

HISTÓRIA NATURAL DA ATEROSCLEROSE

Luiz Introcaso
Brasília, DF

Aterosclerose não é uma doença nova e muito menos com características de tempos modernos. Sua presença, inclusive sob formas severas, foi constatada em múmias egípcias com mais de 3.500 anos¹.

ASPECTOS HISTÓRICOS

A preocupação com a dor torácica provavelmente já existia séculos antes de Hipócrates (460 – 370 a.C.), porém coube a ele o primeiro relato de *angina pectoris*, cuja descrição clínica como de origem coronariana, tal como a conhecemos hoje, só foi feita por Heberden em 1786².

Em 1904, Felix Marchand, patologista alemão, usou a expressão *aterosclerose* para descrever “lesão das grandes e médias artérias com depósitos na íntima de placas amarelas que contêm colesterol e matéria lipóide”³, e Herrick (1912) fez a primeira correlação da síndrome dolorosa com estudo anatomopatológico².

A doença arterial coronariana (DAC) e o acidente vascular cerebral (AVC), principais seqüelas da aterosclerose, só passaram a ser reconhecidos como problemas significativos de saúde no princípio do século.

Isso se deveu a uma série de fatores, como a erradicação das doenças infecciosas e mudanças nos estilos de vida, o que levou a uma maior expectativa de vida e principalmente ao melhor conhecimento da DAC e AVC por parte do médico.

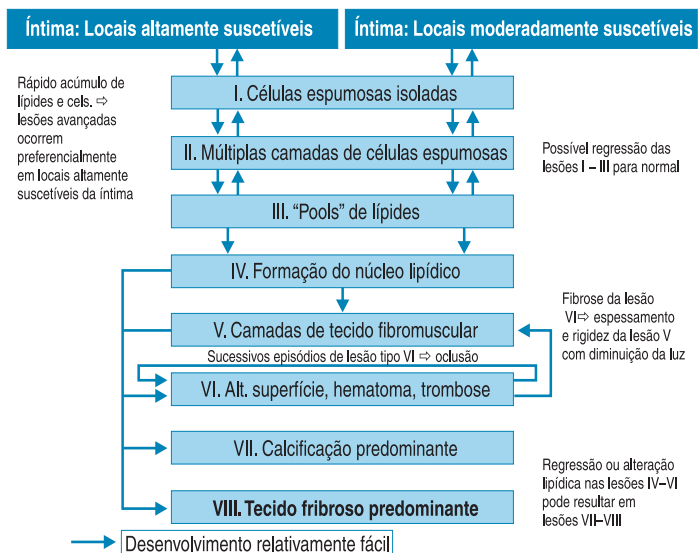
Na realidade, a aterosclerose faz parte de nossa vida desde a fase intra-uterina até a morte, podendo ser causa ou simplesmente mero coadjuvante, sem nenhuma influência no óbito.

HISTÓRIA NATURAL DA PATOGÊNESE DA ATEROSCLEROSE

O Comitê de Lesão Vascular do Conselho de Arteriosclerose da “American Heart Association”, numa série de artigos, fez uma revisão da estrutura e função da íntima arterial com o objetivo de distinguir suas adaptações fisiológicas de alterações ateroscleróticas para em seguida recomendar novos termos para essas lesões ateroscleróticas^{4,5} (quadro 1).

Quadro 1

Evolução das lesões ateroscleróticas humanas classificação histológica⁵



ESPESSAMENTO ADAPTATIVO DA ÍNTIMA (FIGURA 1)

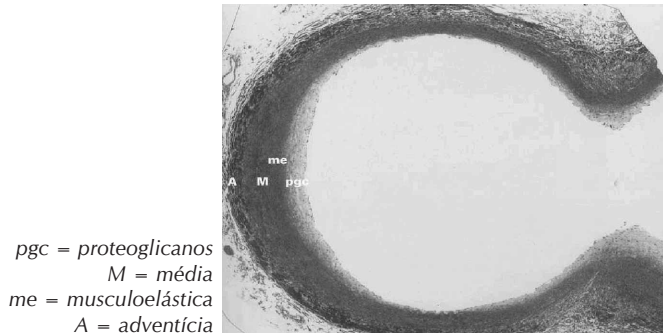
Longos trechos das artérias humanas apresentam irregularidade de espessura na superfície da íntima. Os segmentos relativamente finos ou relativamente espessos representam ajustes fisioló-

