2 Critérios de inclusão	12
	4.3 Critérios de não-inclusão.....	13
	4.4 Avaliação da estenose carotídea	13
	4.5 Avaliação da doença arterial periférica.....	15
	4.6 Análise estatística.....	17
	4.7 Cálculo do tamanho da amostra.....	18

5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÕES	36
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1 INTRODUÇÃO

A aterosclerose é doença do mundo moderno, diretamente relacionada a fatores de risco e aos hábitos de vida, como sedentarismo, tabagismo, estresse e alimentação. Como doença sistêmica, afeta diversos territórios arteriais simultaneamente, como artérias coronárias, carótidas e dos membros inferiores¹.

Portanto é importante o estudo do paciente como um todo, com avaliação dos diversos territórios arteriais¹. O diagnóstico da aterosclerose em pacientes nos estágios subclínicos ou iniciais poderia possibilitar tratamento mais precoce e adequado, com prevenção das eventuais complicações².

Complicações da aterosclerose, como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular encefálico (AVE), estão hoje entre as principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. O AVE é hoje a principal causa de óbitos no Brasil³⁻⁵.

A doença arterial periférica (DAP) é responsável por 42.000 casos de amputação ao ano no Brasil, de acordo com dados do DATASUS de 2005 a 2011⁶. Está associada aos mesmos fatores de risco da doença arterial coronariana e da aterosclerose das artérias carótidas. Aproximadamente 14% a 26% dos pacientes com doença arterial coronariana também apresentam DAP⁷.

A DAP é importante marcador sistêmico de aterosclerose, sendo também preditora de eventos cardíacos e cérebro-vasculares. Esses pacientes apresentam mortalidade de cerca de 30% em cinco anos e de 50% em 10 anos⁸ e também têm alta prevalência de doença aterosclerótica no território carotídeo⁹. Alguns estudos demonstraram que em torno de 25% a 35% desses pacientes possuem estenose significativa nas artérias carótidas¹⁰⁻¹². A identificação desses pacientes tem o potencial de evitar o AVE, uma vez que se pode instituir o tratamento clínico ou cirúrgico.

Aproximadamente 15% a 48% dos AVE's são decorrentes de aterosclerose nas artérias carótidas¹³. O tratamento dos AVE's tem baixas taxas de sucesso, uma vez que 30% dos pacientes permanecem internados por longos períodos e outros 30% demandam cuidados permanentes a longo prazo¹⁴.

A incidência de AVE's pode ser reduzida em até 50% com a modificação e controle de fatores de risco como tabagismo, diabetes, hiperlipidemia, hipertensão

arterial, entre outros. A identificação de pacientes com aterosclerose das artérias carótidas permite o tratamento clínico otimizado e precoce ou intervenção cirúrgica (endarterectomia ou angioplastia com *stent*)¹⁵.

O diagnóstico da doença carotídea significativa pode ser feito pelo ultrassom com colordoppler, denominado ecocolor Doppler, que é um exame não invasivo e de baixo custo. Estudos prospectivos e randomizados ressaltaram os benefícios do tratamento da aterosclerose carotídea significativa na redução da incidência de isquemia cerebral em pacientes sintomáticos e assintomáticos¹⁶⁻²¹.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Classificação clínica da doença arterial periférica

A gravidade da DAP pode ser estratificada de acordo com a classificação de Rutherford (TABELA 1)²².

Tabela 1– Classificação de Gravidade Clínica da DAP (Rutherford)

GRAU	CATEGORIA	CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA
0	0	Assintomático
I	1	Claudicação leve
I	2	Claudicação moderada
I	3	Claudicação grave
II	4	Dor em repouso
III	5	Lesão trófica com pequena perda tecidual
III	6	Lesão trófica com grande perda tecidual

Essa classificação clínica compreende sete categorias de gravidade, que podem ser identificadas após anamnese e exame físico.

A claudicação intermitente é sintoma patognomônico da DAP, sendo descrita como dor em território muscular de panturrilhas, coxas ou nádegas, que surge durante o exercício. Nos estágios iniciais, aparece com longas distâncias, porém, à medida que o acometimento arterial se torna mais grave, a claudicação intermitente passa a interferir nas atividades do paciente, podendo ser limitante (claudicação moderada) ou incapacitante (claudicação acentuada). Apesar das baixas taxas de amputação em cinco anos (1% a 3,3%), esses pacientes manifestam morbimortalidade de 30%, em cinco anos, por infarto agudo do miocárdio ou AVE na maioria dos casos²³.

A dor em repouso ou lesões tróficas (categorias 4, 5 e 6 de Rutherford da TABELA 1) são denominadas isquemia crítica, que é quadro grave e com prognóstico ruim, pois apresenta taxa anual de amputação de 40% e mortalidade de cerca de 20% ao ano^{24,25}.

2.2 Índice tornozelo-braço

A medida do índice tornozelo-braço (ITB) é forma objetiva de avaliar a gravidade da DAP, sendo parte obrigatória na avaliação inicial desses pacientes.

A DAP é definida quando o ITB for igual ou inferior a 0,9. Quanto mais baixa a medida do ITB, maior a gravidade da DAP, conforme ilustra TABELA 2.

Tabela 2- Correlação entre índice tornozelo-braço (ITB) e gravidade da doença arterial periférica (DAP)

ITB	DAP
Maior que 1,4	Calcificação Arterial
0,9 a 1,1	Normal
0,6 a 0,89	Claudicação Intermitente
0,3 a 0,59	Dor em repouso
Menor que 0,3	Lesão Tecidual

Baixo ITB é fator preditor de eventos cardiovasculares. Quanto mais baixo o ITB, mais alto o risco de se ter esses eventos.

Em alguns pacientes diabéticos ou com insuficiência renal crônica, que apresentam calcificação da parede arterial, as artérias se tornam incompressíveis. Isso causa falsa elevação da pressão sistólica absoluta e, por conseguinte, do valor do ITB, geralmente acima de 1,4. Nesses casos específicos, a medida do ITB perde o valor na avaliação da DAP, devendo-se utilizar outros métodos, como a medida da pressão sistólica de artelhos ou medida transcutânea da tensão de oxigênio²⁵.

2.3 Fatores de risco para aterosclerose

A aterosclerose é doença inflamatória sistêmica e crônica na qual ocorre a formação de placas de ateroma dentro das artérias. Esses ateromas são constituídos principalmente por lipídios (colesterol) e tecido fibroso, o que leva à obliteração progressiva da luz do vaso.

Alguns fatores estão associados ao desenvolvimento da aterosclerose, tais como:

- Idade: elevação da incidência e da prevalência com o aumento da idade, principalmente acima dos 70 anos^{26,27};
- gênero masculino: prevalência maior no gênero masculino quando em comparação com o feminino²⁵;
- tabagismo: aumenta três a quatro vezes o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares²⁸;
- diabetes *mellitus*: aumenta cerca de duas vezes o risco de aterosclerose quando em comparação com não diabéticos²⁹;
- hipertensão arterial sistêmica: está associada a praticamente todas as doenças cardiovasculares. Os níveis ideais recomendados seriam pressão sistólica ≤ 130 mmHg e pressão diastólica ≤ 90 mmHg²;
- dislipidemia: o aumento nos níveis de colesterol total e no nível de *low density lipoprotein* (LDL), diminuição nos níveis de *high density lipoprotein* (HDL) e aumento nos níveis de triglicérides (acima de 150 mg/dL) estão diretamente relacionados ao surgimento e desenvolvimento da aterosclerose²⁵;
- aumento nos marcadores inflamatórios: a elevação nos níveis de proteína-C reativa³⁰, da contagem de neutrófilos e dos níveis de fibrinogênio também está associada ao desenvolvimento da aterosclerose^{9,31};
- hiper-homocisteinemia: estudos demonstraram associação entre os aumentos nos níveis de homocisteína e o desenvolvimento da aterosclerose³²;
- insuficiência renal crônica: leva a aumento na prevalência e incidência da aterosclerose³³.

2.4 Estenose carotídea e acidente vascular encefálico

Aproximadamente 15% a 48% dos acidentes vasculares encefálicos (AVE's) têm como causa a aterosclerose das artérias carótidas^{13,32}.

Nos pacientes sintomáticos com estenose carotídea moderada a grave, a endarterectomia carotídea apresenta nível 1 de evidência científica na redução dos AVE's. O estudo *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) provou benefício da cirurgia na redução de AVE's na população de

pacientes sintomáticos com estenose igual ou superior a 70%¹⁶. O estudo *European Carotid Surgery Trial* (ECST) também mostrou benefícios da cirurgia em prevenir AVE's nos pacientes com estenose carotídea entre 70% e 99%^{13,17,34}. A análise dos dados desses estudos enfatiza que são necessárias seis endarterectomias de carótidas para prevenir um AVE em cinco anos de acompanhamento³⁵.

Nos pacientes assintomáticos, dois estudos randomizados (*Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* - ACAS - e *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* - ACST) e uma revisão do grupo Cochrane de 2005 também obtiveram nível 1 de evidência científica para a endarterectomia de carótidas na prevenção dos AVE's em casos de estenose moderada a grave¹⁹⁻²¹.

A conduta no caso dos pacientes assintomáticos, porém, ainda permanece controversa, uma vez que o risco de AVE's nesse grupo é menor que no grupo dos sintomáticos. Após avanços no tratamento clínico, como o uso de antiagregantes plaquetários e estatinas, por exemplo, torna-se necessário realizar em torno de 17 a 32 endarterectomias em pacientes assintomáticos para se prevenir um único AVE ou morte no período de cinco anos de acompanhamento³⁶. Por outro lado, é importante selecionar no grupo de pacientes assintomáticos aqueles que possuem maior risco de AVE's, pois estes seriam os que mais se beneficiariam com a intervenção.

Tradicionalmente, a estratificação de risco da doença carotídea baseia-se no grau de estenose, ou seja, quanto maior a estenose, mais elevado o risco de AVE's. Novas modalidades de estratificação desse risco, porém, vêm sendo estudadas, com ênfase na identificação das placas ateroscleróticas mais vulneráveis e mais propensas a causarem embolização cerebral distal e, conseqüentemente, os AVE's. Mesmo pacientes assintomáticos podem apresentar, ao longo dos anos, infartos cerebrais assintomáticos, responsáveis por perdas cognitivas a longo prazo. A prevalência de microinfartos na tomografia de crânio (padrão A – infartos pequenos não lacunares subcorticais e corticais nos territórios das artérias cerebral anterior ou cerebral média, atribuíveis a embolizações a partir das artérias carótidas) também foi considerado preditivo de alto risco de AVE's no futuro, principalmente quando há estenose associada nas artérias carótidas igual ou superior a 60% ($p < 0,0001$). Os infartos cerebrais

assintomáticos são detectados em até 39% dos pacientes com estenose carotídea assintomática, o que favorece a identificação destes pacientes para prevenção¹³.

