

Vulnerabilidade da doença aterosclerótica de carótidas: do laboratório à sala de cirurgia - Parte 1

Vulnerability of atherosclerotic carotid disease: from laboratory to operating room - Part 1

Luciano Cabral ALBUQUERQUE¹, Luciane Barreche NARVAES², João Rubião HOEFEL FILHO³, Maurício ANES⁴, Aluísio Antunes MACIEL⁵, Henrique STAUB⁶, Maurício FRIEDRICH⁷, Luis Eduardo ROHDE⁸

RBCCV 44205-807

Descritores: Arteriosclerose. Doenças das artérias carótidas. Vulnerabilidade. Inflamação.

Descriptors: Arteriosclerosis. Carotid artery diseases. Vulnerability. Inflammation.

1 - Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Mestre em Cardiologia pela Universidade Federal do RS. Cirurgião Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS.

2 - Mestranda do Curso de Pós-graduação em Cardiologia da Universidade Federal do RS. Cirurgiã Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS.

3 - Chefe do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS. Professor Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

4 - Físico Médico do Laboratório de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada do Hospital São Lucas da PUCRS.

5 - Patologista do Hospital São Lucas da PUCRS.

6 - Doutor em Reumatologia pela Pontifícia Universidade Católica do RS. Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da PUCRS. Reumatologista do Hospital São Lucas da PUCRS.

7 - Doutor em Neurociências pela Pontifícia Universidade Católica do RS. Chefe do Programa de Doenças Neurovasculares do Hospital São Lucas da PUCRS.

8 - Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do RS. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professor do Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do RS. Cardiologista e Ecocardiografista do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Trabalho realizado no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e no Curso de Pós-graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Endereço para correspondência:

Luciano Cabral Albuquerque. Centro Clínico do Hospital da PUCRS. Av. Ipiranga 6690, conj. 615. Porto Alegre, RS. CEP 90610-000. Fone/Fax: (51)-3336-8190. E-mail: alb.23@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A doença obstrutiva cerebrovascular (DOC) representa atualmente uma prioridade em saúde pública nos países desenvolvidos, devido à expressiva prevalência na população adulta, à gravidade dos eventos isquêmicos e ao alto potencial de incapacitação da vida produtiva [1,2]. Cerca de 30% de todos os casos de acidente vascular encefálico (AVE) podem ser atribuídos à doença aterosclerótica da bifurcação carotídea, pelos mecanismos de trombose aguda, ou mais comumente de embolização distal [3,4].

A despeito dos significativos avanços ocorridos na terapia medicamentosa da DOC, a endarterectomia de carótida (EC) permanece como importante medida de profilaxia do AVE, e tratamento de eleição nas lesões obstrutivas graves, mesmo na ausência de sintomas hemisféricos ipsilaterais [5,6]. Enquanto nos anos 70 a EC popularizou-se enormemente como método preferencial de tratamento da isquemia cerebral, somente nos anos 80 e 90, a partir dos resultados de vários ensaios clínicos, foi possível a determinação precisa dos subgrupos de pacientes que realmente se beneficiavam da estratégia cirúrgica. Estes achados resultaram no estabelecimento das indicações consensuais vigentes de EC, baseadas exclusivamente no percentual de estenose [7,8].

Entretanto, o conceito de vulnerabilidade da placa aterosclerótica, inicialmente introduzido na doença obstrutiva coronária, revela que lesões vulneráveis são caracterizadas pela presença de necrose no núcleo da placa, de sítios com grande conteúdo lipídico e pouco celularizados, de áreas de hemorragia intraplaca, de afilamento da capa fibrosa, e de crescimento excêntrico, um fenômeno denominado remodelamento positivo [9,10]. Os eventos isquêmicos são determinados pela ruptura da capa fibrosa, que expõe o conteúdo trombogênico da placa ao contato com o sangue, e independem do grau de estenose ou da significância hemodinâmica das lesões [1,12].

A evidência do envolvimento de mecanismos inflamatórios na aterosclerose tem contribuído para a modificação de paradigmas etiopatogênicos, substituindo-se o modelo tradicional do acúmulo progressivo e concêntrico de lipídeos na parede arterial, pelo conceito de que a inflamação desempenha um papel central na formação e progressão do ateroma.

A parte I desta revisão tem o propósito de analisar os estudos recentes e de relevância, relacionados à vulnerabilidade na doença aterosclerótica de artérias carótidas, expressa em seus aspectos epidemiológicos, clínicos e inflamatórios. Na parte II, serão abordados os marcadores séricos de uso corrente, bem como aspectos histológicos e de diagnóstico por imagem, relativos à instabilidade da doença carotídea, discutindo possíveis

implicações terapêuticas ou eventuais modificações de critérios relacionados às indicações atuais de intervenção.