Endereço para correspondência

Clínica Cardiológica Dr. Luiz Introcaso
Centro Médico de Brasília - Bl. "E" - Sala 607
70390-904 - Brasília-DF
Telefax: (61) 245-1655
E-mail: introcaso@cardiol.br

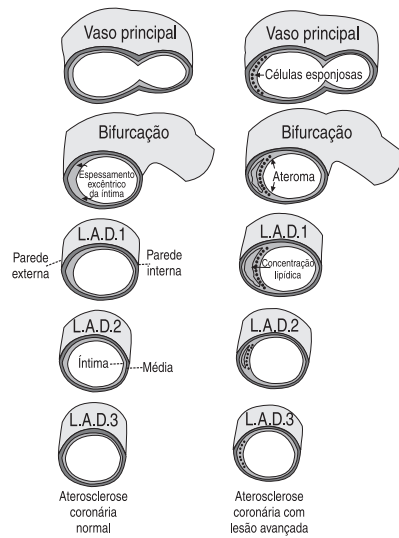


Figura 1
Bifurcação da coronária esquerda em menino assassinado aos seis meses⁶



pgc = proteoglicanos
M = média
me = musculoelástica
A = adventícia

Figura 2
Local aterosclerose-propenso. Espessamento adaptativo da íntima e lesões ateroscleróticas avançadas⁶



gicos do vaso a diferenças regionais do fluxo sanguíneo e à tensão da parede. Os segmentos espessos são encontrados em locais de bifurcação arterial – divisão de fluxo (figura 2), estão presentes desde o nascimento, geralmente são excêntricos, focais e contêm maior concentração de lipoproteínas plasmáticas do que os segmentos relativamente finos.

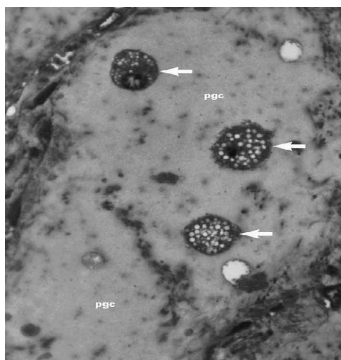
Os segmentos espessos consistem de duas camadas: uma rica em proteoglicanos com abundante matriz, poucas células musculares lisas (CML) e raros macrófagos; e outra musculoelástica com densa camada de CML, fibras elásticas e colágenas. Quando há excesso de lipoproteínas plasmáticas aterogênicas ou outros fatores de risco (FR) para a aterosclerose, há um acúmulo de lípides especificamente em locais com espessamento adaptativo da íntima.

O espessamento adaptativo da íntima pode prever futuros locais da doença aterosclerótica clínica, os chamados locais de aterosclerose-resistente, aterosclerose-propenso ou propenso à progressão⁴.

É importante diferenciar o espessamento adaptativo da íntima que pode propiciar o desenvolvimento da doença aterosclerótica da hiperplasia da íntima conseqüente a vários tipos de injúria arterial.

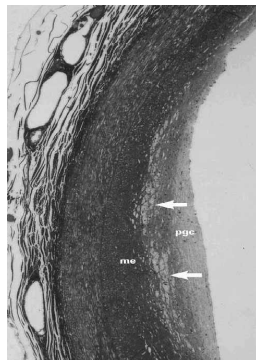
Não provoca nenhum grau de obstrução, portanto não causa sintomas e pode ser comparado a uma artéria normal do ponto de vista anatômico.

Figura 3
Coronária descendente anterior de menino com um mês – morte accidental⁶



⇐ = células espumosas
pgc = proteoglicanos

Figura 4
Coronária descendente anterior de mulher com 25 anos – morte accidental⁶



⇐ = células espumosas
me = músculo elástica
pgc = proteoglicanos

LESÃO TIPO I: INICIAL (FIGURA 3)

É a primeira evidência de iniciação da aterosclerose e caracteriza-se por macrófagos cheios de lípidos (células espumosas) e por um aumento do número de macrófagos (o dobro do normal) sem lípidos, principalmente nas áreas de espessamento da íntima, os chamados locais de propensão à progressão⁷. Também não causam dano ao tecido ou sintomas clínicos.

