

Placa de Aterosclerose em Aorta: Revisão Sobre Aterogênese, Formação de Placa, Significado Clínico, Métodos de Imagens e Tratamento

Plaque of Atherosclerosis in Aorta: Review on Atherogenesis, Formation of Plaque, Clinical Significance, Methods of Imaging and Treatment.

Rogério Gomes FURTADO¹, Colandy G. de Oliveira NUNES¹, Luís RASSI Jr¹, Luciano Henrique MELATO¹, Leonardo SARA², Moisés Marcos BORGES³, Fábio de Paula TURCO¹

RESUMO

Há consenso na literatura de que o estágio mais precoce da aterogênese é caracterizado por acúmulo de células espumosas na região da íntima arterial. Fatores de risco como Hipertensão Arterial, Tabagismo, Diabetes Mellitus, Dislipidemias (hipercolesterolemia), sexo masculino e idade avançada predispoem à maior formação de placas em coronárias e aorta, nas quais tem sido observado maior número de eventos coronarianos agudos e acidentes vasculares cerebrais.

Acidentes vasculares cerebrais são a terceira causa de mortes nos EUA, com aproximadamente 40% dos casos de origem criptogênica.

Desde 1989, as placas de ateroma, que se desenvolvem na aorta torácica, têm sido responsabilizadas por acidentes vasculares cerebrais e periféricos, anteriormente considerados criptogênicos, porque as técnicas de imagem, como ecocardiograma transesofágico, tomografia computadorizada e angio-ressonância nuclear magnética, têm visibilizado e caracterizado as lesões com placa de aterosclerose em aorta torácica.

Revisão sistemática no PUBMED sobre o tema aterosclerose em aorta e seus métodos diagnósticos incluiu a fisiopatologia sobre a formação de ateroma na aorta e suas consequências, métodos diagnósticos, como ecocardiograma transesofágico, tomografia computadorizada e angio-ressonância, vantagens e desvantagens de cada método na identificação das lesões. Foi feita, também, análise dos significados clínicos do tamanho, forma e localização das placas de ateroma na aorta torácica, baseados em estudos clínicos, bem como o seu tratamento com anticoagulantes, antiplaquetários e drogas redutoras de colesterol (estatinas).

Descritores: Aterosclerose / tratamento, Aterogênese / prevenção e controle.

SUMMARY

There is a certain consensus in the literature that the earliest stage of atherogenesis is characterized by the accumulation of spongy cells in the region of the intima artery. Risk factors such as arterial hypertension, smoking, diabetes mellitus, hypercholesteremia, male gender and advanced age predispose a person to the formation of plaques in the coronaries and aorta. A greater number of acute coronary events as well as strokes have been observed in people with these risk factors. Strokes are the third cause of death in the USA, with about 40% of the cases being of cryptogenic origin.

Since 1989 the atheroma plaques which develop in the thoracic aorta have been considered to be responsible for cerebral and peripheral strokes which were previously considered cryptogenic because imaging techniques such as electrocardiogram tran esophageal, computerized tomogram, nuclear magnetic angio-resonance have visualized and characterized the lesions with plaques of arteriosclerosis in the thoracic aorta.

The authors of this article made a systematic review in the PUBMED about arteriosclerosis in the aorta and its diagnostic methods. This review includes the physiopathology of the formation of atheroma to the aorta and its consequences, diagnostic methods such as ecotransesophageal, computerized tomogram and angio resonance, as well as the advantages and disadvantages of each method of identification of the lesions. An analysis of the clinical significance of the size, form and location of the atheroma plaques in the thoracic aorta were made based on clinical studies, as well as their treatment with anticoagulants, antiplaquetars and drugs to reduce cholesterol.

Descriptors: Atherosclerosis / therapy; Atherogenesis / prevention e control; Review.

Instituição:

Hospital do Coração da ASS-HCor

Correspondência:

Rogério Gomes Furtado

Av. Portugal nº 600 st

CEP 74120020 – Oeste Goiânia – GO

Telefone: (62) 3285-1515

E-mail: rogerinhofurtado@gmail.com

Recebido em: 29/10/2008 - Aceito em: 08/01/2009

1 - Médicos cardiologistas e ecocardiografistas do Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI) – Goiânia – GO

2 - Médico cardiologista e Métodos de Imagem como Ressonância e Tomografia Cardíaca do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP – São Paulo – SP

3 - Engenharia Clínica CDI – Goiânia – GO

Endotélio, Lípidos e Aterosclerose

Há unanimidade na literatura de que o estágio mais precoce da aterogênese é caracterizado pelo acúmulo focal de macrófagos, envolvendo resíduos de LDL e colesterol, no espaço subendotelial do vaso^{1,2}. Em outras palavras, as chamadas células espumosas, presentes na região da íntima arterial, representariam a alteração morfológica mais precoce e característica da aterosclerose^{1,2}.

As LDL plasmáticas, chegando à região da íntima arterial e em contato com os radicais livres gerados nesse local, oxidar-se-iam por meio de substâncias quimioatratantes, induziriam a migração de monócitos e consequente fagocitose e formação

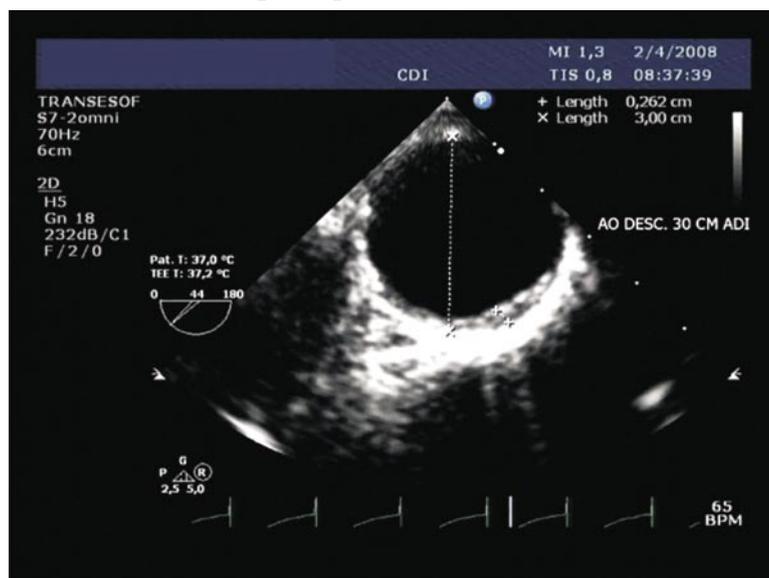
das células espumosas¹. Certamente, a compreensão desses mecanismos envolvidos passa a ter grande importância pela perspectiva de poder-se interferir na formação de placa de aterosclerose.

Existem fortes evidências de que as LDL plasmáticas, na sua relação normal com a parede arterial, adentram as células endoteliais por meio de mecanismos de endocitose. Simionescu e Simionescu³ demonstraram, marcando partículas de LDL com ouro radioativo, carbono-¹⁴C e ¹²⁵Iβ-VLDL, a formação de invaginações na membrana da célula endotelial, chamadas de *coated pits*, e onde se localizariam os receptores específicos da apoB100. Essas invaginações transformar-se-iam em vesícula de endocitose, carregando as partículas de LDL para o interior da célula endotelial. Dentro da célula, as partículas de LDL são englobadas em lisosomas e hidrolizadas em fosfolípidos, triglicérides, proteínas, colesterol etc. e os receptores específicos reciclados até a superfície da membrana celular. O colesterol livre é utilizado na formação e recomposição da membrana celular ou armazenado sob a forma de ésteres de colesterol. Cerca de 10% das partículas de LDL atingiriam a região da íntima do vaso^{1,3}.

