

SIMPÓSIO DO DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA

Goiânia, GO – Setembro/Octubro–2001

Em sintonia com sua agenda relacionada ao estudo da doença aterosclerótica em nosso meio, o Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia promoveu um simpósio de atualização e reciclagem sobre o tema dentro da programação científica do 56º Congresso da Sociedade Brasileira de Cardiologia, realizado em Goiânia, GO, no período de 30 de setembro a 3 de outubro de 2001.

Procurando prestar informações diversificadas e ao mesmo tempo oferecer a abordagem de tópicos que se complementam para facilitar a compreensão do evento coronariano agudo, foi estruturado um programa abrangente e bem direcionado.

São incluídos na presente edição resumos das palestras dos convidados, Drs. Protásio Lemos da Luz e Michel Batlouni.

DOENÇA ATEROSCLERÓTICA E SEUS FATORES DE RISCO

Coordenador: Dr. André Arpad Falludi (SP)

Secretária: Dra. Andréia Assis Loures-Vale (MG)

História natural da aterosclerose – *Dra. Andréia Assis Loures-Vale (MG)*

Principais fatores de risco para a doença coronária – *Dr. Raul Dias dos Santos (SP)*

Novos marcadores do risco coronário – *Dr. Emilio H. Moriguchi (RS)*

Fisiopatologia do acidente coronário – *Dr. Protásio Lemos da Luz (SP)*

ATEROGÊNESE E EVENTOS CORONÁRIOS

Coordenador: Dr. Luiz Antônio R. Introcaso (DF)

Secretário: Dr. Francisco A. H. Fonseca (SP)

A teoria lipídica e inflamação – *Dra. Maria de Lourdes Higuchi (SP)*

Papel do endotélio – *Dr. Protásio Lemos da Luz (SP)*

A participação do trombo – *Dr. Michel Batlouni (SP)*

Papel da homocisteína – *Dr. Wilson Salgado Filho (SP)*

DISLIPIDEMIAS

Coordenador: Dr. Carlos Scherr (RJ)

Secretário: Dr. Wilson Salgado Filho (SP)

Diagnóstico laboratorial: os novos valores de referência – *Dr. Raul Dias dos Santos (SP)*

Principais dislipidemias com forte componente genético – *Dr. André Arpad Faludi (SP)*

Tratamento da hipercolesterolemia grave – *Dra. Neusa A. Forti (SP)*

Tratamento das hiperquilomicronemias – *Dr. Marcelo C. Bertolami (SP)*

SITUAÇÕES ESPECIAIS

Coordenador: Dr. Antonio Carlos P. Chagas (SP)

Secretário: Dr. Emilio H. Moriguchi (RS)

Dislipidemia no paciente diabético – *Dr. Francisco A. H. Fonseca (SP)*

Dislipidemia na DAC aguda – *Dr. Raul Dias dos Santos (SP)*

DAC após 75 anos – *Dr. Emilio H. Moriguchi (RS)*

Dislipidemias nos transplantados e na insuficiência renal – *Dr. Jayme Diamant (SP)*



ACIDENTE CORONARIANO AGUDO

Dr. Protásio Lemos da Luz

*Diretor da Unidade Clínica de Aterosclerose – InCor – HCFMUSP
Professor Associado da FMUSP*

Um dos aspectos que mais chamam a atenção na evolução da Doença Arterial Coronária (DAC) é a falta de um padrão clínico característico, pois trata-se de uma enfermidade que dura pelo resto da vida do paciente e que, em boa parte dos casos, permanece por um longo e variável período de tempo sem qualquer manifestação sintomática.