LESÃO TIPO II: ESTRIA GORDUROSA (FIGURA 4)

Caracteriza-se pelo aumento do processo descrito na lesão Tipo I, macrófagos com pequena quantidade de lípidos situados logo abaixo da superfície endotelial, macrófagos cheios de lípidos (células espumosas) e também CML com lípidos. A estrutura da íntima é preservada e já pode ser vista sem ajuda de microscópio. Também não provoca sintomas.





LESÃO TIPO III: PRÉ-ATEROMA (FIGURA 5)

Quando os macrófagos e as CML perdem a capacidade de fagocitar os lípidos, ocorre um grande acúmulo dos mesmos fora das células, além do já existente dentro das células. Assim, as LDL oxidadas vão exercer plenamente seus efeitos citotóxicos; agora, o processo torna-se patológico.

Esse acúmulo de lípidos extracelular se faz em "pools" separados na camada musculoelástica, desloca a íntima e as CML, altera a estrutura da íntima e pode deformar sua superfície.

As células espumosas ficam dispostas na íntima logo acima dos lípidos extracelulares.

Morfologicamente a lesão Tipo III está localizada entre o Tipo II (considerada mínima e reversível) e o primeiro tipo, considerado avançado (ateroma). É também chamada de lesão intermediária ou transicional e não provoca sintomas.

LESÃO TIPO IV: ATEROMA (FIGURA 6)

Os "pools" separados de lípidos fundem-se em um único e expansivo núcleo, que contém em seu interior, além de lípidos, células necrosadas, restos celulares, tecido fibroso, colágeno e cristais de colesterol. Na periferia do núcleo encontram-se células espumosas em decomposição, densas zonas de colágeno e depósito de cálcio.

O núcleo lipídico, apesar de provocar importante alteração e deformidade da íntima, pode ou não provocar sintomas e ser ou não visível à cinecoronariografia.

LESÃO TIPO V: FIBROATEROMA (FIGURA 7)

Enquanto as lesões dos Tipos I a IV caracterizam-se primariamente pelo acúmulo de lípidos intra e extracelular, a lesão Tipo V é caracterizada por um aumento substancial e anormal de colágeno e CML no ateroma.

Com isso, há espessamento e deformação da íntima situada entre o núcleo lipídico e a luz arterial, enquanto a localizada junto à média torna-se menos espessa, provavelmente pelas diferenças regionais da lesão e tipos de CML. Surgem novos vasos ao longo do núcleo lipídico⁸, estabelecendo a neovascularização.

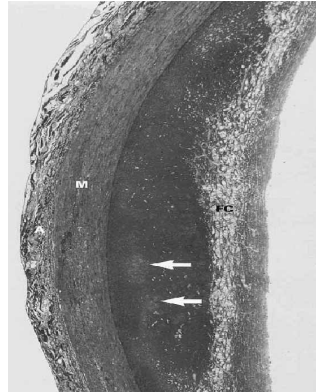
O fibroateroma poderá diminuir a luz do vaso e se desestabilizar, provocando sintomas.

LESÃO TIPO VI: COMPLICADA (FIGURA 8)

Devido ao grande estoque de lípidos extracelulares, capa fibrosa com pouco tecido conjuntivo e CML e gran-

Figura 5

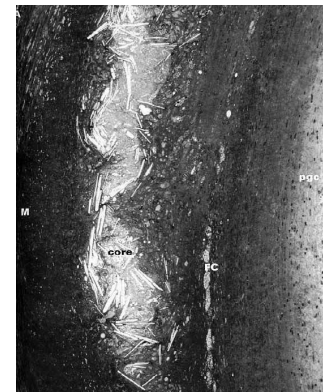
Coronária descendente anterior de menino com um mês – morte accidental⁶