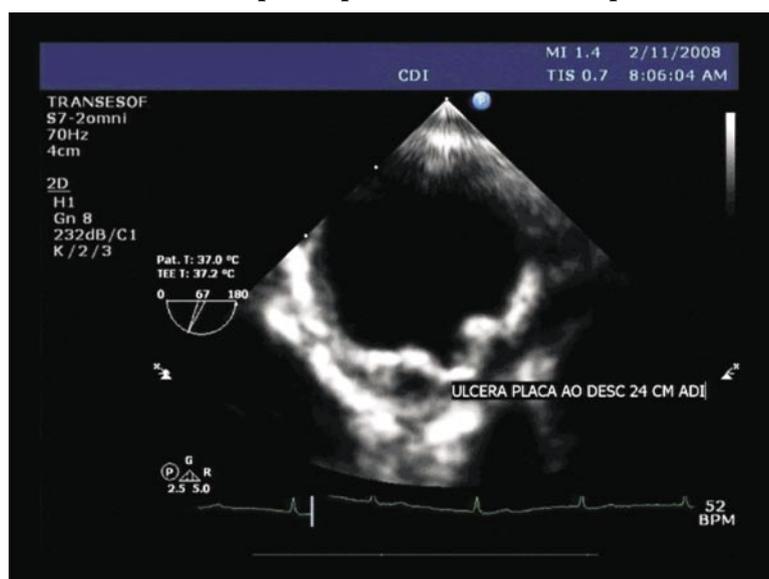
Na presença de hipercolesterolemia e consequente aumento das LDL, haveria, em primeira instância, aumento do processo normal de endocitose das LDL por meio de receptores específicos e, em segunda instância, ocorreria endocitose por meio de receptores inespecíficos. Ambas as situações levariam ao aumento da concentração de LDL nativas, no interior da célula endotelial.

O aumento da concentração de LDL nativa no interior da célula endotelial induziria a maior consumo de NO (óxido nítrico) e mais acentuada produção de radicais livres¹. O aumento dos radicais livres levaria à peroxidação dos ácidos graxos das partículas de LDL e, também, a oxidação das proteínas apoB. As LDL oxidadas, provavelmente pela transformação da lecitina em lisolecitina, provocariam a disrupção da Gi proteí-

Placa de ateroma do tipo simples em aorta torácica descendente.



Placa de ateroma do tipo complexa ulcerada com componente móvel



na, receptor de membrana por onde atuam inúmeros agonistas, estimuladores da via de produção do óxido nítrico, levando ao comprometimento inicial da função da célula endotelial⁴. Posteriormente, outros receptores de membrana do tipo G proteína seriam comprometidos, impedindo a resposta celular à ação de outros agentes agonistas, como, por exemplo, os que induzem à produção de PGI₂. Como consequência, ficam atenuadas as respostas que produzem vasodilatação endotélio-dependente, facilitando a ocorrência de espasmos vasculares localizados. Também, ocorre a adesão e agregação plaquetária, com potencial formação de trombose¹.

A disfunção endotelial apresenta graus variáveis de intensidade de comprometimento e mostra-se reversível, quando se reduz a hipercolesterolemia^{1,4}. A célula endotelial disfuncional permitiria maior influxo de LDL nativa e, também, de LDL oxidada para a região da íntima vascular, incrementando o processo de transcitose. Na íntima, as LDL nativas oxidar-se-iam, aumentando o contingente das LDL oxidadas, que induziriam a migração de monócitos e dariam início à formação das células espumosas.

Por esse conceito, a chegada de partículas de LDL à região íntima ocorreria após comprometimento funcional da célula endotelial¹.

Disfunção endotelial, eventos clínicos, estabilidade e regressão da placa

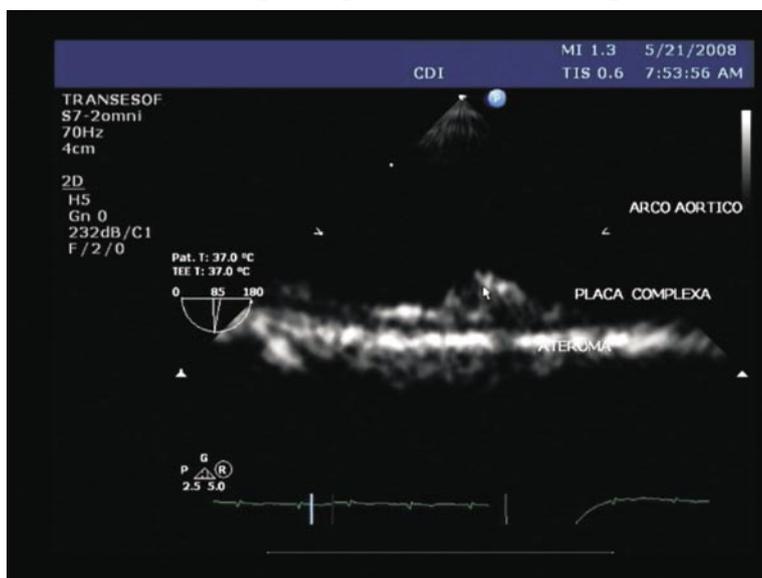
Estudos mais recentes têm demonstrado que a maioria dos eventos coronários agudos ocorrem em consequência de espasmos e trombose sobre placas de aterosclerose rasas^{5,6}. A coronariografia pós-trombólise revela que a lesão residual não ultrapassa 50% do lúmen arterial⁷. Por outro lado, as placas propensas à rotura seriam aquelas com elevada concentração de células espumosas, também chamadas placas moles^{1,7} (placas instáveis ou vulneráveis). As placas já organizadas teriam um contorno de

material fibroso e, por esse motivo, estariam menos propensas à rotura¹ (placas estáveis).

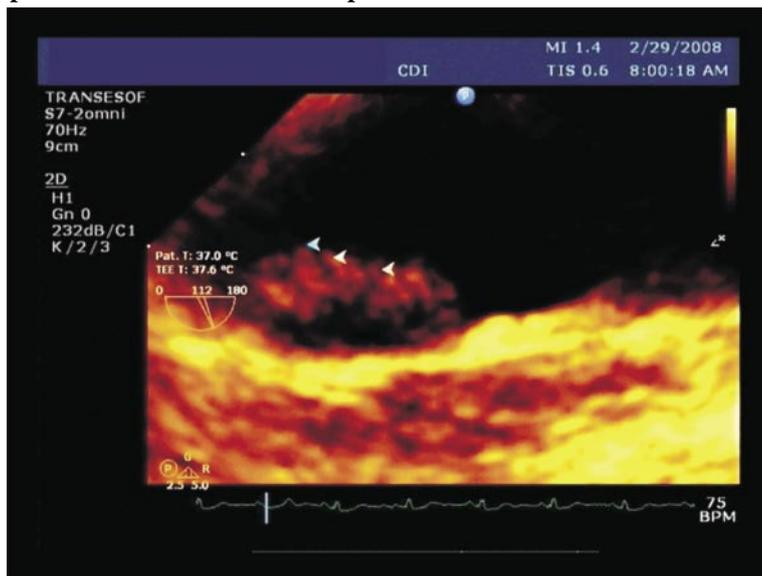
A explicação correntemente aceita para o entendimento dos eventos agudos é que ocorreriam fissuras na superfície que recobre a placa, desencadeando a adesão e agregação plaquetárias e contribuindo para estado de hipercoagulabilidade local. Admite-se que a tensão provocada pelo conteúdo de células espumosas na íntima, acrescida de eventual hemorragia íntima, ação de enzimas proteolíticas, espasmo local e o estresse do fluxo sanguíneo sobre a placa, induziriam a fissuras de intensidade variável, expondo o subendotélio vascular⁷.

