

5. CONCLUSÃO

A Teoria dos Conjuntos Difusos oferece uma alternativa à Teoria Clássica, que se torna especialmente interessante quando se trata com temas em que predominam conceitos, em lugar de definições. Tal situação está presente em quase todos os campos da atividade humana, já que o processo de tomada de decisões é uma constante e é dependente de um conjunto de elementos, os quais, em geral, não são bem definidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1). CUEVA, J. y otros, "Inteligencia Artificial", Série Alianza Informatica, Editora Alianza S.A., Madrid, España, 1986.
- (2). PRADE, H. & DUBOIS, D. "Fuzzy Sets and Systems - Theory and Applications", Academic Press, New York, USA, 1980.
- (3). MAIERS, J. & SHERIF, Y.S. "Applications of Fuzzy Set Theory", IEEE Trans. Syst., Man, Cybern., Vol. SMC-15, Jan. 1985, pp 175-189.
- (4). ZADEH, L.A. "Outline of a New Approach to the Analysis of Complex systems and Decision Processes", IEEE Trans. Syst., Man, Cybern., vol. SMC-3, Jan. 1973, pp 28-44.
- (5). ———, "Fuzzy sets". Information a Control, vol. 8, pp 338-353, 1965.
- (6). ———, "A Fuzzy-algorithmic approach to the definition of complex or imprecise concepts", Systems theory in the social sciences, N. Muller, Eds. Stuttgart, 1976, pp 202-282.
- (7). SANCHEZ, E. "Medical diagnosis and composite fuzzy relations", Advances in fuzzy set theory and application, M. M. Gupta, R. R. Yager, Eds., New York, 1979, pp 437-444.
- (8). Klaus-Peter Adlassnig, "Fuzzy Set Theory in Medical Diagnosis", IEEE Trans. SMC, Vol 16, n. 2, Mar/Apr. 1986.

239686

ATEROSCLEROSE: A PRINCIPAL CAUSA DE MORTE NO MUNDO OCIDENTAL

Antonia Leila Neves Sanches ★
Iran Martin Sanches Júnior ★ ★

RESUMO

Os autores abordam esta complexa doença que resulta da interação de diferentes agentes causais, a qual vem assumindo, a cada década, maior importância na área médica, com inúmeros estudos, pesquisas e publicações em todo o mundo. A importância da Aterosclerose - AS - advém de suas conseqüências ou complicações, como a doença coronariana e o acidente vascular cerebral. A AS é a principal causa de morte no mundo ocidental com proporções epidêmicas alarmantes nas sociedades economicamente desenvolvidas. O conhecimento dos fatores de risco envolvidos e de sua gravidade variável entre as nações, indivíduos e grupos sociais e étnicos representa uma evidência de que a AS não é resultado inevitável da vida, mas um processo que pode ser prevenido.

ABSTRACT

The authors approach this complex disease that results from the interaction of many different causative agents, wich each decade has been assuming a major importance in the medical field, with countless studies, researches and publications all over the world. The importance of the atherosclerosis comes from its consequences or complications as coronary heart disease and cerebral vascular disease. Atherosclerosis is the main cause of death in the western world, with epidemic and alarming propor-

tions in the economically advanced societies. The knowledge of risk factors involved and its variable gravity among the nations, individuals and social and ethnic groups proves that the atherosclerosis isn't an inevitable outcome of life, but a process that can be avoided.

INTRODUÇÃO

1. Definição

A TEROSCLEROSE é um tipo de arteriosclerose, que engloba três variantes morfológicas (aterosclerose, arteriolesclerose e calcificação da média de Mönckeberg). Arteriosclerose literalmente significa "endurecimento das artérias", e suas variantes teriam em comum o espessamento e a perda da elasticidade da parede arterial. A aterosclerose (AS) é a forma mais comum e a mais importante de arteriosclerose; é um distúrbio das grandes artérias que é subjacente à maioria das doenças arteriais coronarianas, aneurismas aórticos, doenças arteriais das extremidades inferiores e doenças cérebro-vasculares.

2. Lesão Básica da AS e Manifestações Clínicas

A primeira necrópsia que descreveu o que parece ter sido uma lesão de artéria coronária por AS é atribuída a Leonardo da Vinci. A lesão básica da AS é o ateroma ou placa fibro-gordurosa. A palavra "ateroma" deriva do grego e significa "mingau de aveia", sendo usada deste 1904 quando

★ Antonia Leila Neves Sanches, é médica do Departamento Médico do Centro Federal de Educação Tecnológica do Paraná.