2.5 Doença arterial periférica e risco cardiovascular

Índice tornozelo-braço (ITB) baixo está associado a risco aumentado de doenças cardiovasculares³⁷⁻³⁹.

A medida do ITB foi avaliada em um trabalho com grupo de 204 pacientes que haviam apresentado um episódio de AVE agudo ou de ataque isquêmico transitório⁴⁰. ITB igual ou inferior a 0,9 foi encontrado em 63 pacientes (31%). Durante o período de acompanhamento de cinco anos, esses pacientes exibiram risco duas vezes mais alto de AVE, infarto agudo do miocárdio ou morte quando comparados com o grupo de pacientes com ITB normal. O ITB pode ser utilizado como preditor de AVE's e outros eventos cardiovasculares adversos⁴⁰.

2.6 Doença arterial periférica e estenose carotídea

Diversos trabalhos procuraram estudar a relação entre a DAP e a estenose carotídea. Vamos citar os resultados encontrados em algumas destas publicações nos próximos parágrafos.

Estenose carotídea igual ou superior a 50% foi encontrada em 14% dos pacientes com DAP em estudo da década de 1990. Nos pacientes com idade acima de 68 anos e com outros fatores de risco como diabetes, tabagismo, hipertensão arterial e doença arterial coronariana, a incidência de aterosclerose carotídea aumentava para 45%⁴¹.

A associação entre DAP sintomática, aterosclerose carotídea e eventos neurológicos foi estudada em 387 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio. Os autores concluíram que a DAP é um forte fator indicativo da presença de estenose carotídea grave associada⁴².

Trabalho que acompanhou prospectivamente a prevalência e a gravidade da estenose carotídea sintomática e assintomática em 373 pacientes com DAP

sintomática concluiu que aproximadamente 25% deles seriam potenciais candidatos à cirurgia¹².

Publicação evidenciou que 24,5% dos pacientes com claudicação intermitente e sem sintomas cérebro-vasculares prévios apresentavam estenose carotídea acima de 50% e que eles deveriam ser submetidos à triagem com ecocolor Doppler de carótidas para diagnosticar aterosclerose carotídea assintomática¹¹.

No estudo *Second Manifestations of Arterial Disease Study* (SMART) reforçou-se o conceito de que a aterosclerose é processo sistêmico e que cerca de 50% das mortes em pacientes com DAP são causadas por infarto agudo do miocárdio e 15% por AVE's. Encontrou-se, também, prevalência de estenose carotídea de 14%, que aumentava com o aumento da idade ou com a presença de outros fatores de risco para aterosclerose⁴³.

Estudo com 620 pacientes com DAP em diversos estágios, inclusive assintomáticos, encaminhados para exame de ecocolor Doppler arterial de membros inferiores e que também foram submetidos a ecocolor Doppler das carótidas revelou prevalência de estenose carotídea superior a 50% em 33% desse grupo⁴⁴.

Trabalho que avaliou a triagem da estenose carotídea com ecocolor Doppler concluiu que a mesma não está indicada em toda população, mas é justificável em subgrupo de pacientes considerados de alto risco, como nos pacientes tabagistas, hipertensos, com doença arterial coronariana e dislipidêmicos⁴⁵.

Publicação que investigou a utilidade da triagem para estenose carotídea assintomática em pacientes com aterosclerose sintomática em outro território vascular e em assintomáticos, porém com algum fator de risco para aterosclerose, concluiu que a prevalência de estenose carotídea igual ou acima de 70% foi de 12,5% nos pacientes com DAP⁴⁶.

Trabalho de revisão discutiu as indicações de se pesquisar o acometimento das carótidas em pacientes diabéticos assintomáticos. Os autores recomendam o estudo das carótidas para os pacientes diabéticos com acometimento em algum território vascular ou nos diabéticos acima de 60 anos de idade, tabagistas, hipertensos, dislipidêmicos, portadores de insuficiência renal ou com sopros carotídeos ao exame físico⁴⁷.

Outro estudo avaliou 3.950 pacientes incluídos no estudo SMART após oito anos de seu início, no período de 1996 a 2004. Nos pacientes com DAP registrou-se prevalência de 15% de estenose carotídea acima de 50% e prevalência de 11% de estenose carotídea superior a 70%⁴⁸.

As alterações funcionais e estruturais na parede da artéria carótida comum (força de cisalhamento da parede vascular) em 31 pacientes portadores de DAP sintomática possuem diferenças significativas em comparação ao grupo-controle, conforme publicação recente⁴⁹.

A prevalência e a gravidade da estenose carotídea em pacientes portadores de DAP (claudicantes) e naqueles com doença arterial coronariana foram investigadas em trabalho prospectivo. Os pacientes do grupo de DAP (43 pacientes) apresentaram maior prevalência de estenose carotídea (37,2%) quando em comparação com o grupo de doença coronariana (43 pacientes, com prevalência de estenose carotídea de 16,3%). A contagem de neutrófilos no sangue, usada como marcador para avaliar a inflamação sistêmica, também estava aumentada nos pacientes com DAP e placas hipoecóicas, sugerindo que a inflamação tem papel central no desenvolvimento da aterosclerose⁹. Em 2009, os mesmos autores avaliaram a gravidade do acometimento carotídeo em dois grupos de pacientes com doença arterial coronariana, um grupo com DAP associada e outro grupo sem DAP associada. Concluíram que pacientes com DAP associada apresentavam maior prevalência de placas carotídeas instáveis e maior contagem de leucócitos no sangue⁵⁰.

Estudo que acompanhou 85 pacientes entre 60 e 80 anos de idade, portadores de DAP assintomática, com medida de ITB inferior a 0,9 e com pelo menos dois fatores de risco bem definidos para aterosclerose (gênero masculino, tabagismo, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica) encontrou prevalência de 14,3 % de estenose carotídea maior que 50% no grupo com DAP e prevalência maior que 16 % de doença coronariana. Os autores concluíram que pacientes acima de 60 anos de idade, com fatores de risco para aterosclerose e doença arterial periférica, mesmo que assintomática, são candidatos à pesquisa de estenose carotídea⁵¹.

Pesquisa com o objetivo de associar a DAP à ateromatose carotídea pelo estudo da ecogenicidade das placas ateroscleróticas femorais e carotídeas pelo

ecocolor Doppler e com uso da escala *gray-scale median* (GSM) usou amostra de 102 pacientes portadores de DAP. Obteve associação estatisticamente significativa entre a presença de placas femorais instáveis (com menores medidas na escala GSM ou hipoecóicas) e a existência de placas carotídeas instáveis (também com menores medidas na escala GSM). Concluíram que diretrizes subestimam a necessidade de triagem para estenose carotídea nos portadores de DAP e que são necessários estudos para definir a questão da pesquisa de estenose carotídea nos pacientes portadores de DAP⁵².

A progressão da estenose carotídea e os eventos neurológicos foram estudados prospectivamente em um grupo de 614 pacientes com DAP em diferentes estágios. A prevalência de estenose carotídea igual ou maior que 50% foi de 22% . Gênero feminino, tabagismo e ITB baixo foram fatores de risco significativos para a progressão da estenose carotídea¹⁰.

3 OBJETIVOS

- Determinar a prevalência de doença carotídea em pacientes com doença arterial periférica sintomática.
- Correlacionar a gravidade da doença arterial periférica com a gravidade do acometimento das artérias carótidas extracranianas.
- Avaliar os fatores de risco que estão relacionados à gravidade da estenose das artérias carótidas.

4 MÉTODO

4.1 Casuística

Foram avaliados prospectivamente 100 pacientes com doença arterial periférica sintomática atendidos no Hospital Felício Rocho e no Hospital Governador Israel Pinheiro do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), no período de junho de 2011 a abril de 2012.

Todos os procedimentos relacionados à coleta e à análise dos dados foram iniciados após o julgamento e aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Felício Rocho em maio de 2011, sendo registrado com o protocolo número 365/2011, e também aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO A).

Os dados dos pacientes foram coletados pelo preenchimento da “Ficha de avaliação da doença carotídea em pacientes com doença arterial periférica”, conforme consta no APÊNDICE A.

Após o diagnóstico da aterosclerose carotídea, em todos os pacientes foi instituído o tratamento clínico com antiagregantes plaquetários, estatinas e controle dos fatores de risco e doenças associadas.

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos de forma consecutiva no estudo os pacientes com doença arterial periférica sintomática nos estágios de claudicação intermitente (classificação 1, 2 ou 3 de Rutherford), dor em repouso (classificação 4 de Rutherford) ou lesão trófica (classificação 5 ou 6 de Rutherford).

Os pacientes foram convidados a participar do estudo e incluídos após a assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apresentado no APÊNDICE B.

4.3 Critérios de não-inclusão

Pacientes que discordaram de participar do estudo e aqueles com risco de morte iminente ou com doença sistêmica grave (como insuficiência cardíaca congestiva descompensada, neoplasia avançada) que impedisse a inclusão no estudo foram excluídos, uma vez que não teriam benefícios com o diagnóstico e tratamento da aterosclerose nas artérias carótidas.

4.4 Avaliação da estenose carotídea

A avaliação da estenose carotídea foi feita pelo exame de ecocolor Doppler. Estenose significativa das artérias carótidas foi definida como igual ou maior que 50% e crítica quando igual ou maior que 70%.

As artérias carótidas foram examinadas bilateralmente, sendo considerado para fins de avaliação do grau de estenose o lado com acometimento mais acentuado.

Para medida do grau de estenose pelo ecocolor Doppler, utilizou-se a classificação do documento de consenso apresentado na TABELA 3, que correlaciona critérios de velocidades do fluxo sanguíneo e dados anatômicos⁵³:

Tabela 3- Classificação de consenso para estenose carotídea pelos critérios de velocidades de fluxo sanguíneo pelo ecocolor Doppler

	Normal	Estenose <50%	Estenose 50-69%	Estenose 70-99%	Suboclusão	Oclusão
Imagem modo B e Doppler colorido	Ausência de placas ou espessamento parietal	Placas ou espessamento parietal visível	Placa visível	Placa visível determinando redução do diâmetro vascular	Acentuada redução do diâmetro vascular	Ausência de luz vascular detectável
Velocidade de pico sistólico (VPS) na artéria carótida interna (ACI)	VPS da ACI < 125 cm/s	VPS da ACI < 125 cm/s	VPS da ACI 125–230 cm/s	VPS da ACI > 230 cm/s	Parâmetros de velocidade não se aplicam	Ausência de fluxo detectável
VPS ACI/ACC (razão entre velocidades de pico sistólico na carótida interna e na carótida comum)	VPS ACI/ACC < 2 e VDF da ACI < 40 cm/s	VPS ACI/ACC < 2 e VDF da ACI < 40 cm/s	VPS ACI/ACC entre 2 e 4; VDF da ACI entre 40 e 100 cm/s	VPS ACI/ACC > 4; VDF da ACI > 100 cm/s	Velocidades podem estar altas, baixas ou indetectáveis	Ausência de fluxo detectável

ACC: artéria carótida comum; ACI: artéria carótida interna; VDF: velocidade diastólica final; VPS: velocidade de pico sistólico.