Estudos clínicos revelam evidente diminuição

Placa de ateroma do tipo complexa ulcerada com componente móvel



Placa de ateroma do tipo complexa ulcerada com trombo em sua superfície. Nota-se fissuras na superfície do trombo.



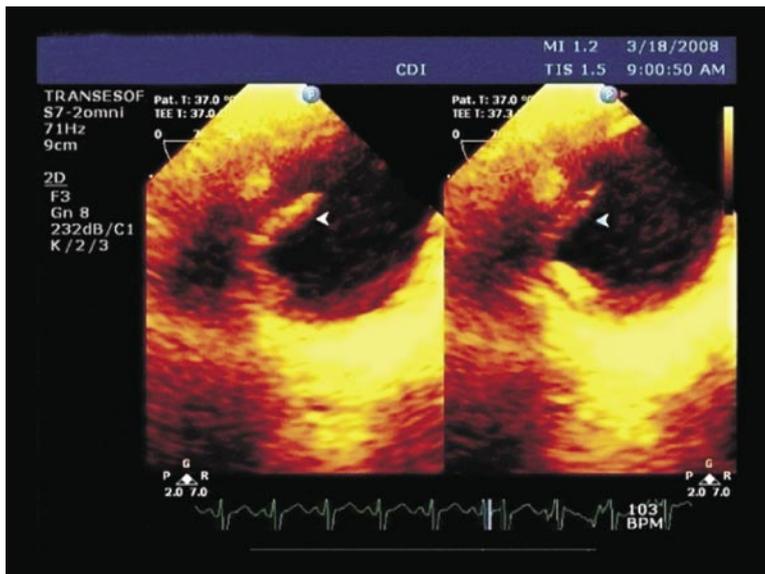
do número de eventos coronário, com a terapêutica redutora do colesterol plasmático⁸. Por outro lado, quando são analisados os mecanismos envolvidos na redução de eventos coronários, após tratamento com drogas hipocolesterolêmicas, verifica-se que o percentual de redução não guarda relação com a diminuição do diâmetro da luz do vaso, ao nível de placa⁷. Outra vez, a explicação mais plausível que se apresenta para se entender a redução de eventos clínicos, após terapêutica redutora do colesterol plasmática, é a reversão da disfunção endotelial ou estabilidade da placa¹.

O conceito de estabilidade da placa não está bem definido na literatura⁹. Embora o termo traduza uma condição da placa em que não há propensão à rotura, não se compreende claramente quais os mecanismos envolvidos nessa providência. Aparentemente, a placa mole instabiliza-se em consequência do aumento da tensão na região intimal, provocada pelo aumento progressivo do volume de células espumosas, acrescido pelo espasmo local.

A produção de enzimas líticas facilitaria a fissura ou ruptura do endotélio e da camada de fibras que envolve o ateroma. Essa concepção de instabilidade supõe uma prévia disfunção endotelial, sem o que não ocorreria adesão plaquetária e produção de tromboxane A₂, com subsequente espasmo vascular.

De outro lado a estabilização e regressão da placa pressupõem diminuição do conteúdo de células espumosas e controle dos fatores vasoespáticos locais.

Placa de ateroma do tipo complexa no arco da aorta com componente móvel.



Essa questão coloca em discussão como ocorre a diminuição do núcleo de células espumosas, durante o tratamento com redução do colesterol plasmático¹. Uma possibilidade é que a retirada do colesterol da região intimal faça-se por transacitose invertida, por meio da célula endotelial e da capacitação pelas partículas de HDL.

Trabalhos bem documentados mostram reversão da disfunção endotelial na hipercolesterolemia, após elevação da concentração de HDL plasmática¹⁰. Por esse exemplo, é possível entender que a redução das LDL plasmáticas induziria, inicialmente, à reversão da disfunção endotelial e, posteriormente, à mobilização do núcleo de células espumosas com estabilização da placa¹.

Reversão da disfunção endotelial

Levando em conta as considerações acima, é possível pensar que a reversão da disfunção da célula endotelial, parcial ou total, seria a providência mais importante para estabilizar a placa mole de aterosclerose, restaurar a produção de NO e PGI₂, prevenir o vasoespasm e a trombose, esperando-se a repercussão sobre a ocorrência dos eventos clínicos. Portanto, pacientes de alto risco para doença aterosclerótica [fatores de risco como Diabetes Mellitus, Hipertensão Arterial, Tabagismo, Dislipidemias (hipercolesterolemia), idade avançada e doença aterosclerótica manifesta] devem ser encaminhados para

exames, como métodos de imagem, visando a diagnosticar ou excluir a presença de ateroma em aorta, bem como iniciar uma terapêutica para reverter a disfunção endotelial e reduzir eventos cardiovasculares de alta morbimortalidade.

Métodos de Imagens para diagnóstico de placas de ateroma na aorta torácica

Ecocardiograma Transesofágico (ETE)

O ETE foi desenvolvido em 1970, produz imagens de alta resolução de toda a aorta torácica, exceto por uma pequena

parte da aorta ascendente distal e do arco da aorta, que são bloqueados por uma coluna de ar (sombra acústica traqueal)¹¹⁻¹³. Atualmente, o ETE é o procedimento de escolha para detecção, mensuração e caracterização de ateroma da aorta torácica^{11,13}.

O ETE tem sido usado na sala de operação para visibilizar ateroma em aorta descendente¹⁴ e o ecocardiograma transtorácico tem sido usado para visualizar placas de ateroma em aorta ascendente e arco da aorta¹¹. Contudo, a resolução da imagem obtida com o método transtorácico é pior quando comparado com ETE¹¹.

Imagens de alta resolução podem ser obtidas com ecocardiograma transesofágico (ETE), com transdutores multiplanares de alta frequência, o qual tem sido usado com sucesso, em conjunto, nos procedimentos de intervenção de aorta torácica¹⁵. É uma ferramenta útil, usada nas salas de cirurgia cardíaca para diagnóstico de doença ateromatosa da aorta que resulta em embolização iatrogênica¹⁵.

O ETE é um procedimento seguro e minimamente invasivo, com baixo risco de complicações. Pode ser realizado em paciente consciente, com anestesia local e o exame do coração e aorta torácica pode ser realizado em menos de 10 minutos^{11,15}.

Em 1990, Tunick e Kronzon¹⁶ demonstraram placa de ateroma em aorta torácica no ETE, em pacientes com doença embólica.

Avaliação da placa de ateroma pelo ETE

A aorta normal tem uma superfície da íntima lisa com espessamento < 1mm e pode ser vista pelo ETE¹¹.

Os ateromas de aorta são caracterizados por uma superfície irregular $\geq 2\text{mm}$, com aumento da ecogenecidade ao ETE^{17,18}. Podem ter várias formas de apresentação, como espessamento de uma placa intimal, úlcera, calcificação e presença ou ausência de elementos móveis (trombos) que podem ser avaliados pelo ETE¹¹.