⇔ = Pools separados de lípidos
FC = células espumosas
M = média

Figura 6

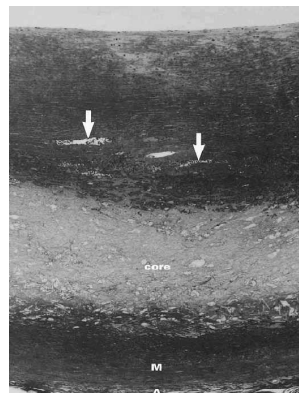
Bifurcação da coronária esquerda de homem suicida aos 19 anos⁶



FC = células espumosas
core = núcleo
pgc = proteoglicanos
M = média

Figura 7

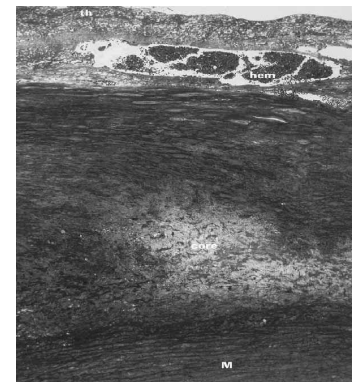
Coronária descendente anterior de homem com 30 anos – morte accidental⁶



⇓ = Neovascularização
M = média
core = núcleo
A = adventícia

Figura 8

Aorta abdominal distal de homem com 30 anos – morte por hemorragia cerebral⁶



th = trombo
core = núcleo
hem = hematoma



Quadro 2

Evolução das lesões ateroscleróticas e manifestações clínicas⁶

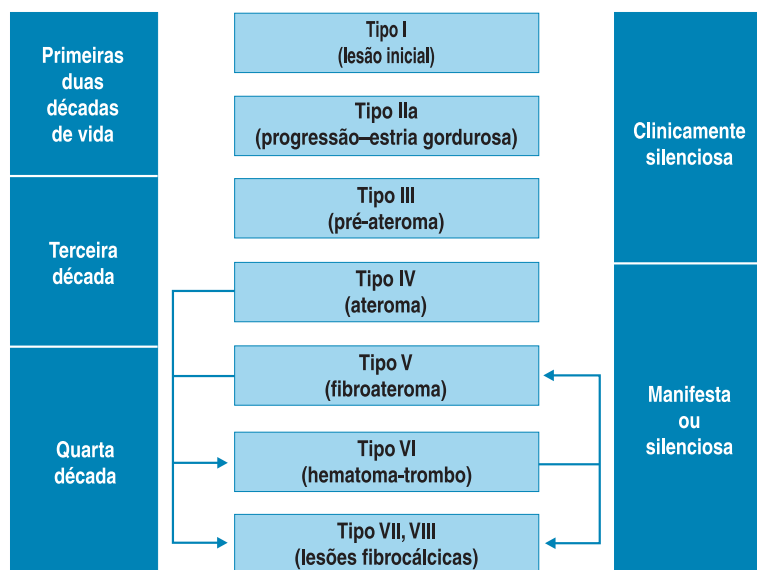
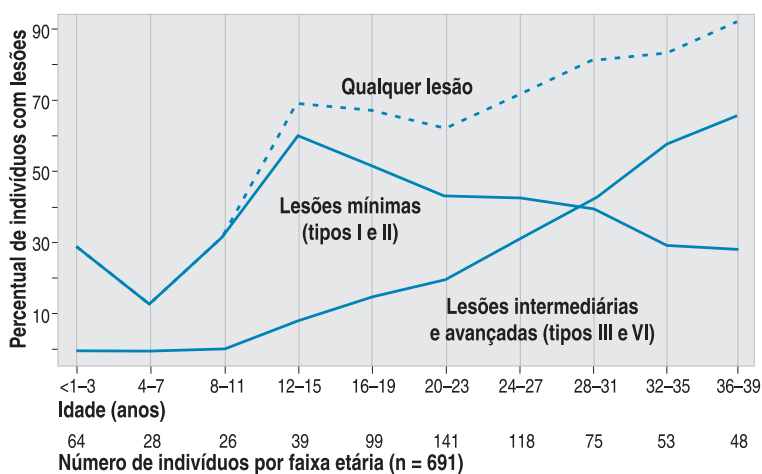


Figura 9

Freqüência das lesões ateroscleróticas



de número de macrófagos repletos de lípidos, a placa pode se tornar vulnerável às forças de distensão mecânica ou de cisalhamento e se instabilizar. Além disso, o acúmulo de macrófagos, por possível apoptose, pode liberar metaloproteínases capazes de degradar os tecidos conjuntivos da cobertura fibrosa, romper a placa, expor o fator tecidual aos elementos sanguíneos e desencadear a coagulação. Pode também ocorrer hemorragia intraplaca por ruptura dos vasos neoformados⁸. Com isso, pode ocorrer fissura, erosão, hemorragia e trombose, com sérias repercussões clínicas.