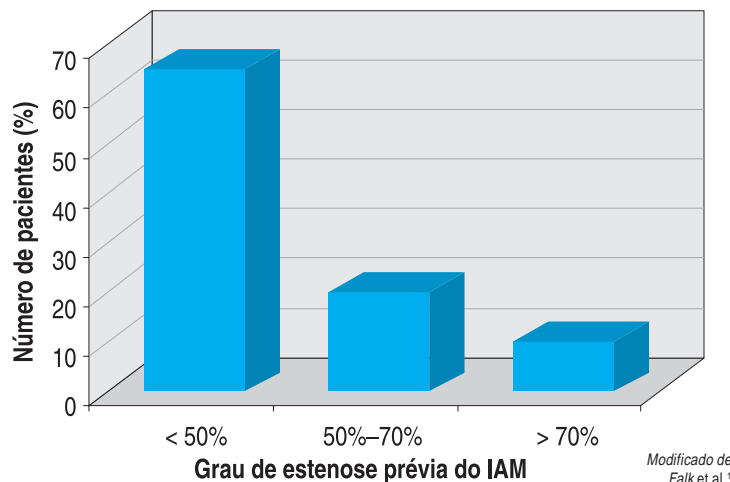
Essa fase assintomática pode estender-se até a faixa dos 60 ou 70 anos, quando o indivíduo chega para a consulta com queixa de angina pela primeira vez. Entretanto, as investigações cinecoronariográficas, por exemplo, revelam a presença de lesões obstrutivas, inclusive em artérias de maior porte. Tais achados indicam que, na verdade, a DAC se instalou e passou a evoluir progressivamente há muitos anos, embora o quadro de angina possa ser de início recente.

Observa-se muitas vezes que determinados pacientes apresentam quadros coronarianos agudos extensos e graves, mas com lesões relativamente pequenas.

Analisando esses e outros fatores relacionados ao tema, sou da opinião que a DAC não tem uma história natural contínua, como classicamente ocorre com outras doenças.

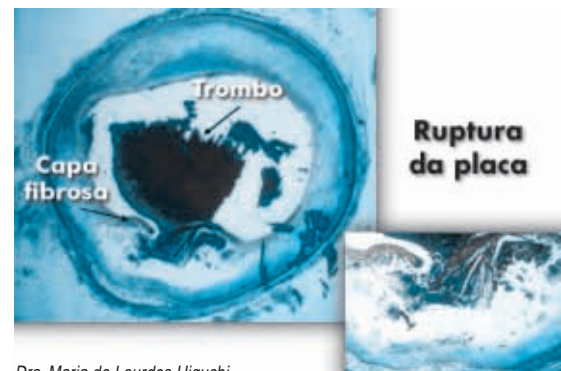
Quadro 2

Ruptura da placa & grau de estenose



Quadro 1

Placa ateromatosa típica



*Dra. Maria de Lourdes Higuchi
Laboratório de Patologia, InCor*

Penso que determinados pacientes evoluem de forma lenta até que a lesão se torna hemodinamicamente significativa, e então passam a queixar-se de angina ou evoluem para infarto agudo do miocárdio (IAM).

Outros, no entanto, apesar de terem lesão relativamente pequena, desenvolvem repentinamente um quadro coronariano agudo.

Ainda não se sabe como identificar o indivíduo que vai evoluir com uma ou outra forma, de modo que se possa orientar com mais exatidão as medidas de prevenção e/ou tratamento. Compreende-se, portanto, que o acidente coronariano agudo constitui um problema complexo.

EVOLUÇÃO DA PLACA: ASPECTOS DE MAIOR RELEVÂNCIA

O quadro 1 mostra uma placa ateromatosa típica, em que se observa com nitidez a cápsula, a neoíntima – camada que não existia originalmente, mas que se formou ao longo do tempo sob a influência de múltiplos fatores – e finalmente um grande trombo que, apesar de volumoso, não obstrui totalmente a luz arterial.

Essa placa poderá se romper a qualquer momento, levando ao episódio isquêmico agudo.



O quadro 2 mostra somatória de cinco estudos referidos por Falk *et al.*¹ associando o número de pacientes e o grau de estenose coronariana antes do infarto agudo do miocárdio (IAM) em relação à ruptura da placa.

Aqui se destaca um detalhe preocupante, pois cerca de 60% dos pacientes pesquisados evoluíram para IAM a partir de lesões com grau de estenose inferior a 50%. Ou seja, tais lesões levaram ao evento isquêmico agudo apesar de não apresentarem alteração hemodinâmica suficiente para provocar angina, o que certamente dificulta ou mesmo inviabiliza sua detecção antes da ruptura da placa.

Por outro lado, muitos dos pacientes com comprometimento coronariano evoluem por muitos anos sem apresentar disfunção ventricular esquerda e mostram-se até capazes de praticar atividades físicas. Outros, porém, evoluem com certa rapidez para alteração significativa da função ventricular esquerda, seguida da instalação de insuficiência cardíaca.