A aterosclerose da aorta é diagnosticada frequentemente ao ecocardiograma transesofágico, porém pode ser detectada ao ecotranstorácico por uma incidência supra-esternal, em pacientes com fatores de risco como idade avançada, hipertensão arterial

e hipercolesterolemia. O ateroma da aorta caracteriza-se por sua localização e características topográficas. É mais comum na aorta torácica descendente e arco e menos frequente na aorta ascendente¹⁹.

O ateroma pode ser caracterizado como simétrico, de formato em crescente, liso e homogêneo, preenchendo uma porção da luz da aorta e projetando-se de forma simples ou complexa. O ateroma simples tem maior chance de ter um espessamento intimal e áreas de calcificação. O ateroma complexo é definido como sendo uma placa aterosclerótica, com componentes pedunculares ou móveis, e/ ou protruso, com um limiar de 4mm de protrusão para o interior da luz da aorta. A doença aterosclerótica, com componentes móveis e protrusos, tem maior chance de estar associada com doença cardioembólica, do que os ateromas lisos em formato de crescente^{19,20}.

No estudo de Katz, et al²¹, eles graduaram espessamento da placa da aorta, em pacientes que foram submetidos à cirurgia cardíaca, com canulação da aorta para *bypass* cardiopulmonar. O estudo incluiu graduação em 5 graus^{11,21}:

- Grau 1: Aorta normal (espessamento intimal < 1mm).
- Grau 2: espessamento intimal plano
- Grau 3: Ateroma protruso no lúmen da aorta (< 5mm).
- Grau 4: Ateroma protruso no lúmen da aorta ($\geq 5\text{mm}$).
- Grau 5: Ateroma com trombos móveis.

Pacientes com grau 5 apresentam alto risco de eventos cerebrais embólicos intraoperatório, durante cirurgia cardíaca, que provavelmente resulta em deslocamento de ateroma e trombo pela canulação da aorta²¹.

A morfologia da placa de ateroma em aorta é dinâmica, com frequente formação e resolução dos componentes móveis^{17,20}. Baseado em sua morfologia, os ateromas de aorta são classificados em placas simples ou complexas^{17,22}.

Placas de aterosclerose são definidas como complexas na presença de ateroma protruso com > 4mm de espessamento, elementos debrís móveis ou placa ulcerada, e definidas como simples se a placa for < 4mm, sem essas características comentadas^{17,23}.

Características de placas de ateroma complexas e simples¹⁷:

Placas complexas
• Ateroma protruso > 4mm de espessamento
• Presença de componentes móveis
• Presença de úlcera > 2mm superfície
Placas simples
• Ateroma protruso < 4mm de espessamento
• Sem presença de debris
• Sem presença de úlcera

O mecanismo presumido de acidentes vasculares cerebrais é de tromboembolismo de placas instáveis do arco aórtico ou aorta ascendente, para artérias intracranianas de tamanhos maiores¹⁷. Autópsias e estudos ETE retrospectivos, baseados em casos clínicos e estudo caso-controle²², têm demonstrado uma grande associação entre ateroma de aorta e acidentes vasculares cerebrais^{17,22}.

Em estudo prospectivo, envolvendo 42 pacientes com ateroma protruso de aorta torácica no ETE, Tunick et al²⁴ demonstraram eventos vasculares em 33% dos pacientes que possuíam placas complexas, contra 7% no grupo controle^{17,24}.

No estudo francês *French Aortic Plaque in Stroke* (FAPS), os investigadores, como Amarenco et al²², utilizaram ETE para caracterizar placas de ateroma no arco da aorta, em um grupo de pacientes com acidentes vasculares cerebrais, e observaram que pacientes com placas de ateroma no arco da aorta > 4mm ou mais têm maior frequência de eventos vasculares cerebrais²², sendo que o método de Odds Ratio foi 3,9 para placas de ateroma no arco da aorta com 1 – 3,9mm de espessamento e 13,8 para placas ≥ 4mm de espessura²².

Em estudo de autópsia, Amarenco et al¹⁸, avaliando a prevalência de placas ulceradas, no arco da aorta de 500 pacientes, falecidos com acidentes vasculares cerebrais e doença neurológica, observaram que as placas ulceradas estavam presentes em 26% dos pacientes com doenças cerebrovasculares e 5% dos pacientes com outras desordens neurológicas. Além disso, foi observado que 61% dos pacientes com acidentes cerebrovasculares cripto-

gênicos apresentavam doença ateromatosa no arco da aorta^{11,18}.

As placas ulceradas ≥ 2mm diagnosticadas com ETE estão associadas com alto risco de doenças cerebrovasculares, sendo que as placas ulceradas são observadas em 39% dos pacientes com acidentes cerebrais criptogênicos, 8% com acidentes cerebrais de causas conhecidas e 7% sem acidentes cerebrais²⁵.

O estudo *French Aortic Plaque in Stroke* (FAPS)²⁶ examinou a morfologia da placa no ETE, em 331 pacientes com acidentes cerebrovasculares e idade de 60 anos, sendo observado que placas maiores ou igual a 4mm de espessura são preditores independentes de acidentes cerebrovasculares recorrentes^{17,26}.

As placas calcificadas representam uma manifestação do processo de aterosclerose, sendo de alto risco as placas não calcificadas; entretanto, a palpação da aorta por um cirurgião cardíaco não necessariamente ajuda a identificar placas de alto risco²¹.

Interessante foi que a ausência de calcificação na placa conferiu o maior risco de acidentes cerebrovasculares (*odds ratio* 19,3)¹¹.

Muitas placas de ateromas protrusas têm componentes móveis como trombos, sendo que estes podem desaparecer com tratamento com heparina e warfarina^{27,28} ou trombólise²⁹. As placas complexas (maiores > 4mm, ulcerada ou trombos móveis) têm frequência de eventos cerebrovasculares 43% em 7 anos^{11,17}.

Uma vantagem do ETE sobre outras técnicas de imagem é a habilidade de revelar placas de ateroma de alto risco, com trombos móveis, em aorta torácica com imagens em tempo real¹¹.

Sua desvantagem é que, geralmente, não mostra a artéria inonimada por causa da coluna de ar na traqueia¹¹. Nos casos de acidentes cerebrais do lado direito e com ETE negativo para aterosclerose em aorta torácica, deve-se considerar a hipótese de aterosclerose na artéria inonimada, na qual é melhor visibilizada por tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética^{11,30}.

Muitos clínicos acham que a doença arterial carotídea e fibrilação atrial são as causas mais importantes de acidentes cerebrovasculares; no entanto, dois estudos mostraram que a prevalência de ateroma aórtico no ETE (21-27%) é semelhante ao

da doença carotídea (10-13%)³¹ e fibrilação atrial (18-30%)³².

Outra aplicação clínica do ETE é seu uso durante a cirurgia cardíaca, avaliando a mobilidade segmentar do VE, função sistólica global³³ e o sucesso de correção/ reconstrução de válvula¹¹. A importância da placa de aterosclerose na aorta torácica tem maior impacto nos resultados da cirurgia cardíaca³⁴. Paciente com ateromas significativos no arco da aorta tem uma incidência de eventos cerebrovasculares de 12%, durante o intraoperatório³⁴⁻³⁶. Para prevenir esses eventos, a identificação de ateroma no arco da aorta ajuda o cirurgião a não realizar a canulação diretamente na lesão.