★ ★ Iran Martin Sanches Júnior, é membro do Serviço de Cirurgia Geral, no Hospital Universitário de Londrina - Paraná.

Marchand cunhou o termo Aterosclerose. Esta lesão consiste em uma placa focal elevada na íntima (camada contínua de células endoteliais que reveste a luz das artérias). A placa tem um núcleo central de lipídeos, principalmente colesterol comumente ligado a proteínas e ésteres de colesterol, e uma capa fibrosa. Inicialmente essas placas são esparsamente distribuídas; porém, com o progredir da doença, tornam-se mais e mais numerosas podendo cobrir toda superfície intimal das artérias comprometidas. Histologicamente as placas caracterizam-se por proliferação de células musculares lisas da íntima carregadas de lipídeos e macrófagos, acúmulo de tecido conjuntivo incluindo colágeno, fibras elásticas, proteoglicanos e deposição de lipídeo intra e extracelulares. A placa pode sofrer uma série de complicações (calcificação, ulceração, trombose, hemorragia e dilatação aneurismática) e a partir destas complicações poderão surgir os sintomas, pois com o aumento da necrose a parede arterial se enfraquece progressivamente, podendo haver ruptura da íntima, causando aneurisma e hemorragia. Êmbolos arteriais podem formar-se quando fragmentos da placa se soltam na luz, e estenose e função prejudicada dos órgãos são resultado da oclusão gradual à medida em que as placas se espessam e formam trombos. Em realidade, as manifestações clínicas da (AS) são variáveis, estando na dependência dos vasos envolvidos e na extensão das alterações ateromatosas. As lesões por si só não causam sinais ou sintomas, mas sim suas complicações já ditas. Dentre as manifestações clínicas ressaltam o infarto do miocárdio, a angina de peito e a trombose das artérias cerebrais.

3. Teorias da Aterogênese

Dentre elas resalta a Teoria da Reação à Agressão, onde a agressão ao endotélio (como o estresse mecânico da hipertensão) levaria a uma lesão endotelial descamativa, acarretando aumento da permeabilidade aos constituintes do plasma, como lipoproteínas, permitindo a aderência de plaquetas e/ou monócitos, os quais liberariam fatores que causariam migração de células musculares lisas da média para a íntima, seguida de proliferação; concomitantemente formar-se-ia grande quantidade de matriz conjuntiva e os lipídeos acumular-se-iam. Uma única lesão pequena seguir-se-ia de regeneração, mas se a agressão fosse crônica, resultaria no desenvolvimento da placa ateromatosa. Outras teorias citadas: a) **Teoria da Hipótese Monoclonal**, na qual as lesões proliferativas da íntima seriam devido à multiplicação de uma única célula muscular lisa como ocorre nos tumores benignos; fatores mitogênicos e mutagênicos estimulariam a proliferação; b) **Teoria Lisossômica**, que sugere função lisossômica alterada levando a aumento de depósito de lipídeos nas células musculares lisas por deficiência

relativa de atividade da hidrolase lisossômica de ésteres de colesterol. Este acúmulo lipídico acarretaria morte celular e depósito extracelular de lipídeos.

INDICADORES DA ATEROSCLEROSE — INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