Em relação aos indivíduos que desenvolvem síndrome coronariana aguda, já foram identificados vários fatores que podem contribuir para o agravamento da lesão e a ruptura da placa.

Uma das determinantes dessa evolução é o tipo de placa presente no caso.

O Dr. M. J. Davies, da Inglaterra, foi um dos pesquisadores que comprovou a presença de placas duras, com componente fibroso importante, mas de conteúdo relativamente pobre em lipídeos. As placas com esse tipo de capa fibrosa mais forte são naturalmente menos expostas ao risco de instabilização e ruptura².

Em contrapartida, outros pacientes podem apresentar placas fibrosas finas com conteúdo rico em lipídeos. Esse tipo de placa é, por sua vez, mais vulnerável aos fatores hemodinâmicos e pode se instabilizar e romper com mais facilidade.

Entre os extremos, há capas mais ou menos finas e, portanto, mais ou menos vulneráveis à instabilização.

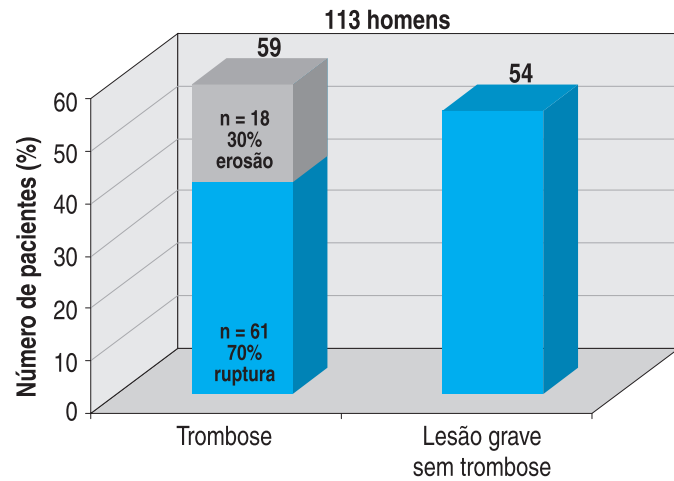
Comprovou-se também que o comportamento das placas se relaciona a determinadas condições de natureza química. A inclusão de células inflamatórias, por exemplo, pode causar alterações da formação de componentes da matriz (colágeno, proteoglicanos etc.) e destruição de sua capa fibrosa. Com isso, a placa se torna fragilizada e mais exposta aos efeitos dos fatores hemodinâmicos.

Esse fenômeno inflamatório associado à ruptura de placas ateromatosas foi muito bem demonstrado pelo grupo do Dr. Peter Libby, de Boston, EUA.

A Dra. Lourdes Ioriguchi demonstrou, em nosso meio, que, além dos elementos citados, é preciso considerar a possível presença de dilatações aneurismáticas nas placas instáveis.

Quadro 3

Lesões coronárias e morte súbita



Burke et al. *NEJM*, 1997; 335: 1276

LESÃO CORONARIANA E MORTE SÚBITA

É também relevante citar o trabalho de Burke *et al.*³, em que foram analisadas as lesões de 113 indivíduos do sexo masculino que evoluíram com morte súbita.

Como mostra o quadro 3, do grupo que apresentou trombose 70% dos indivíduos evoluíram efetivamente com ruptura da placa. Os 30% restantes, no entanto, sofreram apenas erosão, o que indica comprometimento da camada endotelial, sem a ocorrência de ruptura da placa propriamente dita.

De outro lado, foi registrado um número percentualmente próximo de pacientes que, apesar de terem lesões coronarianas graves, evoluíram para morte súbita sem a ocorrência de trombose. Ou seja, as lesões provocaram alterações hemodinâmicas suficientes para obstruir totalmente o vaso e levar o paciente à morte.

INFLAMAÇÃO E TROMBOGÊNESE NA ANGINA INSTÁVEL

De acordo com o estudo de Moreno *et al.*⁴, nos pacientes com angina instável se associam alterações celulares e teciduais marcadas sobretudo pela maior presença de células inflamatórias, como os macrófagos, e de componentes que tendem a favorecer a trombogênese (fator tecidual etc.).