LESÃO TIPOVII: CALCIFICADA

Caracteriza-se pela substituição das células deterioradas, dos lípidos extracelulares e do núcleo lipídico por quantidades variáveis de cálcio. A deformidade vascular pode permanecer.

LESÃO TIPOVIII: FIBROSADA

É mais comum em artéria de médio calibre das extremidades inferiores e caracteriza-se por cicatrizes colágenas e ausência ou mínima presença de lípidos.

Essas lesões fibrocálcicas são peculiares a lesões ateroscleróticas avançadas, particularmente nos idosos, e são capazes de provocar sintomas (quadro 2).

REGRESSÃO DA LESÃO (PLACA)

Em qualquer estágio de lesão histológica, a placa poderá permanecer como está, progredir ou regredir; podem inclusive coexistir esses três tipos de evolução em um mesmo indivíduo.

A regressão é um processo desigual e, quando ocorre, a artéria não retorna ao estado pré-aterosclerótico. O acúmulo de lípidos e CML vai desaparecer, o vaso recupera sua funcionalidade – capacidade de dilatação e remodelação – mas permanece uma cicatriz fibrótica e de menor volume⁹.

Isso poderá ocorrer de maneira natural ou principalmente com o controle dos FR ateroscleróticos e trombogênicos.

Stary¹⁰ avaliou a freqüência das lesões ateroscleróticas mínimas e avançadas em artérias coronárias em 691 autópsias, a maioria com morte violenta, de indivíduos com idades abaixo de 1 até 39 anos, e os dividiu em grupos de 4/4 anos. Vinte e oito por cento das crianças entre o nascimento e três anos apresentavam lesão tipo I. Por volta da puberdade, lesões mínimas dos tipos I e II foram encontradas em 61% dessa população.

Evidências de progressão de lesões mínimas para intermediária e avançada (tipo III a VI) foram encontradas em 46% no grupo 28–31 anos, 59% no grupo 32–35 anos e 67% naqueles com idade de 36–39 anos. Nesta série não foram encontradas lesões do tipo VII e VIII nas coronárias, provavelmente devido à pouca idade (figura 9).

O pioneiro dos estudos de autópsias em jovens foi o realizado por Enos¹¹ em soldados norte-americanos que morreram na guerra da Coreia. Dos 300 homens então autopsiados, com ida-

de média de 22,1 anos, 77,3% tinham evidência de DAC, inclusive vários deles com obstrução total de coronárias.

Outros estudos de autópsias em jovens encontraram relação dos achados de lesões ateroscleróticas coronarianas com tabagismo e níveis lipídicos^{12,13}.

HISTÓRIA NATURAL DA ANGINA DO PEITO

Os estudos pioneiros preocupavam-se basicamente com a sobrevivência dos pacientes portadores de *angina pectoris* e não com a evolução clínica de seus sintomas.

Em 1918, Herrick¹⁴ reportou 25% de mortalidade em três anos em 200 portadores de angina (tabela 1).

White¹⁵ acompanhou 200 anginosos no período de 1920–1926 e observou mortalidade de 33% em 3,4 anos.

Block¹⁶ acrescentou 3.442 pacientes com angina aos de Parker¹⁷ e observou no período de 1927–1944 mortalidade de 41,6% em cinco anos, sendo 15% no primeiro ano, seguindo-se uma taxa anual de 9%.

Nessa época, a mortalidade esperada para a população geral era de 13% em cinco anos.

Richards e White¹⁸ acompanharam 456 anginosos durante 25 anos, randomizados entre 1920–1931. A sobrevida média foi de 9,7 anos. As mulheres tiveram melhor prognóstico do que os homens, e a mortalidade de origem cardíaca foi de 76%.