O ateroma de aorta está associado com aterosclerose de outros leitos vasculares. A prevalência do ateroma de aorta é alta em pacientes com doença arterial carotídea³⁷ (38% vs 16% em grupo-controle), fibrilação atrial não valvular³² (35%), aneurisma de aorta abdominal³⁸ (52% vs 25% em grupo-controle), estenose aórtica severa³⁹ (85% vs 35% em grupo-controle), calcificação valvar aórtica não-obstrutiva⁴⁰ (86% vs 30% em grupo-controle), aterosclerose intracraniana⁴¹, calcificação do anel valvar mitral⁴² (74% vs 22% em grupo-controle).

Ateroma de aorta é marcador de doença arterial coronariana e placa de aterosclerose na aorta, detectadas pelo ETE. É preditor da presença e severidade da doença arterial coronariana⁴³. Um estudo demonstrou sensibilidade e especificidade de 90% para ateroma de aorta para predizer doença arterial coronariana, com valor preditivo positivo de 95% e valor preditivo negativo de 82%, respectivamente⁴⁴.

Há dois estudos de Olmsted County, Minnesota^{25,45}, que não acharam correlação entre ateroma aórtico e futuro risco de eventos cardíacos e cerebrais.

No estudo prospectivo e randomizado SPARC (*Stroke Prevention Assessment of Risk in a Community*), os pacientes randomizados têm idade ≥ 45 anos, a frequência e severidade das placas de ateromas aórtica foram avaliadas em 581 participantes do estudo e que realizaram ETE. Meissner et al⁴⁶ seguiu prospectivamente essa coorte por 5 anos e não achou associação entre ateroma de aorta e futuro risco de acidente vascular cerebral. Em sua observação, as placas de ateromatose simples e complexas não são preditores independentes de eventos cardíacos e cerebrais⁴⁶. Contudo, muitos especialistas explicam que há falta de associação desse estudo com distribuição de placas complexas⁴⁷.

Do total de 581 pacientes do estudo SPARC que realizaram ETE, 30 (5,2%) têm placas complexas em aorta descendente e 14 pacientes (2,4%) possuem placas complexas envolvendo arco da aorta ou aorta ascendente⁴⁷.

Tomografia computadorizada (CT)

Até 1999, a tomografia mecânica não podia ser considerada uma opção para a realização de exames cardíacos, a despeito de apresentar adequada resolução espacial e relação sinal/ ruído, pois não possibilitava a obtenção de imagens com resolução temporal infe-

Tabela 1 - Estudos prospectivos que avaliam o risco de acidentes cerebrovasculares associados à placas de ateroma aórtico.

Estudo	População de estudo	Características das placas	Tempo de seguimento	Risco de acidentes Cerebrovasculares (95% CI)
Tunick et al ²⁴	Pacientes que têm ETE por indicação <i>Standard</i>	> 5mm ou placas móveis em arco da aorta ou aorta descendente	14 meses	4,3† (1,2 para 15,0)
FAPS grupo ²⁶	Pacientes com acidentes cerebrovasculares (AVC)	≥ 4 mm com placas complexas localizadas em arco da aorta (próximo do óstio da artéria subclávia esquerda)	28 meses	3,8‡ (1,8 para 7,8)
Mitsch et al ³⁵	Pacientes que têm ETE com indicação <i>Standard</i>	≥ 5 mm ou placas móveis em arco da aorta	16 meses	4,3‡ (1,5 - 12,0)
SPAF 1998 ³²	Pacientes com FA não vascular (alto risco para eventos tromboembólicos)	≥ 4 mm ou placas móveis em aorta ascendente, transversa e descendente	13 meses	4,0‡ (1,3 - 12).
Fujimoto et al ³⁶	Pacientes com AVC e não há estenose carotídea significante	> 4mm de extensão	40 meses	2,42• (1,12-5,2)

AVC: acidente vascular cerebral; ETE: ecocardiograma transesofágico; †: Odds ratio; ‡: relative risk; •: hazard ratio.

rior a 800 milissegundos, estando, portanto, sujeita a importantes artefatos provocados pelo movimento cardíaco.

A aplicação clínica desse exame inclui, atualmente, a investigação de doenças da aorta e da artéria coronária e tem se mostrado relevante. Apesar de apresentar menor resolução de contraste do que a ressonância, mostra resolução espacial muito superior, possibilitando a avaliação pormenorizada da parede das estruturas vasculares. Além disso, é muito sensível à presença de cálcio na parede arterial, e este foi exatamente o fator que despertou o interesse de tentar-se aplicá-lo para estudar pacientes com doenças cardiovasculares⁴⁸.

A angiotomografia da aorta em equipamentos que utilizam a metodologia de múltiplos detectores é realizada em apenas 45 segundos e possibilita a análise de todo o vaso. Clinicamente, esse tipo de exame é utilizado para o diagnóstico de estenoses, aneurismas e dissecções da aorta com grande sucesso. A tomografia mostra limitada capacidade de análise da função ventricular esquerda, ao contrário da ressonância, que é extremamente eficaz nesse sentido⁴⁸.

Tenenbaum et al⁴⁹ usaram TC de dupla hélice para avaliar depósito de cálcio e áreas de hipoa-tenuação adjacente à parede da aorta, em 32 pacientes com acidente cerebral recente ou evento embólico. Os autores acharam que, definindo um limiar de 4mm de espessamento para placa de aterosclerose protrusa, resultou em maior sensibilidade (87%) e especificidade (82%) e acurácia global de 84% para TC, quando comparado com ETE⁴⁹. Isso corresponde bem para o limiar de 4mm que foi achado do estudo FAPS²⁶ para prever risco, significativamente, aumentado para acidente vascular cerebral.

A TC visualiza de forma adequada toda a extensão da aorta, enquanto que o ETE não realiza a visualização de forma adequada da porção distal da aorta ascendente e arco da aorta, devido à coluna de ar traqueal¹¹, e a TC não avalia de forma adequada os componentes móveis da placa de ateroma, como o ecocardiograma transesofágico. Contudo, a TC é menos sensível para avaliação de placas não calcificadas.

6 – Ressonância Nuclear Magnética (RM)

A ressonância nuclear magnética é uma técnica de diagnóstico por imagem que se encontra disponível para aplicações cardiológicas desde o final da década de 1980⁴⁸.

Dois tipos básicos de imagem são usados em ressonância cardíaca. As imagens do tipo sangue ausente, nas quais não se observa a presença do sangue, mas que são consideradas ideais para o estudo da anatomia cardíaca e, também, para a avaliação da parede dos vasos. Têm sido empregadas para a avaliação do comprometimento aterosclerótico.

Já as aquisições gradiente eco ou de sangue brilhante são sensíveis para revelar tecidos em movimento e, recentemente, beneficiaram-se do desenvolvimento de técnicas rápidas que permitem a construção de imagens em tempo quase real. Utilizam meio de contraste paramagnético, substâncias metálicas em estado líquido, que não sofrem o efeito do magnetismo e, portanto, manifestam sua presença com intensidade de sinal elevada e com a característica cor branca⁴⁸.

A ressonância magnética tem sido apontada como a modalidade diagnóstica de maior potencial para a visualização e caracterização incruenta das placas de ateroma, lançando mão dos dois tipos de imagens mencionados anteriormente. As aquisições de sangue ausente são úteis para revelar de modo preciso a parede dos vasos. As técnicas de sangue brilhante servem como auxiliares para a apreciação da capa fibrosa dos ateromas e a integridade das placas, especialmente, no território carotídeo⁴⁸.