Quadro 4

Componentes das placas de ateroma nas síndromes isquêmicas

Componentes da placa %	Angina estável	Angina instável	p
Tecido esclerótico	64 ± 5	34 ± 4	0,0001
Tecido fibrocelular	28 ± 6	31 ± 7	ns
Tecido hipercelular	3 ± 3	23 ± 3	0,0001
Geléia ateromatosa	4 ± 2	7 ± 3	0,05
Trombo	1 ± 1	5 ± 1	ns
Fator tecidual	18 ± 4	42 ± 3	0,0001
Macrófagos	5 ± 2	16 ± 2	0,002
Células musculares lisas	29 ± 6	30 ± 3	ns

Moreno et al. *Circulation*

Outros pesquisadores têm reunido evidências de que o processo de trombólise se mostra nitidamente prejudicado nas síndromes coronarianas agudas.

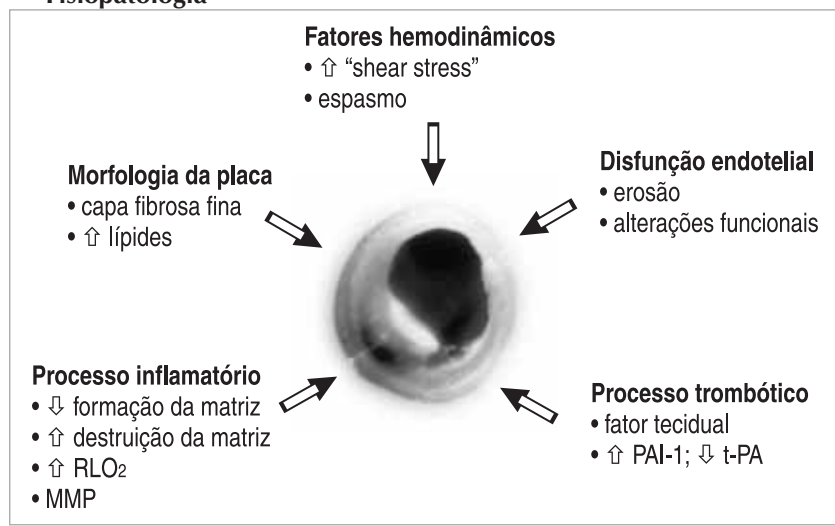
Para a compreensão mais abrangente do processo de intabilização da placa, é preciso, portanto, considerar a participação de:

- fatores hemodinâmicos,
- disfunção endotelial,
- processo trombótico,
- processo inflamatório,
- morfologia da placa.

O quadro 5 oferece uma distribuição didática dos principais elementos que de algum modo contribuem para a instabilização e a conseqüente ruptura da placa.

Quadro 5

Instabilização da placa – Fisiopatologia



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falk et al. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995; 92: 657–71.
2. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*, 1990; 82 (supl. 3): 38–46.
3. Burke AP et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Eng J Med*, 1997; 335: 1276.
4. Moreno PR et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes, implications for plaque rupture. *Circulation*, 1994; 90: 775–78.

PAPEL DO TROMBO NO DESENVOLVIMENTO DAS SÍNDROMES ISQUÊMICAS AGUDAS

Dr. Michel Batlouni

Diretor Clínico do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Livre-Docente de
Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás e Professor de
Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

As síndromes isquêmicas agudas estão atualmente relacionadas a quatro aspectos fundamentais:

- fissura/ruptura da placa/alterações endoteliais,
- ativação plaquetária/trombose,
- vasoconstrição/espasmo,
- processos inflamatórios e, eventualmente, infecciosos.

Desde os estudos anatomopatológicos do pesquisador inglês M. J. Davies, constatou-se que a causa mais comum de isquemia/necrose nas síndromes isquêmicas agudas é a obstrução, parcial ou total, das artérias coronárias por um trombo rico em plaquetas, superposto a uma placa aterosclerótica que sofreu simples erosão endotelial ou ruptura¹.