Entre homens que serviam o exército americano houve, no período de 1943–1944, 2.234 casos de DAC que foram acompanhados até 1958. Os pacientes com infarto do miocárdio prévio tiveram pior prognóstico do que os pacientes com diagnóstico de angina, ou seja, mortalidade de 30,4% x 10,5% durante os primeiros cinco anos, respectivamente, tendo sido 16,7% x 2,3% no primeiro ano, seguindo-se uma taxa anual de 5% x 3,0%¹⁹.

O que definia o prognóstico nessa época era basicamente infarto do miocárdio prévio, duração dos sintomas, alterações eletrocardiográficas, sexo, idade, aumento de área cardíaca ao RX, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial e seu grau de severidade^{16,18,19}.

O declínio da mortalidade ao longo desses estudos, especificamente na casuística de Block, foi relacionado “aos novos tratamentos para diversas doenças e à tendência de maior sobrevida para a população geral”¹⁶.

Não havia referências a lípidos ou tabagismo e

Tabela 1

História natural da angina do peito

Autor	Período	N	Mortalidade		
			Anos (%)	1º ano (%)	Anual (%)
Herrick ¹⁴ (1918)	1910	200	3,0 (25)	-	-
White ¹⁵ (1926)	1920–26	200	3,4 (33)	-	-
Parker ¹⁷ (1946)	1927–36	3.440	5,0 (46,3)	18	10
Block ¹⁶ (1952)	1927–44	6.882	5,0 (41,6)	15	9,0
Richards ¹⁸ (1956)	1920–31	456	5,0 (34,6)		
US Army ¹⁹ (1960)	1943–44	2.234	5,0 (30,4)	16,7	5,0 (pós-IAM)
			5,0 (10,5)	2,3	3,0 (angina)

muito pouco a diabete, inclusive Block encontrou o melhor prognóstico no caso de *angina pectoris* associada com obesidade isoladamente¹⁶.

Até a década de 50, os autores referiam a história natural da *angina pectoris* baseados apenas nas taxas de sobrevida e mortalidade por DAC. A partir de então, com os estudos de Framingham, é que se conheceu realmente como surgem, evoluem, complicam e terminam as manifestações clínicas da aterosclerose coronariana.

Kannel²⁰, após 14 anos de acompanhamento de uma população inicialmente assintomática (randomizada entre 1949–1952), registrou 303 casos de angina.

O sintoma anginoso foi a primeira manifestação clínica de DAC em 36,8% dos homens e em 65,1% das mulheres, sem diferença de distribuição entre as faixas etárias; o infarto agudo do miocárdio (IAM), como primeira manifestação, ocorreu em 31% dos casos.

Nas mulheres, a angina ocorreu como se houvesse um atraso de dez anos em relação aos homens, com tendência a se igualar após os 65 anos; o infarto e a morte súbita ocorreram 20 anos após.

Um em cada quatro IAM foi silencioso ou não-reconhecido. Em oito anos, 40% dos homens e mulheres idosos e 15% de mulheres abaixo dos 60 anos foram a óbito.

Ao final de 14 anos, houve 35,3% de óbitos de causa cardíaca, sendo que as mulheres, também, tiveram melhor prognóstico.

A conclusão desse estudo é que um em cada quatro homens e uma em cada oito mulheres terão IAM em cinco anos.

Trinta por cento dos indivíduos maiores de 55 anos deverão morrer dentro de oito anos, e 44% das mortes por DAC serão súbitas.

Os resultados desse estudo são comparáveis aos de Block¹⁶ e de Richards¹⁸.

Na realidade, a redução da mortalidade por doença cardiovascular (DCV) nos EUA passou a ser significativa a partir da década de 60.

Um outro estudo do grupo de Framingham²⁰ analisou a incidência da doença e mortalidade cardiovascular em três grupos de homens com idade entre 50–59 anos, randomizados em 1950, 1960 e 1970 e acompanhados durante dez anos, todos sem DCV no início.

A redução da incidência de DCV entre os grupos 1950–1970 foi de 19% ($p < 0,20$ – não-significativo), embora a prevalência da doença tenha aumentado no grupo 1970.