4.5 Avaliação da doença arterial periférica

Os pacientes foram submetidos a anamnese e exame físico, com avaliação dos fatores de risco para aterosclerose, medida do ITB e gravidade da doença arterial periférica, segundo roteiro apresentado na ficha de avaliação no APÊNDICE A.

As variáveis avaliadas foram:

- Idade;
- gênero;
- história de tabagismo;
- diabetes;
- dislipidemia;
- hipertensão arterial sistêmica;
- número de medicamentos utilizados no controle da hipertensão arterial sistêmica;
- doença coronariana;
- insuficiência renal;
- história positiva familiar para aterosclerose;
- história prévia de cirurgia vascular (revascularização em membros inferiores, revascularização do miocárdio, aneurisma da aorta, intervenção nas artérias carótidas, intervenção nas artérias renais);
- amputação;
- história prévia de sintomas cérebro-vasculares isquêmicos relacionada ao território carotídeo como ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral;
- território arterial acometido em membros inferiores (setores aorto-ilíaco, fêmoro-poplíteo ou infrapoplíteo);
- atividade motora dos pacientes também foi avaliada, sendo definida como:
 - a) normal (pacientes que deambulam normalmente, sem a ajuda de muletas ou cadeira de rodas)
 - b) reduzida (pacientes em uso de muletas, cadeiras de rodas ou acamados).

Foram considerados pacientes sintomáticos em relação ao território carotídeo aqueles com história pregressa de sintomas neurológicos focais diretamente ligados a esse território, como amaurose fugaz, hemiparesia ou hemiplegia. Sintomas inespecíficos como síncope ou tonturas não foram considerados como relacionados ao território das artérias carótidas.

Para a medida do ITB, utilizou-se esfigmomanômetro com manguito de 10 a 12 cm de largura, posicionado acima do tornozelo, e mediu-se a pressão sistólica com o doppler de ondas contínuas nas artérias tibial posterior, pediosa e fibular. O ITB foi obtido pela razão entre a maior pressão sistólica nas artérias do tornozelo e a maior pressão sistólica na artéria braquial (direita ou esquerda). (FIGURA 1).



Figura 1 - Fotografia que demonstra o manguito do esfigmomanômetro (1) e o aparelho doppler portátil (2) posicionados no tornozelo para a medida do índice tornozelo-braço. Fonte: arquivo pessoal de Leonardo Bez

4.6 Análise estatística

Este estudo caracteriza-se como epidemiológico prospectivo transversal.

A análise univariada foi utilizada para selecionar os potenciais fatores preditores de gravidade da estenose da artéria carótida. Essa avaliação dos potenciais fatores preditores foi realizada de duas formas:

- **Primeira:** a avaliação do grau de estenose da artéria carótida em uma escala que vai de 0% (sem estenose) a 100% (oclusão), sem levar em consideração subgrupos de graus de estenose.
- **Segunda:** avaliação da estenose da carótida com separação dos pacientes em dois subgrupos de graus de estenose, sendo um subgrupo abaixo de 50% (estenose não significativa) e outro subgrupo igual ou acima de 50% (estenose significativa).

Quando considerada a primeira forma de avaliação do grau de estenose da artéria carótida, foram utilizados dois testes para verificar quais fatores de risco exerciam influência significativa ou poderiam ser potenciais preditores de gravidade da estenose das artérias carótidas:

- O teste de Mann-Whitney.
- O coeficiente de Spearman: utilizado para avaliar a influência do ITB e da classificação de gravidade clínica (classificação de Rutherford). Essas duas variáveis foram avaliadas separadamente, uma vez que um dos objetivos do estudo era correlacionar a gravidade da DAP com a gravidade do acometimento das artérias carótidas extracranianas.

Quando se empregou a segunda forma, na qual os pacientes foram distribuídos em dois subgrupos (< 50% de estenose e ≥ 50% de estenose), foram utilizados o teste do Qui-Quadrado e novamente o teste de Mann-Whitney. Quando necessário, o teste do Qui-Quadrado foi substituído pelo teste Exato de Fisher.

Na modelagem estatística foram consideradas como variáveis-respostas a avaliação do grau de estenose da carótida das duas formas descritas anteriormente, ou seja, sem distribuição em subgrupos de graus de estenose e

com distribuição em subgrupos com mais ou com menos de 50%. Para cada variável-resposta foram consideradas como explicativas as variáveis que univariadamente apresentaram p valor $< 0,25$. Esse valor foi a referência utilizada para selecionar as variáveis que foram para a análise multivariada. Utilizou-se esse valor pelo fato de serem poucas variáveis estudadas (menos de 50). Desta forma, não se incorreu no risco de deixar de fora da análise multivariada alguma variável importante.

Para selecionar entre as potenciais preditoras na regressão múltipla, foi utilizado o algoritmo de *backward*. Nesse procedimento é eliminada a variável com maior p-valor e ajustada novamente à regressão, repetindo-se até que todas as variáveis sejam significativas.

Para a avaliação da carótida tratada em sua escala original, sem subdivisão em grupos de graus de estenose, a modelagem estatística foi realizada pelo método de Quase-Verossimilhança, com função de variância constante e função de ligação identidade. Para a avaliação da carótida dividida em subgrupos com mais ou com menos de 50% de estenose, foi utilizada a regressão logística.

O *software* empregado na análise foi R versão 2.13.0.

4.7 Cálculo do tamanho da amostra

Como um dos objetivos do projeto de pesquisa foi testar a correlação entre a estenose carotídea e a doença arterial periférica, pode-se inferir que, dado um nível de significância de 0,05 para um teste bilateral com tamanho de efeito médio e considerando poder do teste de 80%, a amostra deve ser composta de aproximadamente 85 indivíduos⁵⁴ (FIGURA 2).

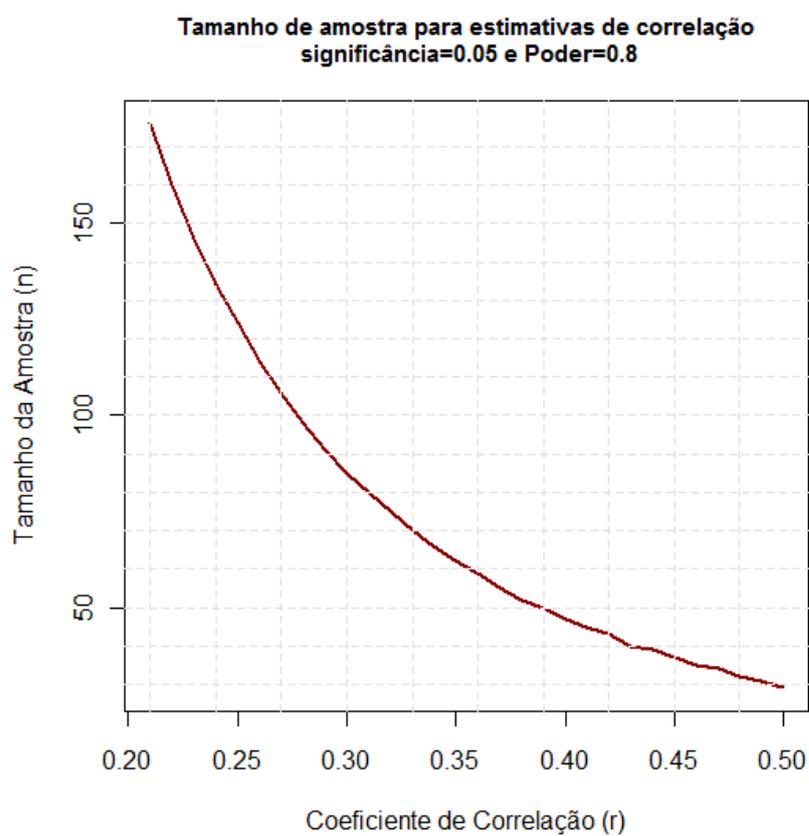


Figura 2 - Curva entre o tamanho da amostra e o tamanho do efeito, fixando poder de 80% e nível de significância de 5% para o coeficiente de correlação ($r=0,30$)

5 RESULTADOS

Como o número de pacientes do trabalho foi de 100, na apresentação dos resultados os valores absolutos e relativos foram equivalentes. A fim de simplificar a apresentação dos dados, apenas os valores absolutos foram demonstrados nas tabelas e figuras.

A distribuição do número de pacientes quanto ao grau de estenose das artérias carótidas encontra-se na TABELA 4.

Tabela 4- Distribuição do número de pacientes segundo o grau de estenose das artérias carótidas

Grau de estenose da carótida	Número de pacientes
Ausência de placas	16
Estenose < 50%	44
Estenose 50% a 69%	23
Estenose 70% a 99%	15
Oclusão	2

A prevalência de aterosclerose carotídea foi de 84%, sendo estenose significativa em 40% dos pacientes e crítica em 17%. Ausência de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas foi encontrada em 16%. Dois pacientes apresentavam oclusão unilateral da carótida interna, sendo um com história prévia de acidente vascular encefálico há dois anos e outro assintomático.

A idade dos pacientes variou de 43 anos a 89 anos, com média de 69,78 anos (desvio-padrão 10,01). A distribuição conforme as faixas etárias encontra-se na TABELA 5.

Tabela 5- Distribuição do número de pacientes conforme faixa etária

Faixas etárias	Número de pacientes
40 a 49 anos	1
50 a 59 anos	19
60 a 69 anos	27
70 a 79 anos	34
80 a 89 anos	19

Quanto ao gênero, foram 61 pacientes do gênero masculino e 39 do gênero feminino.

Atividade motora reduzida estava presente em 19 pacientes, sendo que três possuíam história de amputação maior.

Quanto à gravidade clínica (classificação de Rutherford), 50% dos pacientes apresentaram claudicação intermitente (classificação de Rutherford 1, 2 ou 3) e 50% declararam dor em repouso ou lesão trófica, ou seja, isquemia crítica (classificação de Rutherford 4, 5 ou 6), conforme a TABELA 6.

Tabela 6- Distribuição do número de pacientes segundo a gravidade clínica (classificação de Rutherford)

Gravidade clínica	Número de pacientes
Claudicação intermitente (1, 2 ou 3)	50
Isquemia crítica (4, 5 ou 6)	50

A medida do ITB obteve média de 0,58 (desvio-padrão de 0,37), sendo que 50% dos pacientes da amostra apresentavam medida menor que 0,56, conforme mostra a TABELA 7.

Tabela 7- Medidas do índice tornozelo-braço (ITB) nos 100 pacientes da amostra

	ITB Global
Média	0,58
Desvio-padrão	0,37
Mediana	0,56

A distribuição dos pacientes quanto aos fatores de risco e doenças associadas encontra-se demonstrada na TABELA 8.