Na progressão desta doença vascular, nenhum sintoma pode ser produzido num período de 20 a 40 anos, a menos que a lesão determine manifestações em consequência do órgão lesado. Na inexistência de lesão em órgão, ela só pode ser reconhecida durante a vida através de angiografia (A visualização angiográfica dá deformidade da luz do vaso é o melhor exame presuntivo de AS silenciosa) e em alguns casos pela visualização de depósito de cálcio em lesões avançadas, pois, embora vasos coronarianos calcificados geralmente indiquem AS, pode existir obstrução total da luz na ausência de qualquer calcificação. Na realidade, o conhecimento da prevalência e incidência da AS derivam-se de tabulações do surgimento de suas complicações. A cardiopatia isquêmica (CI), também denominada de cardiopatia coronariana ou aterosclerótica, é o indicador mais útil de AS; praticamente todos os pacientes com infarto do miocárdio são portadores de AS coronariana (raras exceções seriam devido a normalidades congênitas dos vasos coronarianos, êmbolos ou oclusões dos óstios por outros tipos de doença cardíaca ou vascular). A doença vascular encefálica (acidente vascular cerebral) é critério menos confiável como indicador da presença de AS e inclui a hemorragia cerebral e a trombose cerebral. A trombose cerebral geralmente se deve à AS; porém a hemorragia cerebral frequentemente resulta de aneurismas congênitos ou de defeitos vasculares característicos de hipertensão ou diabetes. Em realidade, sob a denominação genérica de AS cerebral, englobam-se diversas afecções habituais no indivíduo idoso, cujas manifestações sintomatológicas são variáveis e sem paralelismo de intensidade com alterações vasculares existentes, podendo determinar quadro clínico característico de evolução crônica, mas nem sempre é fácil, diante dos distúrbios neurológicos e mentais evidenciados em idade avançada, delimitar a participação aterosclerótica dos fatores devido à senilidade. Dessa forma, as considerações sobre a AS, do ponto de vista epidemiológico centram-se na CI. O infarto do miocárdio representa 20% de todas as mortes nos países altamente desenvolvidos, sendo as principais vítimas homens no auge do período produtivo. A CI é a principal causa de morte em homens após os 35 anos e em todas as pessoas após os 45 anos. Mortes prematuras (seriam aquelas que ocorrem antes dos 65 anos) devidas à CI verificam-se preponderantemente em homens, e um terço (1/3) de todas as mortes por CI em homens ocorre antes dos 65 anos; praticamente todo excesso de mortes

prematuras em homens se deve à CI. Entre as idades de 35 e 55 anos, os homens brancos têm uma taxa de mortalidade cinco vezes maior do que em relação às mulheres brancas; as exceções são mulheres com hipertensão arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia ou menopausa prematura, as quais têm maior risco, aproximando-se do risco dos homens. Os dados de mortalidade dão uma idéia da importância da AS coronariana. Exemplificando no município de São Paulo, em 1977, 12,4% (doze vírgula quatro por cento) de todas as mortes foram devido à AS coronariana; considerando somente a idade de 40 a 59 anos, o valor vai para 18% (dezoito por cento) e, se for comparado às neoplasias malignas de todos os tipos e localizações, que foi de 16% (dezesseis por cento), percebe-se que os 18% da doença coronariana referem-se a uma só causa e evidencia a importância do problema numa faixa etária em plena atividade. Não é fácil conhecer a prevalência da AS na população, isto é, o número de casos existentes num determinado período. Uma visão do problema é tida pelos dados de mortalidade, mas isso não traduz exatamente a prevalência. A situação do Brasil é de difícil avaliação, visto que mesmo as estatísticas de mortalidade para o país inexistem como um todo. Mas com os dados que se tem do município de São Paulo, desde 1940, evidencia-se que a mortalidade por doença aterosclerótica coronariana vem aumentando progressivamente e representa como causa isolada a mais importante causa de morte. É de se supor que essa tendência continue por um período relativamente longo quando, possivelmente, venha a ser observado o mesmo que vem ocorrendo nos EUA, onde, a partir de 1968 até o presente, ocorreu redução de 20% (vinte por cento) na mortalidade por AS coronariana, o que talvez possa ser explicado pelas alterações de hábitos de vida como a redução do fumo entre homens de meia-idade, menor consumo de gorduras animais e colesterol e melhor controle da hipertensão e melhor tratamento da CI. Interessante, ainda, notar que subamostras obtidas em vários países dão a forte impressão de que as classes sócio-econômicas mais altas, que adotaram a cultura dos países ocidentais e industrializados, apresentam muito mais CI que as classes sócio-econômicas mais baixas. Entre as diferenças culturais mais óbvias, entre esses grupos, estão as calorias totais, o conteúdo de gorduras da dieta e quantidade de trabalho físico.

ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Epidemiologicamente, o termo fator de risco (FR) é usado para designar em pessoas aparentemente saudáveis, as anormalidades e os hábitos de vida admitidos como sendo estatisticamente associados com o desenvolvimento das AS, em comparação com outros grupos que não apresentam tais alterações. Seriam os seguintes os fatores de risco de AS: a) Irreversíveis — envelheci-

mento, sexo masculino, história familiar positiva para a AS prematura; b) Reversíveis — tabagismo, hipertensão arterial e obesidade; c) Parcialmente Reversíveis — hiperlipidemia, hiperglicemia e diabetes mellitus; d) Outros — sedentarismo, tipo de personalidade e tensões psico-sociais. Destes fatores alguns são individuais como sexo e idade, lipídios séricos, existência de doenças ou estados predisponentes; outros estão vinculados a hábitos de vida como as variantes dietéticas, sedentarismo e tabagismo. Ressaltam como os mais importantes a hiperlipidemia, a hipertensão arterial e o tabagismo (os três fatores de risco cardinais). É comum a combinação de vários fatores de risco e sua coexistência não representa simples soma dos mesmos, mas uma progressão muito mais significativa. A probabilidade de AS aumenta de três a cinco vezes se estão associadas a hipercolesterolemia e o tabagismo e outras tantas vezes mais se existe também diabetes ou hipertensão arterial ou antecedente familiar. A nítida prevalência da AS no sexo masculino estaria relacionada à maior espessura da íntima arterial no homem, à diferença de estilo de vida nos dois sexos e, principalmente, ao perfil lipoproteico feminino, bem menos aterogênico quando sob a influência dos hormônios sexuais, o que se atenuaria ou desapareceria na menopausa natural ou cirúrgica.

Quanto à idade, observa-se que, desde a segunda década, já pode a doença estar se instalando. Esta precocidade ficou demonstrada na Guerra da Coréia, identificando-se lesões coronarianas em mais de 70% (setenta por cento) de soldados, com 20 a 25 anos e cerca de 10,6% (dez vírgula seis por cento) das autópsias de populações civis entre 15 e 25 anos, o que também evidencia o fator tensão emocional. A hiperglicemia constitui, ela mesma ou por intermédio de deficiências enzimáticas, uma agressão química mais ou menos constante para a íntima arterial. Levantamentos epidemiológicos recentes, nos EUA e Inglaterra, demonstraram que os distúrbios na tolerância à glicose e não necessariamente a diabetes estão associados a uma maior prevalência de CI, independentemente, também, dos níveis de colesterolemia. Quanto à hiperlipidemia e dieta, é grande a evidência de que a hiperlipidemia está associada a um aumento da incidência de CI prematura. Estudos indicam que a hiperlipidemia é o FR mais significativo abaixo de 50 anos e opera independentemente da hipertensão arterial, diabetes, obesidade e outros FR, somando-se a eles. O estudo de Framingham evidenciou que indivíduos entre 35 e 44 anos, com níveis séricos de colesterol maior ou igual a 265 mg/ml têm um risco cinco vezes maior que quando os níveis são menores ou igual a 220 mg/ml. Embora a hiperlipidemia possa ser secundária a doenças como síndrome nefrótica e hipertireoidismo ou devido a defeito genético (hipercolesterolemia familiar), geralmente o nível de colesterol

plasmático é determinado pela dieta rica em colesterol e gorduras saturadas e polissaturadas. Existe relação direta entre dieta, hiperlipidemia e desenvolvimento de doença coronariana. Oportuno verificar que as lipoproteínas de alta densidade (HDL) constituem importante fator anti-risco para AS (diferentemente das lipoproteínas de baixa densidade - LDL - fração lipoproteica mais rica em colesterol). O indivíduo com HDL elevada tem menor probabilidade de desenvolver CI (e vice-versa). O HDL é cerca de 25% (vinte e cinco por cento) mais elevado nas mulheres (o que seria explicado pela ação estrogênica). O uso de cigarros diminui a HDL e os exercícios físicos intensos e regulares a aumentariam. Existe relação inversa entre os níveis de HDL e o aparecimento da AS, provavelmente porque a fração HDL, geralmente baixa em colesterol e rica em fosfolípidos, facilita a depuração de colesterol das células do músculo liso arterial e seu transporte para o fígado onde pode ser excretado ao invés de ser reutilizado em nova síntese de LDL. A hipertensão arterial acelera a aterogênese e aumenta a frequência de CI e doença vascular cerebral. A incidência de CI em indivíduo de meia-idade com pressão arterial (PA) maior que 160/95 é cinco vezes maior que no indivíduo normotenso. Após os 45 anos de idade, a hipertensão arterial apresenta-se como um FR maior que a hipercolesterolemia. O risco para AS parece diminuir com a redução terapêutica da hipertensão arterial. Em relação ao tabagismo, se este for reduzido ou eliminado, também diminui claramente o risco de AS. O indivíduo que fuma um maço de cigarros por dia tem aumento de 70% (setenta por cento) na taxa de mortalidade, e aumento de três a cinco vezes mais risco para CI, se comparado com indivíduo não fumante. A liberação de catecolaminas, a maior adesividade plaquetária, a tendência ao surgimento de arritmias cardíacas, além do aumento do teor sanguíneo de carboxihemoglobina, são alguns dos mecanismos atribuídos ao tabagismo e que podem favorecer à aterogênese. Fumantes de cachimbo e charuto têm menor risco de CI, presumivelmente porque menos fumaça é inalada. Quanto à obesidade, em geral a morbidade e mortalidade por CI crescem em relação direta ao excesso de peso maior que 30% (trinta por cento). A obesidade é fator intimamente ligado a outros potentes FR: hiperlipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial. O sedentarismo levaria à sobrecarga lipídica e glicídica, além de limitar o desenvolvimento de circulação colateral que parece ser possível de ocorrer sob atividade física regular. Há a impressão clínica válida de que o estresse psíquico ou emocional e a ansiedade estão associados com a precipitação de CI e morte súbita.