A redução da incidência de mortalidade cardiovascular entre os mesmos grupos foi de 60% ($p < 0,01$), com notável redução a partir de 1960. Aliás, o ponto de corte para a redução da mortalidade cardiovascular nos EUA é o ano de 1968²².

A redução se deu principalmente por uma diminuição dos níveis de colesterol (227 x 220 mg/dl), melhor controle da hipertensão arterial (0 x 22%), redução do tabagismo (56% x 34%) e melhora das intervenções médicas²⁰.

Goldman²³ estima que, no período 1968–1970, 63% da redução da mortalidade por DAC estejam relacionados à redução dos FR e 40% a intervenções médicas.

No período 1980–1990, a mortalidade por DAC nos EUA foi 34% menor do que a esperada. Isso se deveu à prevenção primária e secundária (50%), das quais mais de 70% ocorreram nos portadores de DAC²⁴.

As taxas de mortalidade por DAC e AVC declinaram 50% e 60% respectivamente no período de 1970–1994²⁵, em consequência do controle de vários FR para a aterosclerose, principalmente da hipertensão arterial.

O conceito de que a aterosclerose não tem cura, apenas as suas complicações, vem perdendo consistência ao longo do tempo, pois as evidências atuais são que, além de ser uma doença passível de prevenção, é também possível mudar seu curso natural. ■

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruffter MA. On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580 BC – 525 AD). *J Path Bact* 1911; 15: 453-62.
2. Macruz R. *Dor cardíaca*. São Paulo, Sarvier, 1976; 1.
3. "Dorland" *Diccionario de Ciencias Médicas*. Buenos Aires, El Ateneo 1966, 157: 847.
4. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis – prone regions: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Special Report. Circulation* 1992; 85: 391-405.
5. Sary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions - an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1177-8.
6. Sary HC. *Atlas of atherosclerosis progression and regression*. New York/London, Parthenon Publishing 1999.
7. Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesion of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Special Report. Circulation* 1994; 89: 2462-78.
8. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Special Report. Circulation* 1995; 92: 1355-74.
9. Braunwald E. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine* (3rd ed.). Philadelphia, WB Saunders, 1998; 1135-52.
10. Sary HC. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesion of coronary arteries in the first forty years of life. *Eur Heart J* 1990; 11(suppl E): 3-19.
11. Enos WF, Arlington VA, Beyer JC, US Army, Holmes RH. Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *JAMA* 1955; 158: 912-14.
12. PDAY Research Group. Relationship of atherosclerosis in young man serum lipoprotein cholesterol concentration and smoking. A preliminary report from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY research group). *JAMA* 1990; 264: 3018-24.
13. Freedman DS, Wattigney WA, Srinivasan SR et al. The relation of atherosclerotic lesion to antemortem and postmortem lipid levels: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1993; 104: 37-46.
14. Herrick JB, Nuzum FR. Angina pectoris: Clinical experience with case. *JAMA* 1918; 70: 67-70.
15. White PD. The prognosis of angina pectoris and coronary thrombosis. *JAMA* 1926; 87: 1525-30.
16. Block Jr WJ, Crumpacker EL, Dry TJ, Gage RP. Prognosis of angina pectoris. *JAMA* 1952; 150: 259-64.
17. Parker RL, Dry TJ, Willis FA, Gage RP. Life expectancy in angina pectoris. *JAMA* 1946; 131-4.
18. Zukel WJ, Cohen BM, Mattingly TV, Hrubec Z. Survival following first diagnosis of coronary heart disease. *Am Heart J* 1969; 78: 159-70.
19. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-63.
20. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. *The Framingham Heart Study. N Engl J Med* 1990; 322: 1635.
21. Wing S, Hayes C, Heiss G et al. Geographic variation in the onset of decline of ischemic heart disease mortality in the United States. *Am J Public Health* 1986; 76: 1404-8.
22. Goldman L, Cook EF. The decline in ischemic heart disease mortality rates: an analyses of the comparative effects of medical interventions and changes in lifestyle. *Ann Intern Med* 1984; 101: 825-36.
23. Hunink MGM, Goldman L, Tosteson ANA et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980–1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277: 535-42.
24. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evolution and treatment of high blood pressure. *NIH Publication* nº 98-4080, Nov 1997.