Tabela 8- Distribuição do número de pacientes quanto aos fatores de risco e doenças associadas

Variáveis	Não	Sim
	FA	FA
Hipertensão arterial sistêmica	14	86
Exposição ao fumo	34	66
Diabetes	53	47
Dislipidemia	35	65
Doença coronariana	76	24
Insuficiência renal	84	16
Histórico familiar de aterosclerose	40	60
Historia prévia de cirurgia vascular	52	48
Doença cerebrovascular prévia :assintomática	7	93
Amputação	97	3

FA: frequência absoluta

Observou-se que 86% dos pacientes possuíam hipertensão arterial sistêmica, 66% exposição ao fumo, 47% diabetes, 65% dislipidemia, 24% doença coronariana, 16% insuficiência renal e 60% história familiar positiva para doenças cardiovasculares.

A história prévia de cirurgia vascular foi encontrada em 48% da amostra, com predomínio da revascularização em membros inferiores, realizada em 34 pacientes (34%) e a CRVM em 10 pacientes (10%).

Em sete pacientes do estudo (7%) havia história de sintoma cerebrovascular isquêmico prévio no território carotídeo, com passado de ataque isquêmico transitório em dois pacientes (2%) e de acidente vascular encefálico em cinco (5%). Em todos esses pacientes, o evento havia ocorrido há mais de dois anos.

Os pacientes foram classificados conforme o território arterial acometido nos membros inferiores, com achados de doença fêmoro-poplíteia em 63% dos pacientes, infrapoplíteia em 43% e aorto-ílica em 26%, como mostra a TABELA 9.

Tabela 9- Distribuição do número de pacientes conforme o território arterial acometido

	Número de pacientes
Setor infrapoplíteo	43
Setor fêmoro-poplíteo	63
Setor aorto-ilíaco	26

A conduta quanto à doença carotídea foi avaliada, sendo que em 76% dos pacientes optou-se por tratamento clínico otimizado e em 24% realizou-se conduta adicional. Desses 24 pacientes submetidos a conduta adicional, em 15 realizou-se outra propedêutica (novo duplex-scan, angiotomografia ou angiorressonância). Em nove desses pacientes foi realizada intervenção nas artérias carótidas - três endarterectomias de carótida e seis angioplastias com implante de *stent* na artéria carótida. Todos os pacientes submetidos à angioplastia com implante de *stent* ou endarterectomia de carótidas apresentavam estenose carotídea igual ou superior a 70% (estenose crítica). Todos esses pacientes evoluíram sem complicações no pós-operatório. Esses achados encontram-se na FIGURA 3.

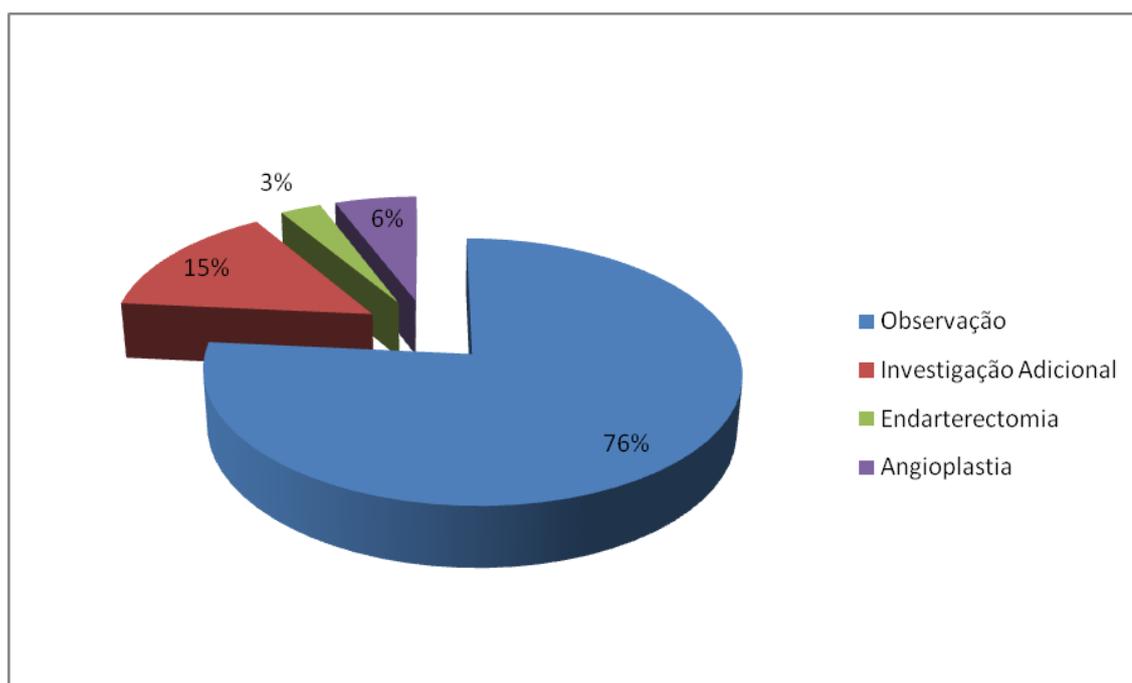


Figura 3 - Distribuição dos pacientes em relação à conduta na estenose carotídea

Na análise estatística, verificou-se de forma univariada quais variáveis estavam correlacionadas ou influenciavam significativamente a artéria carótida em relação ao grau de estenose, primeiramente sem subdividir em grupos de graus de estenose, utilizando-se o teste de Mann-Whitney. Na TABELA 10 estão discriminados os valores encontrados para cada variável.

Tabela 10- Medidas descritivas e teste de Mann-Whitney para a estenose carotídea e as diversas variáveis estudadas

Variáveis		N	1ªQ	2ªQ	3ªQ	P-valor
Sexo	Feminino	39	7,5	45,0	65,0	0,8508
	Masculino	61	25,0	40,0	50,0	
Atividade motora	Normal	81	25,0	40,0	55,0	0,1931
	Reduzida	19	30,0	50,0	60,0	
Exposição ao fumo	Não	34	30,0	45,0	55,0	0,3515
	Sim	66	25,0	35,0	60,0	
Hipertensão arterial sistêmica	Não	14	0,0	35,0	50,0	0,3185
	Sim	86	25,0	40,0	60,0	
Idade	<=70	47	25,0	35,0	50,0	0,1819
	>70	53	30,0	45,0	60,0	
Diabetes	Não	53	25,0	40,0	55,0	0,2887
	Sim	47	25,0	45,0	58,5	
Displidemia	Não	35	7,5	30,0	50,0	0,0497
	Sim	65	25,0	40,0	60,0	
Doença coronariana	Não	76	25,0	40,0	55,0	0,1920
	Sim	24	28,8	50,0	60,0	
Insuficiência renal	Não	84	25,0	40,0	55,0	0,1710
	Sim	16	27,5	47,5	77,3	
Histórico familiar positivo	Não	40	26,3	40,0	57,5	1,0000
	Sim	60	25,0	40,0	58,5	
Historia prévia de cirurgia vascular	Não	52	22,5	40,0	57,5	0,6802
	Sim	48	26,3	40,0	61,0	
Doença cérebro-vascular prévia – sintomática	Sim	7	55,0	75,0	85,0	0,0050
	Não	93	25,0	40,0	55,0	
Infrapoplíteia	Não	57	25,0	40,0	65,0	0,7851
	Sim	43	25,0	40,0	50,0	
Fêmoro poplíteia	Não	37	20,0	40,0	55,0	0,4303
	Sim	63	26,3	40,0	60,0	
Aorto-Ilíaca	Não	74	25,0	40,0	55,0	0,6275
	Sim	26	25,0	40,0	65,0	
Conduta na DAP: cirurgia	Não	41	30,0	40,0	50,0	0,7622
	Sim	59	25,0	40,0	58,5	

1ªQ: primeiro quartil; 2ªQ:segundo quartil (mediana); 3ªQ:terceiro quartil;

Foram consideradas potenciais predictoras e selecionadas para a análise multivariada as variáveis que apresentaram p valor < 0,25:

- Doença cérebro-vascular prévia - sintomática, com p-valor = 0,005;
- Dislipidemia, com p-valor = 0,0497;
- atividade motora reduzida, com p-valor = 0,19;
- idade, com p-valor = 0,18;
- doença coronariana, com p-valor = 0,19;
- insuficiência renal, com p-valor = 0,17.

As variáveis ITB e gravidade clínica (classificação de Rutherford) foram avaliadas utilizando-se o coeficiente de Spearman. A TABELA 11 apresenta o coeficiente de correlação de Spearman para a estenose da artéria carótida e sua relação com o ITB e a classificação de Rutherford.

Tabela 11- Coeficiente de correlação de Spearman para a estenose da artéria carótida e sua relação com o índice tornozelo-braço (ITB) e a classificação de Rutherford

Correlação de Spearman	R	P-valor
ITB – global	-0,190	0,073
Classificação Rutherford	0,170	0,110

Pode-se verificar que existe correlação negativa, porém não significativa (p-valor = 0,073) entre ITB e estenose da artéria carótida. A correlação entre a estenose da artéria carótida e a classificação de Rutherford foi positiva, mas não significativa (p-valor = 0,110). Como apresentavam p-valores < 0,25, ambas as variáveis foram também selecionadas para a análise multivariada.

A FIGURA 4 mostra a relação entre ITB e a classificação de gravidade clínica (classificação de Rutherford) e estenose carotídea, em que cada ponto representa um paciente e a linha traçada a média dos valores. Quanto mais baixo o ITB e quanto maior a gravidade clínica (classificação de Rutherford), mais alto é o grau de estenose carotídea.

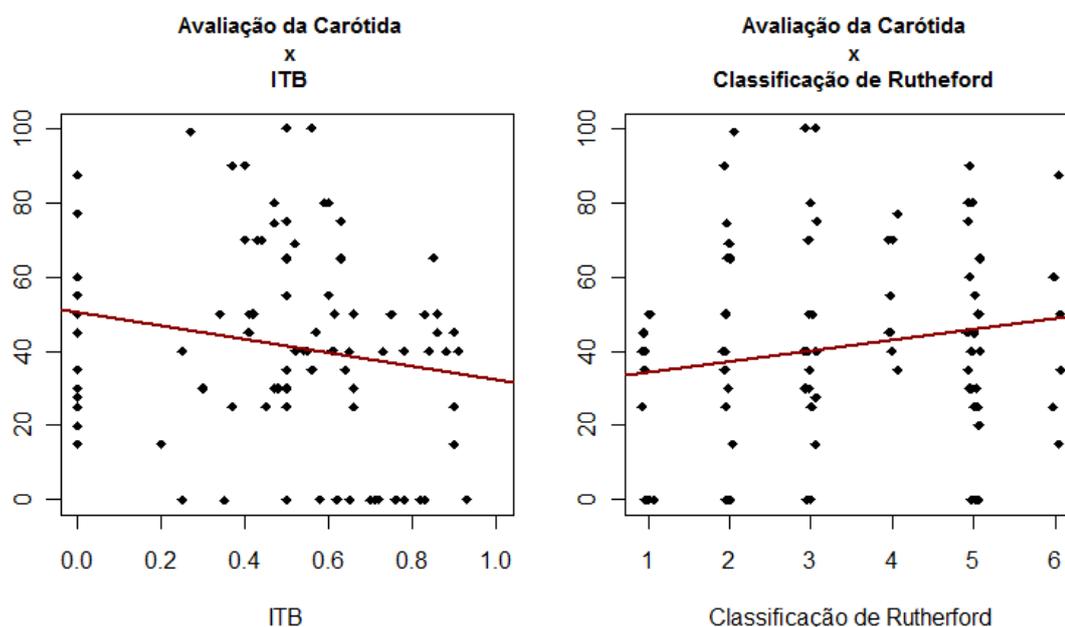


Figura 4- Diagrama de dispersão para índice tornozelo-braço (ITB) e avaliação do grau de estenose carotídea e para classificação de Rutherford e avaliação do grau de estenose carotídea

Após separar os pacientes em dois grupos em relação ao grau de estenose carotídea em menor que 50% (estenose não significativa) e maior ou igual a 50% (estenose significativa), realizou-se o teste do Qui-Quadrado para verificar as razões de chance (*odds ratio*) e seus respectivos intervalos de confiança para cada variável estudada.