PREVENÇÃO

A consequência mais importante advinda do conhecimento dos FR é a noção de

prevenção primária da AS, que consistiria no reconhecimento e valorização dos FR em pessoas totalmente indenes da manifestação patológica, antecipando, assim, as medidas terapêuticas para o nível pediátrico. Como prevenção secundária, seriam atendidos os indivíduos já atingidos pela AS, buscando impedir a recidiva de novos acidentes nos diversos territórios arteriais, quais sejam: reduzir a ingestão de gorduras, controle da hiperlipidemia, evitar a obesidade, moderar a ingestão salina, interromper o fumo e prosseguir ou estimular a atividade física, como um meio de vida capaz de diminuir o risco global. Quanto ao tratamento, não existe nenhum agente comprovadamente valioso para a AS, a menos que ele reduza nitidamente uma hiperlipidemia grave ou uma hipertensão arterial óbvia; logo, não existe tratamento para a AS, apenas para as suas complicações. Embora a morbidade tenha sido reduzida com a tecnologia de terapêutica ao estágio final, a prevenção é a meta a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BJÖRKERUD, S., BONJERS, G. Arterial repair and atherosclerosis after mechanical injury. *Atherosclerosis* 18:225, 1973.
- BRATZLES, R.L.; CHISOLM, G.M.; CALTON C.K., et al. The distribution of labeled low-density lipoprotein across the rabbit thoracic aorta, in vivo. *Atherosclerosis*, 25:289, 1977.
- CHONOBIAN, A.V. The influence of hypertension and other hemodynamic factors in atherogenesis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1983, Nov-Dec., 26(3):177-96.
- COLWELL, J.A. et al. New concepts about the pathogenesis of Atherosclerosis in Diabetes Mellitus. *Am J Med*, 1983, Nov. 30; 75(58):67-8.
- FRY, D.L. Localizing factors in atherosclerosis, in Likoff W (ed): *Atherosclerosis and Coronary Heart Disease*, New York, Greene & Stratton, 1972, chap. 7
- GLAGOV, S. Hemodynamic risk factors: mechanical stress, mural architecture, medial nutrition, and vulnerability of arteries to atherosclerosis, in Wissler R.W. Geer JC(eds). *The Pathogenesis of Atherosclerosis*. Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1972, PP. 164-195.
- GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. Familial hypercholesterolemia: A genetic regulatory defect in cholesterol metabolism. *Am J Med*, 58:147, 1975.
- GOLDSTEIN, J.L. & BROWN, M.S. Insights into the pathogenesis of atherosclerosis derived from studies in familial hypercholesterolemia in Carlson LA, Pernow (eds): *metabolic risk factors in Ischemic Cardiovascular Disease*. New York, Raven Press, 1982, pp. 17-34.
- GORDON T. & KANNEL, W.B. Obesity and cardiovascular disease: the Framingham Study. *Clin. Endocrinol. Metab.* 5:367, 1976.
- GREENDY, S.M.; BILHEIMER, D.; BLACKBUN, H. et al. Rationale of the diet heart statement of the American Heart Association. *Circulation*, 65:839-A, 1982.
- HAUST, M.D. The morphogenesis and fate of potential and early atherosclerosis lesions in man. *Human Pathol.* 2:1, 1971.