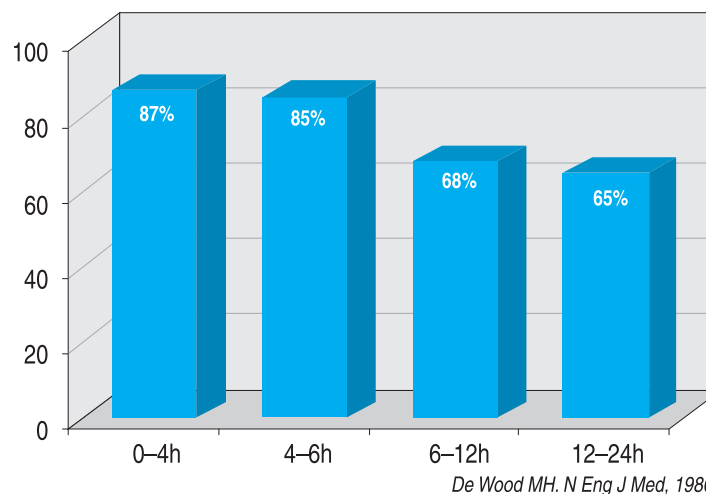
Essa hipótese do desenvolvimento de trombo sobre uma placa ulcerada ou rota tem sido confirmada por pesquisas anatomopatológicas, a exemplo dos trabalhos de M. J. Davies e de Valentin Fuster, como também por estudos angiográficos, angioscópicos e, mais recentemente, por métodos de ultra-sonografia, que podem indicar inclusive se a placa, mesmo sendo pequena, embute tendência a instabilização.

Entretanto, a grande contribuição para esclarecer a presença do trombo nas síndromes coronarianas agudas foi proporcionada por M. A. DeWood em trabalho sobre a incidência de oclusão coronária nas primeiras horas de IAM transmural².

Ele demonstrou que nas primeiras quatro horas do IAM o trombo estava presente em 87% dos ca-

Quadro 1

Prevalência de oclusão coronária nas primeiras horas de IAM transmural



sos, de quatro a seis horas em 85%, e de seis a vinte e quatro horas, em cerca de 60% dos casos, como revela o quadro 1.

Tais ocorrências podem ter uma relação pelo menos indireta com o papel dos trombolíticos no tratamento das síndromes isquêmicas agudas.

Quando uma placa se rompe, ela provoca uma série de conseqüências fisiopatológicas e patogênicas importantes para o determinismo, localização e magnitude do trombo.

Há, dentro desse processo, a participação de diferentes fatores locais e sistêmicos, como assinalados no quadro 2.

O endotélio exerce, como se sabe, importante participação no desenvolvimento do processo trom-

Quadro 2

Complicações trombóticas da ruptura da placa

FATORES LOCAIS

- Lesão endotelial
- Grau de ruptura
- Grau de estenose (alteração da geometria local)
- Substrato trombogênico subendotelial
- Fator tissular
- Vasoconstrição

FATORES SISTÊMICOS

- Ativação plaquetária
- Ativação da coagulação (FVII, Trombina)
- Fibrinogênio ⇔ fibrina
- ↓ Fibrinólise: PAI-1, Lp(a)
- Catecolaminas (grau de ativação do sistema nervoso simpático)
- SRAA (genótipo DD)
- ↑ LDL (oxidada)
- ↑ TG
- ↓ HDL-C (favorece a maior formação de LDL oxidada)
- Diabete, homocisteinemia

bótico, uma vez que as células dessa camada têm a capacidade de secretar diferentes substâncias com ações fundamentais para a formação do trombo – quadro 3.

Compreende-se então que uma vez agredido ou lesado, o endotélio deixa de oferecer proteção contra o desenvolvimento de fenômenos trombembólicos, e passa a favorecer a formação de trombos por meio de fatores pró-agregantes, pró-coagulantes e antifibrinolíticos.

CONSOLIDAÇÃO DO TROMBO PLAQUETÁRIO

Dentro de uma esquematização simplista de componentes trombogênicos subendoteliais, devem ser considerados em primeiro lugar quatro elementos principais que contribuem para a consolidação do trombo plaquetário:

- core lipídico, onde são incluídos o colesterol e seus ésteres;
- colágeno, além de outros componentes da matriz;
- células musculares lisas (CML);
- macrófagos.