Esse exame é aplicado com frequência para a identificação de placas de ateroma, em diferentes regiões do corpo, de modo especial na aorta e nas artérias carótidas. A avaliação dos ateromas aórticos, também, é realizada com sucesso pela ressonância magnética. É empregado, rotineiramente para o estudo das doenças aórticas, com excelentes resultados, e mostra-se capaz de identificar hematomas, inflamações e ulcerações na parede do vaso. Sua aplicação em indivíduos assintomáticos, mas que apresentam antecedentes importantes para a incidência de doença aterosclerótica, tem revelado a presença de placas de ateroma, promovendo aumento da es-

pressão parietal. A presença desse achado tem sido apontada, por alguns autores, como um fator de risco independente para a ocorrência de fenômenos isquêmicos⁴⁸.

Do ponto de vista clínico, a ressonância está sendo utilizada para o acompanhamento não-invasivo de pacientes tratados com redutores de lipídeos por apresentarem obstruções em vasos extracardíacos. Corti et al⁵⁰ adotaram esse exame como forma de controlar pacientes assintomáticos, com obstruções de carótidas e em uso de estatinas⁵⁰. Eles relataram que, ao final de 12 meses, havia significativa redução do volume da placa, bem como mudanças na estrutura da parede arterial, revelando o potencial desse método diagnóstico para a avaliação sequencial de portadores de aterotrombose carotídea^{48,50}.

Mais recentemente, um grupo comparou ETE com angioressonância para examinar ateromas protrusos⁴⁸ e observaram que angioressonância (contraste gadolínico) subestima espessamento da placa de ateroma, provavelmente, devido à dificuldade em definir a parede da aorta com contraste de angiograma da RM. Sem sincronização com eletrocardiograma no gradiente-echo imagem, a imagem da RM produz visão estática da doença, sem avaliação técnica de trombos móveis¹¹.

Semelhante à TC, a imagem de RM pode revelar toda a extensão da aorta e grandes vasos.

Por caracterizar os tecidos que compõem uma placa de aterosclerose, a RM pode, potencialmente, fazer diferenças significantes entre placas estáveis e instáveis que podem ser vulneráveis para trombos ou embolização, permitindo intervenção¹¹.

A RM constitui-se em ferramenta não-invasiva para avaliar a progressão e regressão de componentes da placa de ateroma, bem como o centro de gordura, sendo esse exame promissor e monitor de progressão e regressão de placa ateroma na terapêutica de regime antiaterosclerótico^{11,50-52}.

A RM produz potencial de avaliação da doença aterosclerótica cerebrovascular, incluindo aorta, grandes vasos e artéria inonimada e aorta ascendente. É exame de escolha para avaliar aterosclerose de artéria inonimada¹¹.

[¹⁸F] Fluorodeoxyglucose – Tomografia por emissão de pósitrons (¹⁸FDG – PET)

Inflamação possui papel-chave em ruptura de placa de aterosclerose^{17,53} e o risco da ruptura de placa e subsequente tromboembolismo estão fortemente associados com a presença de células inflamatórias, especialmente macrófagos^{17,54}.

Contudo, o uso das modalidades de imagem atuais produz imagens de alta resolução a respeito da morfologia da placa, porém sem determinação do processo inflamatório. O ¹⁸FDG – PET, realizado com TC, pode ser usado para visualizar e quantificar de forma não-invasiva a inflamação de uma placa, identificando placas instáveis com inflamação (alto risco embólico)^{17,55-57}.

O ¹⁸FDG – PET é um análogo da glicose que é absorvida por células, em proporção ao metabolismo celular. Placas instáveis com inflamação têm aumento dessa captação celular e, quando realizado com TC Scan, pode localizar o ¹⁸FDG penetrado na parede do vaso com aterosclerose¹⁷.

Terapêutica

Métodos terapêuticos corretos para aterosclerose na aorta não estão bem estabelecidos. As diferentes opções de tratamento incluem: anticoagulantes como Warfarina; drogas antiplaquetárias; inibidores da enzima HMG – Coa (Statina) e cirurgia¹⁷.

Contudo, anticoagulação com Warfarina pode ser um tratamento razoável¹⁷, devido à presença de trombos documentados, em placa de aterosclerose na aorta, e presença de componentes móveis visto no ETE.

O mecanismo proposto para o uso de anticoagulantes, no tratamento de ateroma de aorta, é prevenção de formação de trombos sobre placas de ateroma instáveis para reduzir o fenômeno embólico¹⁷.

Vários trabalhos têm demonstrado benefícios com o tratamento com Warfarina. Três trials observacionais, não-randomizados foram favoráveis ao tratamento com anticoagulante oral. Ferrari et al⁵⁸, em estudo retrospectivo observacional com 129 pacientes, acharam que pacientes com placas complexas, anticoagulante oral, diminui a incidência de

eventos vasculares e morte, quando comparado com terapia antiplaquetária⁵⁸.

Similarmente, Dressler et al⁵⁹ demonstraram que pacientes com embolização sistêmica e que tinham ao ETE ateroma móveis, anticoagulante oral foi eficiente em prevenir acidente vascular cerebral⁵⁹.

Finalmente, o estudo SPAF – 3 mostra que pacientes com fibrilação atrial e placas complexas têm menor frequência de eventos embólicos, quando tratados com Warfarina convencional dose-ajustada, do que pacientes tratados com baixa dose de Warfarina e aspirina⁶⁰.

Em contraste, dois outros estudos observacionais não acharam benefícios protetores da Warfarina. Tunick et al⁶¹ não observaram benefício significativo da Warfarina ou drogas antiplaquetárias, na incidência de acidente vascular cerebral e outros eventos embólicos, em pacientes com placas aórticas torácicas severa, observadas ao ETE⁶¹.

Outro estudo que mostrou resultado similar foi *The French Study of Aortic plaques in Stroke Group*²⁶. Contudo, todos esses estudos não foram designados para determinar a eficácia da terapêutica anticoagulante e esse tratamento não foi randomizado e sim baseado na experiência do tratamento médico.

A redução do colesterol plasmático e das LDL por meio de dieta ou drogas hipocolesterolêmicas limitaria e, por hipótese, reverteria o mecanismo de endocitose ao nível da célula endotelial, preservando a função endotelial e propiciando a remoção do acúmulo das células espumosas. Diferentes estudos clínicos demonstraram significativa redução de eventos coronários e morte por doença coronária, com a administração de medicamentos redutores do colesterol plasmático⁸.

Outro grupo de drogas a ser considerado é o uso de estatina, drogas redutoras de colesterol que foram, recentemente, capazes de reduzir a incidência de acidentes vasculares cerebrais (CARE STUDY)^{11,62}. Por reduzir o componente lipídico da placa de ateroma, as estatinas podem produzir teoricamente placas estáveis ou não-trombóticas¹¹.

As estatinas reduzem disfunção endotelial⁶³, atenuam a placa inflamatória⁶⁴ e têm propriedades antiplaquetárias⁶⁵ e anti-inflamatórias⁶⁶. Por esses efeitos pleiotrópicos, estatinas convertem a placa vulnerável

(instável), com risco de embolia, em placa estável¹⁷.

Apesar de não haver estudos (trials) controlados e randomizados que tenham avaliado a eficácia de estatinas, em pacientes com ateroma de aorta¹⁷, uma recente análise retrospectiva de Tunick et al mostrou que estatinas reduzem eventos embólicos, em pacientes com placas de ateroma de aorta (17% redução do risco absoluto e 59% risco relativo)⁶¹.