Os resultados na forma de logaritmo das razões de chance (*log odds ratio*) podem ser verificados na FIGURA 5. Sabe-se que o logaritmo de zero é igual a um. O valor de *odds ratio* de 1 é não significativo. Portanto, ao avaliar FIGURA 5, percebe-se que todas as curvas que passarem pela linha pontilhada demarcada terão valores não significativos. Apenas a doença cérebro-vascular sintomática apresentou-se como variável significativa nesta análise.

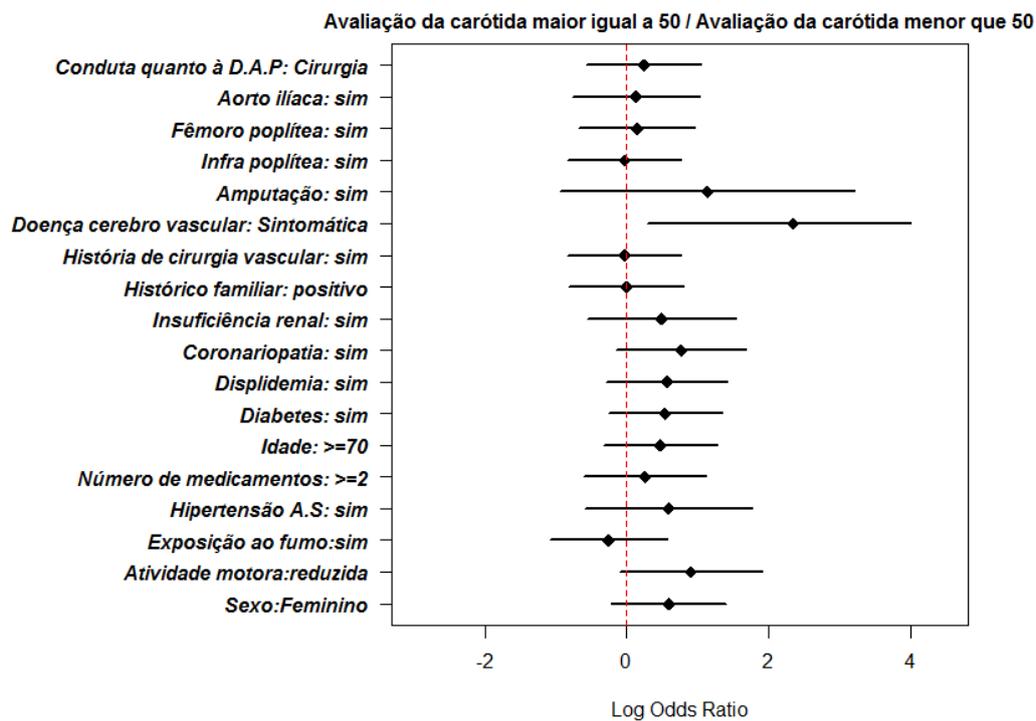


Figura 5 - Logaritmo das razões de chance (*odds ratio*) e seus respectivos intervalos de confiança para a avaliação do grau de estenose carotídea menor que 50% ou maior ou igual a 50% para as diversas variáveis avaliadas

Na TABELA 12, os mesmos dados são apresentados para todas as variáveis estudadas.

Tabela 12- Tabela de contingência e teste do Qui-Quadrado entre a avaliação da estenose carotídea < 50% e ≥ 50% e as diversas variáveis estudadas

Potenciais predictoras		Avaliação do grau de estenose		P-valor	Odds ratio	I.C. - 95%	
		< 50	≥ 50			LI	LS
Gênero	Masculino	40	21	0,155	1,00	-	-
	Feminino	20	19		1,80	0,797	4,111
Atividade motora	Normal	52	29	0,077	1,00	-	-
	Reduzida	8	11		2,47	0,891	6,822
Exposição ao fumo	Não	19	15	0,546	1,00	-	-
	Sim	41	25		0,77	0,333	1,789
HAS	Não	10	4	0,347	1,00	-	-
	Sim	50	36		1,80	0,523	6,196
Idade	<70	31	16	0,252	1,00	-	-
	≥70	29	24		1,60	0,713	3,605
Diabetes	Não	35	18	0,191	1,00	-	-
	Sim	25	22		1,71	0,763	3,835
Displidemia	Não	24	11	0,199	1,00	-	-
	Sim	36	29		1,76	0,74	4,175
Doença coronariana	Não	49	27	0,104	1,00	-	-
	Sim	11	13		2,15	0,846	5,437
Insuficiência renal	Não	52	32	0,413	1,00	-	-
	Sim	8	8		1,40	0,567	4,6
Histórico familiar positivo	Não	24	16	1,000	1,00	-	-
	Sim	36	24		1,00	0,442	2,263
Historia prévia de cirurgia vascular	Não	31	21	0,935	1,00	-	-
	Sim	29	19		0,97	0,434	2,154
Doença cerebrovascular prévia	Assintomática	59	34	0,016	1,00	-	-
	Sintomática	1	6		12,34	1,21	45,45
Amputação	Não	59	38	0,562	1,00	-	-
	Sim	1	2		1,51	0,327	20,299
Infrapoplíteia	Não	34	23	0,934	1,00	-	-
	Sim	26	17		0,97	0,431	2,17
Fêmoro poplíteia	Não	23	14	0,735	1,00	-	-
	Sim	37	26		1,15	0,502	2,654
Aorto-ilíaca	Não	45	29	0,780	1,00	-	-
	Sim	15	11		1,14	0,459	2,819
Conduta quanto à DAP: cirurgia	Não	26	15	0,561	1,00	-	-
	Sim	34	25		1,28	0,562	2,89

HAS: hipertensão arterial sistêmica; LI: limite inferior; LS: limite superior.

Foram selecionadas como potenciais preditoras para estenose carotídea significativa as variáveis com p-valor < 0,25:

- Atividade motora reduzida, com p-valor = 0,077 e *odds ratio* de 2,47 (intervalo de confiança - IC 0,891-6,822);
- história de doença cérebro-vascular prévia sintomática, com p valor = 0,016 e *odds ratio* = 12,34 (IC 1,21-45,45);
- gênero, com p-valor = 0,155 e *odds ratio* = 1,80 (IC 0,797-4,111);
- idade, com p-valor = 0,252 e *odds ratio* = 1,60 (IC 0,713-3,605);
- diabetes, com p-valor = 0,191 e *odds ratio* = 1,17 (IC 0,763-3,835);
- dislipidemia, com p-valor = 0,199 e *odds ratio* = 1,76 (IC 0,74-4,175);
- doença coronariana, com p-valor = 0,104 e *odds ratio* = 2,15 (IC 0,846-5,437).

As variáveis selecionadas como potenciais preditoras para estenose carotídea na análise univariada demonstrada nos gráficos e tabelas anteriores foram então submetidas à modelagem estatística (análise multivariada).

Na TABELA 13, segue a análise multivariada através de regressão via quase-verossimilhança com função de variância constante e função de ligação identidade para a avaliação do grau de estenose da artéria carótida, sem subdivisão em grupos de grau de estenose, a partir do conjunto de potenciais preditores selecionados pela análise univariada.

Tabela 13- Regressão de quase verossimilhança com função de variância constante e função de ligação de identidade para a avaliação da estenose carotídea sem subdividir em grupos de graus de estenose

Fonte	P-valor
ITB	0,3322
Classificação de gravidade clínica	0,5519
Insuficiência renal: sim	0,3663
Idade: ≥ 70 anos	0,1772
Doença coronariana: sim	0,8543
Doença cérebro-vascular prévia: sintomática	0,0231
Dislipidemia: sim	0,1958
Atividade motora: reduzida	0,8072

Após o procedimento de *backward*, apenas a variável doença cérebro-vascular prévia sintomática se manteve na regressão final para explicar a variação do grau de estenose da artéria carótida. A presença dessa doença aumentou 30,98 vezes o valor médio do grau de estenose da artéria carótida, com p-valor = 0,0231.

A TABELA 14 mostra a análise multivariada (regressão logística) para a avaliação do grau de estenose da artéria carótida separada em não significativa (< 50%) e significativa (\geq 50%) a partir do conjunto de potenciais preditores selecionados na análise univariada.

Tabela 14 - Regressão logística para a avaliação do grau de estenose da artéria carótida separada em grupos de estenose < 50% e \geq 50%

Fonte	P-valor	Odds	LI	LS
Gênero: feminino	0,0766	2,457	0,910	6,622
Atividade motora: reduzida	0,4805	1,596	0,435	5,850
Idade: \geq 70 anos	0,7266	1,193	0,443	3,215
Diabetes: sim	0,4960	1,424	0,515	3,938
Doença coronariana: sim	0,3755	1,683	0,532	5,319
Doença cérebro-vascular prévia: sintomática	0,0556	9,174	0,950	90,90
Displidemia: sim	0,6031	1,305	0,478	3,560
ITB – global	0,3986	0,445	0,068	2,917

LI: limite inferior; LS: limite superior; ITB: índice tornozelo-braço.

Após o procedimento de *backward*, apenas as variáveis doença cérebro-vascular prévia sintomática e gênero foram mantidas na regressão final para explicar a variação do grau de estenose da artéria carótida. Após controle das demais variáveis inseridas na regressão, os resultados mostraram que a chance de um paciente do gênero feminino apresentar estenose significativa da artéria carótida é de 2,45 (0,91-6,62) vezes mais que a chance de pacientes do gênero masculino, com p-valor = 0,0766. A chance de o paciente com doença cérebro-vascular prévia sintomática ter estenose significativa da artéria carótida é de aproximadamente 9,17 (0,95-90,90) vezes mais que a chance de pacientes com a doença assintomática, com p-valor = 0,0556.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo procurou descrever as características clínicas, fatores de risco e a associação com doença aterosclerótica das artérias carótidas em uma amostra de pacientes com DAP sintomática atendidos em um serviço de referência em Angiologia e Cirurgia Vascular.