Quadro 3

Fatores de natureza endotelial no desenvolvimento da trombose

FATORES ANTIAGREGANTES

- EDRF/NO – ADPases
- Prostaciclina

FATORES ANTICOAGULANTES

- Heparina-símiles
- AT III – Anti Xa
- Proteína C-trombomodulina

FATORES FIBRINOLÍTICOS

- tPA-u-PA

- ↓ Trombina, Xa
Fibrinólise

FATORES PRÓ-AGREGANTES

- Endotelina
- PGG₂/PGH₂ – TXA₂
- FATOR vW

FATORES PRÓ-COAGULANTES

- Fator tissular
- Complexo protrombinase
Va – Xa – FL – Ca⁺⁺

FATORES ANTIFIBRINOLÍTICOS

- ↑ PAI-1, ↓ Plasmina

- ↑ Trombina
Inibição da fibrinólise

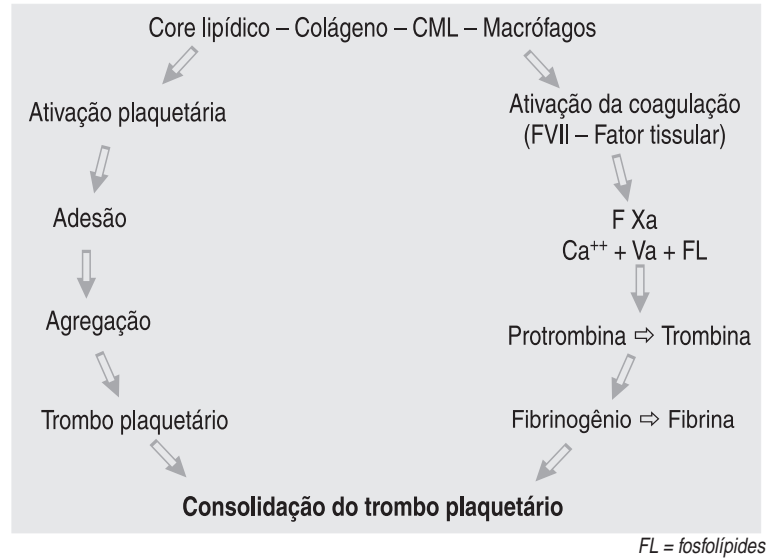
A partir desses componentes básicos, são desencadeadas diversas reações que de algum modo se associam para a consolidação do trombo, como indica o quadro 4.

É preciso lembrar ainda que o tamanho e a composição do trombo dependem também de outros elementos:

- forças hemodinâmicas (efeitos mecânicos);
- trombogenicidade do substrato exposto (efeitos moleculares locais);
- componentes celulares sangüíneos (efeitos celulares locais: plaquetas, fatores de coagulação etc.);
- mecanismos fisiológicos de controle do sistema (fibrinólise).

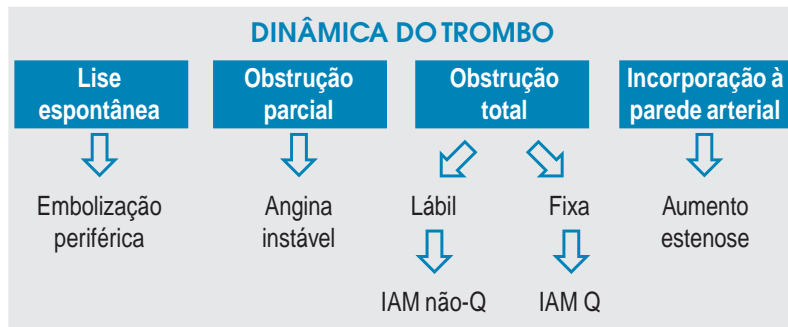
Quadro 4

**Consolidação do trombo –
Componentes trombogênicos subendoteliais**



Quadro 5

Fisiopatologia da isquemia miocárdica



Forrester J. Am J Cardiol, 1991

Reunindo o conjunto das informações expostas, pode-se concluir que o trombo não é estático nem igual em todos os casos. Ou seja, a trombose é um processo dinâmico que, dentro de um enfoque clínico, leva a manifestações distintas (quadro 5)³.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*, 1990; 82 (supl. 3): 38-46.
2. Dewood MA. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Eng J Med*, 1980; 303: 897-902.
3. Forrester J. Intimal disruption and coronary thrombosis: its role in the pathogenesis of human coronary disease. *Am J Cardiol*, 1991; 68: 18B-21B.