Além disso, estudos monitorizados com imagens seriadas de RM têm demonstrado redução da placa, após terapia com estatina^{50,52,67,68}. A redução da placa é percebida antes de completar 6 meses do tratamento⁶⁴ e está fortemente relacionada com a redução de LDL^{67,68}.

Conclusão

Aterosclerose aórtica torácica é uma importante causa de morbidade e mortalidade. Está presente, com maior incidência, nos pacientes hipertensos, diabéticos, dislipidêmicos (hipercolesterolemia), tabagistas e de idade avançada. Visando à investigação de placas de ateroma, em pacientes de médio a alto risco de eventos arteriais periféricos e cerebrais e prevenção secundária, métodos de imagem, como ecocardiograma transesofágico, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética têm-se mostrado como exames eficientes e não-invasivos para diagnóstico de placas de ateroma em aorta, como informações suplementares e úteis, do ponto vista clínico e investigacional, e acompanhamento da sua regressão com tratamento com redutores de colesterol.

Nos pacientes que necessitam de cirurgia de *Bypass* Cardiopulmonar, há um aumento de risco de acidentes cerebrovasculares devido à canulação de aorta com aterosclerose. O uso de ETE pode diagnosticar o local, tipo e prognóstico da placa de ateroma na aorta e prevenir acidentes cerebrovasculares durante esse tipo de cirurgia.

O tempo e o custo do exame da angiotomografia e angio-ressonância são elevados e, quando se analisa o custo benefício do ETE, RM e TC para diagnóstico de aterosclerose de aorta, o ETE é o procedimento de escolha.

Contudo, são necessários estudos prospectivos desenhados para avaliar a eficiência terapêutica dos anti-

coagulantes e drogas redutoras de colesterol (estatinas), nesses pacientes com placas de ateroma na aorta.

A questão sobre o ateroma aórtico ser um fator de risco ou um inocente expectador, ainda não foi respondida. Apesar de os estudos prospectivos e retrospectivos terem mostrado uma associação entre o ateroma de aorta e acidentes vasculares cerebrais, em pacientes de alto risco, estudos com ETE falharam em mostrar associação similar em estudos tipo coorte, em população de baixo risco. Em futuro próximo, estudos epidemiológicos prospectivos bem desenhados, semelhante ao SPARC, serão necessários para melhor definir essa associação causal entre placa de ateroma na aorta e acidentes vasculares cerebrais, bem como o seu tratamento de forma ideal.

Atualmente, baseado em estudos, o tratamento ideal para pacientes com ateroma aórtico, ainda não está bem definido e resultados diversos têm demonstrado benefícios com o uso de anticoagulantes (Warfarina). O uso de estatinas está recomendado devido as suas propriedades de estabilização da placa.

Placas complexas caracterizadas por espessura > 4mm, ulcerada e presença de componentes móveis parecem estar associadas com aumento da incidência de eventos vasculares e devem receber terapia mais agressiva (anticoagulantes e estatinas).

Pelos dados acima, são necessários estudos prospectivos desenhados para avaliar a eficiência terapêutica dos anticoagulantes e drogas redutoras de colesterol (estatinas) nesses pacientes com placas de ateroma na aorta.

Referências

1. Jorge PAR. Endotélio, lípidos e aterosclerose. *Arq Bras Cardiol.* 1997; **68** (2): 129-34.
2. Scharz CJ, Valente AJ, Sprague EA. The pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol.* 1991; **14**: 11-6.
3. Simionescu N, Simionescu M. Endothelial cell biology in health and disease. New York: Plenum Press; 1988.
4. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. *Circulation.* 1992; **85**: 1927-38.
5. Ambrose JA, Winters SL, Arora RL, Eng A, Riccio A, Gorlin R, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 1986; **7**: 472-8.
6. Richardson PD, Davies MJ, Born GVR. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaque. *Lancet.* 1989; **2**: 941-4.
7. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical-pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation.* 1992; **86** (Suppl III): III-1-III-2.
8. Waters D. Plaque stabilization: a mechanism for the beneficial effect of lipid-lowering therapies in angiography studies. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994; **37**: 107-20.
9. Falk E. Why do plaques rupture? *Circulation.* 1992; **86** (Suppl III): III-30-III-42.
10. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbits. *J Clin Invest.* 1990; **85**: 1234-41.
11. Tunick PA, Krinsky GA, Lee VS, Kronzon I. Diagnostic imaging of thoracic aortic atherosclerosis. *ARJ.* 2000; **174**: 1119-25.
12. Sacco RL, Elleberg JH, Mohr JP, Tatemichi YK, Hier DB, Price TR, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINDS stroke data bank. *Ann Neurol.* 1989; **25**: 382-90.
13. Frazin L, Talano JV, Stephanides L, Loeb HS, Kopel L, Gunnar RM. Esophageal echocardiography. *Circulation.* 1976; **54**: 102-8.
14. Marshall WG, Barzilai B, Kouchoukos NT, Saffitz J. Intraoperative ultrasound imaging of the ascending aorta. *Ann Thorac Surg.* 1989; **48**: 339-44.
15. Williams DM, Lee DY, Hamilton BH, Max MV, Marasimham DL, Kazanjian SN, et al. The dissected aorta. III: anatomy and radiologic diagnosis of branch-vessel compromise. *Radiology.* 1997; **203**: 37-44.
16. Tunick PA, Kronzon I. Protruding atherosclerotic plaque in the aortic arch of patients with systemic embolization: a new finding seen by transesophageal echocardiography. *Am Heart J.* 1990; **120**: 658-60.
17. Thenapan T, Raza JA, Movahed A. Aortic atheromas: current concepts and controversies: a review of the literature. *Echocardiography.* 2008; **25** (2): 198-207.
18. Amarencu P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Haw JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med.* 1992; **326**: 221-5.
19. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T (eds). *Feigenbaum's echocardiography.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
20. Montgomery DH, Ververis JJ, McGoris KG, Frohwein S, Martin RP, Taylor WR. Natural history of severe atherosclerotic disease of the thoracic aorta: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1996; **27**: 95-101.
21. Katz ES, Tunick PA, Rusinek H, Ribakove G, Spencer FC, Kronzon I. Protruding aortic atheromas predict stroke in

- elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: a review of our experience with intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1992; **20**: 70-7.
22. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1994; **331**: 1474-9.
 23. Meissner I, Khandhenia BK, Sheps SG, Schwartz GL, Wiebers DO, Whimant JP, et al. Atherosclerosis of the aorta: risk factor, marker, or innocent bystander? A prospective populations – based transesophageal echocardiography study. *J Am Coll Cardiol.* 2004; **44**: 1018-24.
 24. Tunick PA, Rosenzweig BP, Katz ES, Freedberg RS, Perez JL, Kronzon I. High risk for vascular events in patients with protruding aortic atheroma: a prospective study. *J Am Coll Cardiol.* 1994; **23**: 1085-90.
 25. Stone DA, Hawke MW, LaMonte M, Kittner SJ, Acosta J, Correti M, et al. Ulcerated atherosclerotic plaques in the thoracic aorta are associated with cryptogenic stroke: a multiplane transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J.* 1995; **130**: 105-8.
 26. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1996; **334** (19): 1216-21.
 27. Freedberg RS, Tunick PA, Culliford AT, Tatelbaum RJ, Kronzon I. Disappearance of a large intra-aortic mass in a patient with prior systemic embolization. *Am Heart J.* 1993; **125**: 1445-7.
 28. Bansal RC, Pauls GL, Shankel SW. Blue digit syndrome: transesophageal echocardiographic identification of thoracic aortic plaque-related thrombi and successful outcome with warfarin. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993; **6**: 319-23.
 29. Hausmann D, Gulba D, Bargheer K, Niedermeyer J, Comess KA, Daniel RB. Successful thrombolysis of an aortic arch thrombus in a patient after mesenteric embolism. *N Engl J Med.* 1992; **327**: 500-1.
 30. Hass WK, Fields WS, North RB, Kircheff JJ, Chase NE, Bauer RB. Joint study of extracranial arterial occlusion. *JAMA.* 1968; **203**: 961-8.
 31. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GE. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke.* 1995; **26**: 218-24.
 32. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiography correlates of thromboembolism in high-risk patients with non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 1998; **128**: 639-47.
 33. Applebaum RM, Cutler WM, Bhardwaj N, Calvin SB, Galloway AC, Ribakove GH. Utility of transesophageal echocardiography during port-access minimally invasive cardiac surgery. *Am J Cardiol.* 1998; **82**: 183-8.
 34. Stern A, Tunick PA, Culliford AT, Lachmann J, Baumann FG, Kanchuger MS, et al. Protruding aortic arch atheromas: risk of during heart surgery with and without aortic arch endarterectomy. *Am Heart J.* 1999; **138** (4): 746-52.
 35. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, Memmesheimer C, Tepe C, Sturle V, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke.* 1997; **28**: 36-9.
 36. Fujimoto S, Yasaka M, Otsubo R, Oe H, Nagatsuka K, Minematsu K. Aortic arch atherosclerotic lesions and the recurrence of ischemic stroke. *Stroke.* 2004; **35**: 1426-9.
 37. Demopoulos LA, Tunick PA, Bernstein NE, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas of the aortic arch in symptomatic patients with carotid artery disease. *Am Heart J.* 1995; **129**: 40-4.
 38. Reynolds HR, Tunick PA, Kort S, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, et al. Abdominal aortic aneurysms and thoracic aortic atheromas. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001; **14**: 1127-31.
 39. Weisenberg D, Sahar Y, Sahar G, Shapira Y, Iakobishvili Z, Vidne BA, et al. Atherosclerosis of the aorta is common in patients with severe aortic stenosis: an intraoperative transesophageal echocardiographic study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; **130**: 29-32.
 40. Adler Y, Vaturi M, Wisner I, Shapira Y, Hertz I, Weisenberg P, et al. Nonobstructive aortic valve calcium as a window to atherosclerosis of the aorta. *Am J Cardiol.* 2000; **86**: 68-71.
 41. Nam HS, Hon SW, Lee JY, Ahn SH, Ha JW, Rim SJ, et al. Association of aortic plaque with intracranial atherosclerosis in patients with stroke. *Neurology.* 2006; **67**: 1184-8.
 42. Adler Y, Vaturi M, Fink N, Tanne D, Shapira Y, Weisenberg D, et al. Association between mitral annulus calcification and aortic atheroma: a prospective transesophageal echocardiographic study. *Atherosclerosis.* 2000; **152**: 451-6.
 43. Tribouilloy C, Shen WF, Peltier M, Lesbre JP. Noninvasive prediction of coronary artery disease by transesophageal echocardiographic detection of thoracic aortic plaque in valvular heart disease. *Am J Cardiol.* 1994; **74**: 258-60.
 44. Fazio GP, Redberg RF, Winslow T, Schiller NB. Transesophageal echocardiographically detected atherosclerotic aortic plaque is a marker for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1993; **21**: 144-50.
 45. Petty GW, Khandheria BK, Meissner I, Whisnant JP, Rocca WA, Sicks JD, et al. Population-based study of the relationship between atherosclerotic aortic debris and cerebrovascular ischemic events. *Mayo Clin Proc.* 2006; **81**: 609-14.
 46. Meissner I, Whisnant JP, Khandheria BK, Spittelli PC,

- O'Fallon WM, Pascoe RD, et al. Prevalence of potential risk factors for stroke assessed by transesophageal echocardiography and carotid ultrasonography: the SPARC study. *Stroke Prevention: Assessment of Risk in a Community*. Mayo Clin Proc. 1999; 74: 862-9.
47. Tunick PA, Kronzon I. Atherosclerosis of the aorta: a risk factor, risk marker, or an innocent bystander? *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1907.
 48. Buchpiguel CA, Pinto IMF. Tomografia computadorizada e ressonância magnética na detecção da aterosclerose. [Acesso 2008 set. 12]. Disponível em: <http://educacao.cardiol.br/pec/>
 49. Tenenbaum A, Garniek A, Shemesh J, Fisman EZ, Stroh CI, Hzhak Y, et al. Dualhelical CT for detecting aortic atheromas as a source of stroke: comparison with transesophageal echocardiography. *Radiology*. 1998; 208: 153-8.
 50. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years, follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002; 106: 2884-7.
 51. Helft G, Worthley SG, Fuster V, Fayad ZA, Zaman AG, Corti R, et al. Progression and regression of atherosclerotic lesions: monitoring with serial noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002; 105: 993-8.
 52. Lima JA, Desai MY, Steen H, Warren WP, Gautam S, Lai S. Statin-induced cholesterol lowering and plaque regression after 6 months of magnetic resonance imaging-monitored therapy. *Circulation*. 2004; 110: 2336-41.
 53. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999; 138: S419-S420.
 54. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996; 94: 2013-20.
 55. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002; 105: 2708-11.
 56. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermynen D, Tury RC, et al. In vivo ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1818-24.
 57. Zhang Z, Machac J, Helft G, Worthley SG, Tang C, Zaman AG, et al. Non-invasive imaging of atherosclerotic plaque macrophage in a rabbit model with F-18 FDG PET: a histopathological correlation. *BMC Nucl Med*. 2006; 6: 3.
 58. Ferrari E, Vidal R, Chevalier T, Baudovy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1317-22.
 59. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31: 134-8.
 60. Blackshear JL, Zabalgaitia M, Pennock G, Fenster P, Strauss R, Halperin J, et al. Warfarin safety and efficacy in patients with thoracic aortic plaque and atrial fibrillation. SPAF TEE Investigators. Stroke Prevention and Atrial Fibrillation. Transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 453-5, A9.
 61. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, Mirchandani S, Franciscone S, Rosenzweig BP, et al. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 1320-5.
 62. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study – the CARE investigators – *Circulation*. 1999; 99: 216-23.
 63. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997; 95: 1126-31.
 64. Aviran M, Dankner G, Cogan U, Hochgraf E, Brook JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism*. 1992; 41: 229-35.
 65. Notarbartolo A, Davi G, Avena M, Barbagallo CM, Ganci A, Giammaresi C, et al. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 247-51.
 66. Rauch U, Osende JI, Chesebro JH, Fuster V, Vorcheimer DA, Harris K, et al. Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid-lowering therapy by statins. *Atherosclerosis*. 2000; 153: 181-9.
 67. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Chappin WF, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 106-12.
 68. Yonemura A, Momiyama Y, Fayad AZ, Ayori M, Ohmori R, Higashi K, et al. Effect of lipid-lowering therapy with atorvastatin on atherosclerotic aortic plaques detected by noninvasive magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 733-42.