- HAVEL, R.J. Approach to the patient with hyperlipidemia. *Med. Clin. North, Am*, 66:319, 1982.
- HULLEY, S.B.; ROSENMAN, R.H.; BOWAL, R.D. et al. Epidemiology as a guide to clinical decisions: the association between Triglyceride and coronary heart disease. *N. Engl. Y. Med.* 302:1383, 1980.
- KATZ, S.S.; SHIPLEY, G.G.; SMALL, D.M. Physical Chemistry of lipids of human atherosclerotic lesions: Demonstration of a lesion intermediate between fatty streaks and advanced plaques. *J. Clin Invest.* 58:200, 1976.
- KRAMER, J.R.; KITAGUME, H.; BROUDFET, W.L.; MATSUDA, Y.; WILLIAMS, G.W.; SONES F.M. Jr, Progression and regression of coronary atherosclerosis: Relation to risk factors. *Am Heart J*, 105:134, 1983.
- LAEMME, S. et al. Peripheral atherosclerosis in patients with myocardial infarction. *Angiology*, 1984, Jun, 35(6):373-9.
- LAURENTI, R. Aterosclerose: Importância. Aspectos Epidemiológicos. Estado atual do problema no Brasil e em São Paulo. *RBM Cardiologia*, vol. VI, nº5, out./87 (162-168).
- MALINOW, M.R. Atherosclerosis: progression, regression and resolution. *Am. Heart J.*, 1984, Dec., 180(6):1523-37.
- MALINOW, M.R. Experimental Models of Atherosclerosis Regression, *Atherosclerosis*, 48:105, 1983.
- McGILL, M.C. Diabetes and vascular lesions, in Moskowitz J(ed): *Diabetes and Atherosclerosis Connection*. New York, Juvenile Diabetes Foundation, 1981, pp. 45-57.
- NIEWEAROWSK, S. et al. Contribution of thrombogenic factors to the pathogenesis of atherosclerosis. *Prog. Cardiovasc. Dis*, 1983, Nov-Dec. 26(3):197-222.
- PATEL, J.C.; EGGEN, D.A.; STRONG, J.P. Obesity, smoking and atherosclerosis. A study of interassociations. *Atherosclerosis*, 36:481, 1980.
- ROSS, R. Atherosclerosis: A problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood componentes. *Artherosclerosis*, 1:293, 1981.
- ROSS, R.; HARKER, L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*, 193:1094, 1976.
- SARMA, J.S.M; TILLMANN, H; IKEDA, S, et al. The effect of carbon monoxide on the development of atherosclerosis in the white Carneau pigeon. *Atherosclerosis*, 23:1333, 1976.
- SCHWARTZ, S.M. et al. Cellular proliferation in Atherosclerosis and hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1984. Mar-Apr, 26(5):355-72.
- SEMS, E.A.H.; BERCHTOLD, P. Obesity and hypertension *Jama*, 247:49, 1982.
- SMITH, E.B. Molecular interaction in human atherosclerotic plaques. *Am J. Pathol.* 86:665, 1977.
- STAMBER, J., et al. Intervention for the prevention and control of hypertension and atherosclerosis diseases: United States and international experience. *Am J Med.* 1984, Feb, 27, 76(2A):13-36.
- TRACY, R.E; TOCA, V.T; STRONG, J.P., et al. Relationship of raised atherosclerosis legions to fatty streaks in cigarettes smokers. *Atherosclerosis*, 38:547, 1981.
- VELICAN, C. & VELICAN, D. The precursors of coronary atherosclerosis plaques in subjects upon to 40 years old. *Atherosclerosis*, 37:53, 1980.
- VELICAN, D, et al. Age and atherosclerosis: related changes occurring in the intercelated vascular segments of human coronary arteries. *Med. Interne* 1984, Apr-Jun, 22(2): 107-11.
- VOORS, A.W.; SCHUMAN, M.S.; GALLAGHER, P.N. Atherosclerosis and hypertension in relation to some trace elements in tissues. *World Rev. Nutr. Diet.*, 20:300, 1975.