Trata-se de trabalho inédito no Brasil, pois não foram encontrados estudos similares após pesquisas realizadas nas bases de dados SCIELO e LILACS. O estudo da doença carotídea e da DAP são temas de grande relevância em nosso meio, uma vez que o acidente vascular encefálico representa atualmente a primeira causa de óbitos no Brasil e a DAP é responsável por dezenas de milhares de amputações ao ano³⁻⁵.

No presente estudo evidenciou-se prevalência de 84% de aterosclerose carotídea na amostra, com estenose significativa em 40% dos pacientes. Trata-se de valor bastante alto, reforçando a importância de se avaliar as artérias carótidas nos pacientes com arteriopatia periférica. Estudos anteriores relataram prevalência de estenose carotídea significativa entre 14,3% e 37,2%, porém as amostras de pacientes com DAP são diferentes entre os trabalhos, havendo em muitos deles apenas pacientes assintomáticos e claudicantes^{9,10,48,51}. A elevada prevalência de aterosclerose carotídea encontrada no presente estudo pode ser explicada pela gravidade da DAP nos pacientes estudados, pois metade deles exibiu isquemia crítica em membros inferiores, o que denota maior gravidade do acometimento arterial.

Em relação aos fatores de risco para aterosclerose avaliados, os resultados são compatíveis com dados da literatura, indicando haver associação com hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, diabetes, dislipidemia, doença coronariana, história familiar positiva para aterosclerose e insuficiência renal crônica². A dislipidemia foi estatisticamente significativa para influenciar a gravidade da estenose carotídea na análise univariada (p-valor = 0,0497). Nenhum desses fatores, porém, foi estatisticamente significativo em relação à gravidade da estenose carotídea após a análise multivariada e a regressão logística. Isso talvez possa ser explicado pelo fato de os fatores terem alta

prevalência nos pacientes com DAP e nos com aterosmatose carotídea. A identificação dos fatores de risco modificáveis configura-se como parte importante do tratamento. Em todos os pacientes do estudo, uma vez identificados os fatores de risco e comorbidades associadas, foi iniciado tratamento clínico otimizado. O uso de antiagregantes plaquetários, estatinas, a abolição do tabagismo e o controle rigoroso da pressão arterial sistêmica e do diabetes são essenciais no tratamento, a fim de se prevenir o acidente vascular encefálico e os demais eventos cardiovasculares⁵⁵. O trabalho apresentado, ao procurar correlacionar fatores de risco e gravidade do acometimento arterial, também busca colocar em evidência a importância do correto diagnóstico e tratamento das doenças associadas neste grupo de pacientes.

A média de idade dos pacientes do presente trabalho foi de 69,78 anos, o que demonstrou relação direta do acometimento arterial com a população de idade mais avançada, conforme trabalhos anteriormente publicados^{26,27}. A distribuição por faixas etárias também revelou predominância da população de pacientes com idade mais avançada, com 80% com idade maior ou igual a 60 anos. Ao se pensar na tendência ao aumento progressivo da população com mais de 60 anos no Brasil, torna-se evidente a atenção cada vez maior que deverá ser dada ao tratamento das doenças que acometem o sistema arterial.

Quanto ao gênero, houve predominância de pacientes do gênero masculino, na proporção de cerca de três homens para duas mulheres, também compatível com as publicações encontradas na literatura, nas quais se evidenciou que a aterosclerose predomina no gênero masculino². O presente estudo revelou, porém, interessante achado após a regressão logística na análise multivariada. O gênero feminino apresentou tendência (p-valor = 0,0759) à estenose carotídea significativa. Publicação anterior havia evidenciado que o gênero feminino é fator de risco para a progressão da estenose carotídea em pacientes com DAP¹⁰. Outros estudos enfatizaram que o gênero feminino é fator de risco independente para estenose carotídea significativa, porém a população estudada era portadora de doença coronariana em pré-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio^{56,57}. O gênero feminino parece ser fator de risco para complicações neurológicas após angioplastias de artérias carótidas e para reestenoses após endarterectomia das carótidas⁵⁸⁻⁶⁰.

O estudo das variáveis ITB e classificação de gravidade clínica (classificação de Rutherford) mostrou haver tendência entre gravidade da DAP e gravidade da aterosclerose carotídea. Apesar de valores não significativos encontrados na análise estatística, houve tendência a medidas menores do ITB e valores mais altos na classificação de gravidade clínica (Rutherford), configurando DAP mais grave e achados de estenoses carotídeas mais acentuadas. Esses dados foram compatíveis com os da literatura, que registraram haver associação entre gravidade da DAP e grau de estenose carotídea^{11,40,44,48}. Esse achado deve alertar para se pesquisar de maneira mais sistemática a estenose carotídea nos pacientes que se apresentarem com doença arterial mais avançada, principalmente naqueles com quadros de isquemia crítica.

Os pacientes foram estudados em relação ao território arterial acometido nos membros inferiores. Houve predominância do território fêmoro-poplíteo, com quase dois terços dos pacientes com doença arterial neste território, seguido pelo território infrapoplíteo e o aorto-iliaco. Não se encontrou, porém, relação estatisticamente significativa entre essas variáveis e o acometimento das artérias carótidas nas análises estatísticas efetuadas.

Um dado importante a ser ressaltado diz respeito à conduta do paciente após a realização do exame de ecodoppler das artérias carótidas. Houve mudança na conduta, que a princípio seria expectante sem o diagnóstico prévio da estenose carotídea, em 24% dos pacientes da amostra. Nesses pacientes, a doença carotídea foi considerada relevante a ponto de ser solicitada investigação adicional. Em 15% dos casos foi realizada apenas propeleótica adicional, sem intervenção. Em 9%, realizou-se intervenção na artéria carótida, segundo os critérios de indicação estabelecidos nos grandes estudos randomizados NASCET, ECST, ACAS e ACST^{13,19,21,34}. Esses pacientes submetidos à intervenção tinham estenose carotídea acima de 70%, sendo indicado tratamento com nível 1 de evidência científica para prevenção contra acidente vascular encefálico. Deve-se ressaltar que o número necessário de pacientes a serem operados para se prevenir um único acidente vascular encefálico em cinco anos é alto, cerca de seis endarterectomias em pacientes sintomáticos e 17 em assintomáticos^{35,36}, em serviços com baixas taxas de complicações neurológicas no pós-operatório. Na presente amostra, em todos os pacientes iniciou-se o tratamento clínico

apropriado, hoje considerado até como primeira opção para pacientes assintomáticos por alguns autores⁵⁵. O diagnóstico não teria sido feito caso não fosse solicitado o exame das artérias carótidas. Também o tratamento otimizado poderia não ter sido realizado. O diagnóstico e o tratamento precoces da estenose carotídea são importantes para a prevenção contra acidente vascular encefálico, conforme já referenciado em publicações anteriores^{14,15}.

A presença de sintomas neurológicos prévios relacionados ao território carotídeo foi estatisticamente significativa para explicar a gravidade da estenose carotídea após as regressões logísticas e a análise multivariada. Isso quer dizer que os pacientes com história progressiva de sintomas neurológicos apresentam estenoses carotídeas mais acentuadas, ou seja, os sintomas associaram-se à gravidade da estenose carotídea. No entanto, os pacientes da amostra estudada classificados como tendo história prévia de sintomas neurológicos manifestaram esses sintomas há mais de dois anos pelo menos, ou seja, não relatavam história recente de sintomas neurológicos, o que talvez não teria motivado a solicitação de exame de ecocolor Doppler para investigação das artérias carótidas. No estudo NASCET, por exemplo, foram considerados pacientes sintomáticos apenas aqueles com sintomas neurológicos no território das artérias carótidas nos últimos seis meses.

A avaliação inicial do paciente com quadro de DAP sintomática atendido pelo cirurgião vascular deve ser ampla e detalhada. Além de uma boa anamnese e exame físico completo, com medida do ITB, o médico deve estar sempre atento ao território das artérias carótidas. Perguntar e buscar ativamente sintomas na história clínica atribuíveis ao território das artérias carótidas, procurar auscultar sopro cervical e solicitar propedêutica complementar com ecocolor Doppler. Pensar no território carotídeo ao avaliar o paciente com DAP é de suma importância. Desta forma, o diagnóstico de aterosclerose carotídea pode ser feito e o paciente será o maior beneficiado pela instituição do tratamento mais adequado e de forma precoce.

7 CONCLUSÕES

- Pacientes com doença arterial periférica sintomática têm prevalência de 40% de estenose carotídea significativa por aterosclerose .
- Não existe associação entre a gravidade da doença arterial periférica e a gravidade da estenose carotídea.
- Entre os fatores de risco estudados, apenas a história prévia de sintomas neurológicos relacionados ao território carotídeo se correlaciona com a gravidade da estenose carotídea.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jotkowitz AB, Mark Clarfield A, Faust G, Wartman SA. Screening for carotid artery disease in the general public. *Eur J Intern Med.* 2005 Feb; 16(1):34-6.
2. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, Pera G, Toran P, Sorribes M, *et al.* The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health.* 2010;10:38.
3. Lotufo PA, Goulart AC, Fernandes TG, Benseñor IM. A reappraisal of stroke mortality trends in Brazil (1979-2009). *Int J Stroke.* 2012 Feb.
4. Goulart AC, Bustos IR, Abe IM, Pereira AC, Fedeli LM, Benseñor IM, *et al.* A stepwise approach to stroke surveillance in Brazil: the EMMA (Estudo de mortalidade e morbidade do acidente vascular cerebral) study. *Int J Stroke.* 2010 Aug; 5(4):284-9.
5. Lotufo PA, Benseñor IM. Stroke mortality in Brazil: one example of delayed epidemiological cardiovascular transition. *Int J Stroke.* 2009 Feb; 4(1):40-1.
6. <http://www2.datasus.gov.br/datasus/index.php>.
7. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. *J Am Geriatr Soc.* 1999 Oct; 47(10):1255-6.
8. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, *et al.* Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA.* 2008 Jul;300(2):197-208.
9. Brevetti G, Sirico G, Lanero S, De Maio JI, Laurenzano E, Giugliano G. The prevalence of hypoechoic carotid plaques is greater in peripheral than in coronary artery disease and is related to the neutrophil count. *J Vasc Surg.* 2008 Mar; 47(3):523-9.
10. Jahromi AS, Clase CM, Maggiano R, Bailey R, Safar HA, Cinà CS. Progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg.* 2009 Aug; 50(2):292-8.
11. Marek J, Mills JL, Harvich J, Cui H, Fujitani RM. Utility of routine carotid duplex screening in patients who have claudication. *J Vasc Surg.* 1996 Oct; 24(4):572-7; discussion 7-9.

12. Alexandrova NA, Gibson WC, Norris JW, Maggisano R. Carotid artery stenosis in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg.* 1996 Apr; 23(4):645-9.
13. Jayasooriya G, Thapar A, Shalhoub J, Davies AH. Silent cerebral events in asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg.* 2011 Jul; 54(1):227-36.
14. Rockman CB, Jacobowitz GR, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, *et al.* Focused screening for occult carotid artery disease: patients with known heart disease are at high risk. *J Vasc Surg.* 2004 Jan; 39(1):44-51.
15. Weinberger J. Prevention of ischemic stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2002 Mar; 4(2):164-71.
16. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991 Aug; 325(7):445-53.
17. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998 May; 351(9113):1379-87.
18. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, *et al.* Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 May; 363(9420):1491-502.
19. Chambers BR, Donnan GA. Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 (4):CD001923.
20. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421-8.
21. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, *et al.* 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2010 Sep;376(9746):1074-84.
22. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, *et al.* Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg.* 1997 Sep; 26(3):517-38.
23. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007 Jan; 45 Suppl S:S5-67.
24. Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet.* 2001 Oct; 358(9289):1257-64.
25. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, *et al.* Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 33 Suppl 1:S1-75.

26. Casella IB, Sotelo FJ, Yamazaki Y, Presti C, Vassoler A, Melo HA. Comparison of common carotid artery intima-media thickness between Brazilian Euro-descendants and Afro-descendants with atherosclerosis risk factors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(7):657-64.
27. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004 Aug; 110(6):738-43.
28. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991 Jun; 20(2):384-92.
29. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*. 2005 Aug; 28(8):1981-7.
30. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001 May; 285(19):2481-5.
31. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D, *et al*. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004 Jun; 109(25):3158-63.
32. Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev*. 2010 Aug; 6(3):138-49.
33. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *J Am Soc Nephrol*. 2004 Apr; 15(4):1046-51.
34. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaidis A, Fernandes e Fernandes J, *et al*. ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Apr;37(4 Suppl):1-19.
35. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, Collaboration CET. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*. 2004 Mar; 363(9413):915-24.
36. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, *et al*. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 2000 Jun; 342(23):1693-700.

37. Ankle Brachial Index Collaboration. Ankle Brachial Index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA*. 2008; 300:197-208.
38. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF, Collaboration ABI. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis*. 2006 Nov; 189(1):61-9.
39. Wild SH, Byrne CD, Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG. Low ankle-brachial pressure index predicts increased risk of cardiovascular disease independent of the metabolic syndrome and conventional cardiovascular risk factors in the Edinburgh Artery Study. *Diabetes Care*. 2006 Mar; 29(3):637-42.
40. Busch MA, Lutz K, Röhl JE, Neuner B, Masuhr F. Low ankle-brachial index predicts cardiovascular risk after acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*. 2009 Dec; 40(12):3700-5.
41. Ahn SS, Baker JD, Walden K, Moore WS. Which asymptomatic patients should undergo routine screening carotid duplex scan? *Am J Surg*. 1991 Aug; 162(2):180-3; discussion 3-4.
42. Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, Blair JF, Graham AM. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis, and stroke. *J Vasc Surg*. 1995 Jan; 21(1):154-60; discussion 61-2.
43. Simons PC, Algra A, Eikelboom BC, Grobbee DE, van der Graaf Y. Carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial disease: the SMART study. SMART study group. *J Vasc Surg*. 1999 Sep; 30(3):519-25.
44. Cinà CS, Safar HA, Maggisano R, Bailey R, Clase CM. Prevalence and progression of internal carotid artery stenosis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2002 Jul; 36(1):75-82.
45. Jacobowitz GR, Rockman CB, Gagne PJ, Adelman MA, Lamparello PJ, Landis R, *et al*. A model for predicting occult carotid artery stenosis: screening is justified in a selected population. *J Vasc Surg*. 2003 Oct; 38(4):705-9.
46. Kurvers HA, van der Graaf Y, Blankensteijn JD, Visseren FL, Eikelboom BC, Group SS. Screening for asymptomatic internal carotid artery stenosis and aneurysm of the abdominal aorta: comparing the yield between patients with manifest atherosclerosis and patients with risk factors for atherosclerosis only. *J Vasc Surg*. 2003 Jun; 37(6):1226-33.
47. Duval M, Altman JJ. When should ultrasonography be used to detect asymptomatic carotid atheroma in diabetic patients? *Diabetes Metab*. 2006 Dec; 32(6):638-42.
48. Goessens BM, Visseren FL, Algra A, Banga JD, van der Graaf Y, Group SS. Screening for asymptomatic cardiovascular disease with noninvasive imaging in

patients at high-risk and low-risk according to the European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention: the SMART study. *J Vasc Surg.* 2006 Mar; 43(3):525-32.

49.Spring S, van der Loo B, Krieger E, Amann-Vesti BR, Rousson V, Koppensteiner R. Decreased wall shear stress in the common carotid artery of patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: relation to blood rheology, vascular risk factors, and intima-media thickness. *J Vasc Surg.* 2006 Jan; 43(1):56-63; discussion

50.Brevetti G, Sirico G, Giugliano G, Lanero S, De Maio JI, Luciano R, *et al.* Prevalence of hypoechoic carotid plaques in coronary artery disease: relationship with coexistent peripheral arterial disease and leukocyte number. *Vasc Med.* 2009 Feb; 14(1):13-9.

51.Mostaza JM, González-Juanatey JR, Castillo J, Lahoz C, Fernández-Villaverde JM, Maestro-Saavedra FJ. Prevalence of carotid stenosis and silent myocardial ischemia in asymptomatic subjects with a low ankle-brachial index. *J Vasc Surg.* 2009 Jan; 49(1):104-8.

52.Sirico G, Brevetti G, Lanero S, Laurenzano E, Luciano R, Chiariello M. Echolucent femoral plaques entail higher risk of echolucent carotid plaques and a more severe inflammatory profile in peripheral arterial disease. *J Vasc Surg.* 2009 Feb; 49(2):346-51.

53.Grant EG, Benson CB, Moneta GL, Alexandrov AV, Baker JD, Bluth EI, *et al.* Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis--Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Radiology.* 2003 Nov; 229(2):340-6.

54.JC. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New Jersey. 1988.

55.Naylor AR. Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2012 Feb; 9(2):116-24.

56.Shirani S, Boroumand MA, Abbasi SH, Maghsoodi N, Shakiba M, Karimi A, *et al.* Preoperative carotid artery screening in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Arch Med Res.* 2006 Nov; 37(8):987-90.

57.Durand DJ, Perler BA, Roseborough GS, Grega MA, Borowicz LM, Baumgartner WA, *et al.* Mandatory versus selective preoperative carotid screening: a retrospective analysis. *Ann Thorac Surg.* 2004 Jul; 78(1):159-66; discussion -66.

58.Yun WS, Kwun WH, Suh BY. The early and mid-term results of carotid artery stenting in high-risk patients. *J Korean Surg Soc.* 2011 Apr; 80(4):283-8. PubMed PMID: 22066049.

59.Micari A, Stabile E, Cremonesi A, Vadalà G, Castriota F, Pernice V, *et al.* Carotid artery stenting in octogenarians using a proximal endovascular occlusion

cerebral protection device: a multicenter registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Jul; 76(1):9-15.

60. Crawford RS, Chung TK, Hodgman T, Pedraza JD, Corey M, Cambria RP. Restenosis after eversion vs patch closure carotid endarterectomy. *J Vasc Surg.* 2007 Jul; 46(1):41-8.

ANEXO E APÊNDICES

Anexo A – Parecer ético

Plataforma Brasil – Ministério da Saúde

Universidade Federal de Minas Gerais

PROJETO DE PESQUISA

Título: Estudo da Doença Carotídea em Pacientes Portadores de Aterosclerose Obliterante Periférica

Área temática

Pesquisador: Tulio Pinho Navarro

Versão: 4

Instituição: Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

CAAE: 403541112.2.0000.5149

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 67508

Data da Relatoria: 15/07/2012

Apresentação do Projeto:

Apesar de sua relação ser descrita na literatura, poucos estudos existem para ressaltar a importância do diagnóstico do acometimento das carótidas em pacientes portadores de AOP (aterosclerose obliterante periférica). Serão colhidos dados clínicos através de ficha própria (Anexo 1) e será investigada a associação entre a AOP, sua gravidade e fatores de risco associados e a gravidade do acometimento das artérias carótidas, seja através do grau de estenose das carótidas ou através de suas consequências, como o AVC. Os sujeitos da pesquisa serão pacientes portadores de AOP atendidos pelo pesquisador responsável nos Hospitais Felício Rocho, Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP) do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) e em sua clínica privada, que se encontrem nos estágios 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 da classificação de Rutherford (claudicantes, dor em repouso ou lesão trófica). Os pacientes serão avaliados quanto à presença de fatores de risco para aterosclerose (idade, sexo, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, coronariopatia história familiar) e exame vascular com medida do índice tornozelo-braço (ITB). Será então solicitado um exame de ultra-som com mapeamento dopler e de fluxo a cores (Duplex-scan) dos pacientes, correlacionando a AOP e sua gravidade com o grau de acometimento das artérias carótidas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos Específicos Avaliar a existência de associação entre AOP sintomática e aterosclerose das artérias carótidas extra-cranianas. Avaliar a relação entre gravidade da AOP e gravidade do acometimento das artérias carótidas extra-cranianas, associando a severidade da AOP com a presença ou não de sintomas no

território carotídeo. Avaliar a utilidade do screening com duplex-scan das carótidas em pacientes portadores de AOP, identificando os pacientes com maior risco de acidente vascular cerebral (AVC). Avaliar a associação entre fatores de risco para AOP e para aterosclerose das artérias carótidas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador os riscos são mínimos apenas desconforto no exame duplex scan. Benefícios: Conhecer melhor a prevalência da doença carotídea nos pacientes com doença arterial periférica para tentar reduzir a taxa de AVC que é significativa causa de morte nestes pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A previsão é de 100 (cem) pacientes. Critério inclusão ;AOP graus 1 a 6 de Rutherford. Critérios de exclusão Pacientes que discordarem em participar do estudo. Doença crítica, com risco de morte eminente ou com expectativa de vida inferior a um ano. Critérios diagnósticos de Doença das Artérias Carótidas Extra-Cranianas. O diagnóstico de doença aterosclerótica das artérias carótidas extra-cranianas será feito através de exame de duplex-scan (ultra-som com eco-color dopler). A estenose das carótidas será avaliada bilateralmente e através dos métodos de velocidade (Velocidade de pico sistólico) e anatômico (NASCET). As placas nas carótidas serão estudadas quanto à presença de ulcerações, trombos e suas características ultra-sonográficas (ecogenicidade). Será medido também o valor do complexo mio-intimal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Diligências resolvidas

Recomendações:

aprovação projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diligências resolvidas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado conforme parecer.

Na data de emissão desse parecer estava pendente (1) parecer de instituições coparticipantes.

BELO HORIZONTE, 06 de Agosto de 2012

Maria Teresa Marques Amaral
Assinado por:

DOENÇA CÉREBRO VASCULAR PRÉVIA

- ASSINTOMÁTICA
- SINTOMÁTICA
 - AIT D E
 - AVC D E

EXAME VASCULAR

PULSOS (++ AMPLO; + DIMINUÍDO; 0 AUSENTE)

	MEMBRO INFERIOR DIREITO	MEMBRO INFERIOR ESQUERDO
FEMORAL		
POPLÍTEO		
TIBIAL POSTERIOR		
PEDIOSO		

DOPLEROMETRIA

	MEMBRO INFERIOR DIREITO	MEMBRO INFERIOR ESQUERDO
PEDIOSA		
TIBIAL POSTERIOR		
FIBULAR		
ITB		

EXAMES DE IMAGEM DOS MEMBROS INFERIORES

DUPPLEX-SCAN ARTERIAL MEMBROS INFERIORES

EXAMES DE IMAGEM DAS CARÓTIDAS

- 1 – AVALIAÇÃO ANATÔMICA
 - GRAU DE ESTENOSE
 - CRITÉRIO VELOCIDADES NASCET
- 2 – CARACTERÍSTICAS DA PLACA
- 3 – COMPLEXO MIO-INTIMAL

CONDUTA QUANTO À ESTENOSE CAROTÍDEA

- 1- TRATAMENTO CLÍNICO
- 2- ENDARTERECTOMIA
- 3- ANGIOPLASTIA

ASSINATURA

DATA _____

Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Segundo Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, complementada pela Resolução 340, de 08 de Julho De 2004 do Conselho Nacional de Saúde

Título do estudo: Estudo da Doença Carotídea em Pacientes Portadores de Aterosclerose Obliterante Periférica

Por meio deste documento gostaríamos de convidá-lo a participar deste projeto de pesquisa. Trata-se de um convite, portando ressaltamos que sua participação é totalmente voluntária. Você tem total liberdade para participar ou não da pesquisa, sem quaisquer represálias. O projeto tem como objetivo avaliar a associação entre aterosclerose de membros inferiores, seus fatores de risco e doença nas artérias carótidas. Para os devidos esclarecimentos foi elaborado um roteiro de perguntas e respostas. Por meio dele será possível compreender os procedimentos e as informações essenciais sobre sua participação. Um profissional da área de saúde irá auxiliá-lo na compreensão de cada um dos pontos descritos abaixo.

1-TÍTULO: QUAL O NOME DO ESTUDO?

Avaliação da Doença Carotídea em Pacientes Portadores de Aterosclerose Obliterante Periférica

2-INTRODUÇÃO: O QUE É ATEROSCLEROSE OBLITERANTE PERIFÉRICA? O QUE É DOENÇA CAROTÍDEA

A aterosclerose obliterante periférica é a doença causada pela deposição de placas de colesterol (“gordura”) nas artérias dos membros inferiores, levando a graus variados de obstrução (“entupimento”) das mesmas.

As Artérias Carótidas são aquelas artérias que levam o sangue do coração até o cérebro. Estão situadas ao nível do pescoço. Elas também podem ser acometidas pela aterosclerose e apresentar graus variados de obstrução. Esta obstrução pode levar aos quadros de Acidente Vascular Cerebral (“derrame”).

3-JUSTIFICATIVA: POR QUE VAMOS FAZER ESTE ESTUDO?

O presente estudo propõe avaliar a associação entre a aterosclerose dos membros inferiores e a aterosclerose das artérias carótidas.. A associação destes fatores ainda é pouco

estudada. O diagnóstico precoce da obstrução das artérias carótidas pode evitar quadros de Acidente Vascular Cerebral.

4-SUJEITOS DA PESQUISA: QUEM PODE PARTICIPAR?

Pacientes atendidos com quadro de aterosclerose de membros inferiores que concordem em participar do estudo.

5-PROCEDIMENTO I: COMO PARTICIPAR?

Caso você aceite participar, você deverá:

- 5.1- Assinar os documentos que comprovam sua livre e consciente participação.
- 5.2- Responder perguntas sobre seus dados pessoais (nome, endereço, filiação e etc) e sobre sua doença.
- 5.3- Permitir consulta ao seu prontuário médico e exames .
- 5.4- Ser submetido a um exame clínico.
- 5.5-Ser submetido a exame de eco-color-doppler das artérias carótidas.

6-PROCEDIMENTOS II: O QUE SERÁ FEITO COM AS INFORMAÇÕES E OS RESULTADOS DOS EXAMES?

6.1-As perguntas que você responder serão úteis para relacionar os fatores de risco para aterosclerose e a associação entre aterosclerose de membros inferiores e das artérias carótidas.. Seus dados somente serão conhecidos pelos profissionais ligados diretamente ao projeto.

6.2-O exame de eco-color-doppler das artérias carótidas têm como objetivo avaliar a presença ou não de acometimento destas artérias e sua associação com o acometimento das artérias de membros inferiores. Sua identidade será mantida em sigilo e você terá acesso aos resultados dos exames no momento em que desejar.

7-RESULTADOS: QUAL O DESTINO DOS RESULTADOS?

Os resultados de seus exames serão repassados a você por um profissional especializado e capacitado no momento em que desejar. Você e/ou sua família também têm o direito de não ser informado do resultado, caso seja essa a escolha.

8-DESCONFORTO/RISCOS: EXISTE ALGUM PERIGO EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Os riscos para a sua participação no estudo são muito pequenos. O eco-color-doppler das artérias carótidas é um tipo de exame de ultra-som que não envolve a exposição do indivíduo à

radiação ionizante. Pode haver um pequeno desconforto na região do pescoço durante a realização do exame.

9-BENEFÍCIOS: POR QUE É IMPORTANTE PARTICIPAR?

A aterosclerose nas artérias carótidas pode levar ao Acidente Vascular Cerebral ou “derrame”, causa importante de mortes e incapacidades. Entretanto, pouco é estudado sobre a associação da doença com diversos fatores de risco para aterosclerose e com a aterosclerose de membros inferiores. Sua presença em pacientes sem sintomas também pode acontecer. Portanto, sua participação proporcionará o maior conhecimento desta doença.

10-ACOMPANHAMENTO/ASSISTÊNCIA: O PARTICIPANTE PODE TER ALGUM PROBLEMA DE SAÚDE POR CAUSA DA PESQUISA?

O presente estudo tem caráter diagnóstico e, portanto, não oferece maiores riscos ao bem estar físico de seus participantes. Os exames a que será submetido serão realizados por profissionais experientes. Não existe o uso de qualquer medicamento em função da pesquisa. Pode haver um pequeno desconforto na região do pescoço ao realizar o exame de eco-color-doppler.

11-LIBERDADE DE RECUSAR: O PARTICIPANTE PODE RECUSAR-SE A PARTICIPAR?

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária. Você tem a liberdade e o direito de recusar sua participação sem prejuízo de qualquer tipo de atendimento médico ou de direito que possua.

12-CONFIDENCIALIDADE: A IDENTIDADE E OS RESULTADOS SERÃO SIGILOSOS?

Durante toda a realização da pesquisa, sua identidade será mantida em total sigilo, pelos pesquisadores, pelas instituições e pelos executores que trabalham no estudo. Os resultados dos procedimentos executados serão analisados e alocados em tabelas, figuras ou gráficos que serão divulgados em palestras, conferências, periódicos científicos ou outra forma de divulgação que propicie o repasse dos conhecimentos para a sociedade e para as autoridades normativas em saúde de acordo com as normas/leis reguladoras a que estão submetidas este estudo. Entretanto, em nenhum momento seu nome será exposto ou divulgado.

13-RETIRADA DO CONSENTIMENTO: É POSSÍVEL DESISTIR DE PARTICIPAR?

O participante tem o direito, em qualquer momento ou etapa da pesquisa, de retirar seu consentimento e suspender sua participação sem que isso afete de modo negativo seu atendimento.

14-INDENIZAÇÃO/RESSARCIMENTOS: O PARTICIPANTE TEM GASTOS?

Todos os procedimentos realizados são inteiramente gratuitos. Sua participação é voluntária e não remunerada.

15-PESQUISADORES RESPONSÁVEIS: QUAIS SÃO OS COORDENADORES DESTE ESTUDO?

15.1- Dr. Leonardo GhizoniBez, membro do serviço de Angiologia e Cirurgia Vascular do Hospital Felício Rocho e do Hospital do Ipsemg

Telefone para contato: 31-3273-05-99 31-3514-7000

Endereço Eletrônico: lgbez@terra.com.br

15.2- Prof.Dr. Túlio Pinho Navarro: Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

Telefone para contato: 31-3282 4403

Endereço Eletrônico: tulio.navarro@gmail.com

15.3- Se tiver alguma dúvida, ligue também para o Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais

Avenida Antônio Carlos 6627- Unidade Administrativa II-Segundo Andar-Sala 2005-Campus da Pampulha- Belo Horizonte MG- Telefone (31) 3409- 4592

Os telefones e endereço eletrônicos acima estão à disposição dos participantes para quaisquer esclarecimentos



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Túlio Pinho Navarro/Orientador, José Oyama Moura Leite, Marcelo Fernando Matielo e Charles Simão Filho, aprovou a defesa da tese intitulada: "**AVALIAÇÃO DA DOENÇA CAROTÍDEA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA**", apresentada pelo doutorando **LEONARDO GHIZONI BEZ**, para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 04 de março de 2013.


Prof. Túlio Pinho Navarro
Orientador


Prof. José Oyama Moura Leite


Prof. Marcelo Fernando Matielo


Prof. Charles Simão Filho



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE LEONARDO GHIZONI BEZ, nº
2012655054.

Às quatorze horas do dia quatro de março de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de tese indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: "AVALIAÇÃO DA DOENÇA CAROTÍDEA EM PACIENTES COM DOENÇA ARTERIAL PERIFÉRICA", requisito final para a obtenção do grau de mestre em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e a Oftalmologia. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Túlio Pinho Navarro, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra ao candidato para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Túlio Pinho Navarro/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Charles Simão Filho	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. José Oyama Moura Leite	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Marcelo Fernando Matielo	Instituição: USP	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado APROVADO.

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 04 de março de 2013.

Prof. Túlio Pinho Navarro/orientador Túlio Pinho Navarro
 Prof. Charles Simão Filho Charles Simão Filho
 Prof. José Alberto Landeiro _____
 Prof. José Oyama Moura Leite José Oyama Moura Leite
 Prof. Marcelo Fernando Matielo Marcelo Fernando Matielo
 Prof. Marcelo Dias Sanches/Coordenador Marcelo Dias Sanches

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Prof. Marcelo Dias Sanches
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia
Faculdade de Medicina/UFMG

Em tempo: Onde se lê Prof. José Alberto Landeiro, considere-se. O prof não participou da banca examinadora.