Aspectos epidemiológicos

Nos países desenvolvidos, o AVE constitui a terceira causa mais comum de morte na população adulta, e o determinante mais freqüente de invalidez permanente [13]. Estima-se uma incidência de 0,2% a 0,3% na população geral, o que representa cerca de 700.000 novos casos a cada ano nos Estados Unidos, dos quais 1/3 morrem durante o primeiro ano, 1/3 tornam-se incapacitados para a vida produtiva e apenas o 1/3 restante alcança a reabilitação [14]. A taxa de mortalidade na fase hospitalar, descrita em torno de 25%, é significativamente maior nos pacientes do sexo feminino e naqueles com idade superior a 75 anos [15].

Entre os sobreviventes, a taxa relatada de recorrência de eventos isquêmicos cerebrais tem sido tão alta quanto 9% ao ano, e a sobrevida em 5 anos não superior a 50% [16]. Enquanto a mortalidade do primeiro AVE recorrente é semelhante a do evento inicial, a observada na fase hospitalar dos episódios recorrentes subsequentes é superior a 60%. Dados do estudo de *Framingham* [17] demonstram que a incidência de infarto cerebral duplica a cada década na população com idade superior a 55 anos, chegando a 1.700 casos por 100.000 habitantes ao ano após os 75 anos, com o dobro de mortalidade nas mulheres em relação aos homens. O grande impacto clínico destes dados epidemiológicos torna esta condição mundialmente prioritária nas políticas de saúde pública.

A ateromatose da bifurcação carotídea é a causa de 25% dos casos de infarto cerebral, e importante fator de prevenção primária e secundária do AVE [18]. Além disso, a prevalência documentada de estenose assintomática igual ou superior a 50%, nos adultos após 65 anos, tem oscilado entre 7% a 10% nos homens e entre 5% a 7% nas mulheres [19], embora a ocorrência de estenose inferior a 49% seja 10 vezes mais freqüente [20].

A EC tem se afirmado como procedimento cirúrgico de escolha na prevenção do AVE ou da recorrência de eventos isquêmicos, sobretudo em subgrupos de risco [21]. Durante os anos de 1980 a 1993, a média anual de EC realizadas em mais de 6.000 hospitais americanos, registrados no *National Hospital Discharge Survey*, foi de 81.000, tendo havido um pico de 107.000 cirurgias em 1985. Na população com idade acima de 65 anos, realizaram-se 196 procedimentos para cada 100.000 habitantes/ano, o que fez da EC a cirurgia de grande porte mais freqüentemente realizada nos EUA, no período analisado [22]. Bravata et al. [23] estudaram a evolução tardia de 5.123 pacientes admitidos por doença cerebrovascular e demonstraram que, nos pacientes que foram submetidos à EC, a mortalidade em 5 anos foi de 38%, significativamente melhor que a observada nos casos de AVE não operados (60%).

O impacto dos custos hospitalares decorrentes dos eventos cerebrovasculares tem sido alvo de preocupação mundial, já que as internações por AVE consomem, por exemplo, 4% de todo orçamento para a saúde nos EUA, 5,5%, na Escócia e 3%, na Holanda [24-27]. Na Inglaterra, embora apenas 55% dos pacientes com isquemia cerebral efetivamente sejam internados, o AVE compreende 2% de todas as altas, ocupa 7% dos leitos disponíveis para adultos e é responsável por 6% das despesas hospitalares [2]. Smurawska et al. [28], estudando 285 casos consecutivos de AVE tratados ao longo de 24 meses, descartados os episódios recorrentes, observaram um custo médio de U\$ 21.150 por paciente, e um custo total de U\$ 6.6 milhões. Uma análise de custo intra-hospitalar, realizada em 137 hospitais comunitários dos EUA, com 18.740 casos de infarto cerebral e 7.861 casos de isquemia transitória, apontou a média de U\$ 5.837 e U\$ 3350 por internação, respectivamente [29].

No contexto epidemiológico, as medidas já consagradas que visam diminuir o impacto das doenças cerebrovasculares incluem: o tratamento otimizado do AVE agudo; o controle dos fatores de risco para aterosclerose; a efetiva prevenção primária, medicamentosa ou cirúrgica, dos subgrupos de risco; e a prevenção de eventos recorrentes. Entretanto, estudos testando métodos laboratoriais ou de imagem, potencialmente capazes de detectar a instabilidade da placa de carótida, e sua suscetibilidade a eventos clínicos, previamente ao infarto estabelecido, poderão também contribuir para a melhoria do atual cenário.

Aspectos clínicos e indicações de intervenção

Na doença obstrutiva de carótida, os sintomas geralmente estão relacionados à ocorrência de macro ou microembolizações, que determinam isquemia territorial resultante. A magnitude dos quadros isquêmicos dependerá de mecanismos compensatórios, relacionados ao estado hemodinâmico geral do paciente e dos ramos colaterais a partir do polígono de Willis. O quadro pode instalar-se de maneira abrupta e catastrófica, ou de forma sutil e insidiosa, que dificulta até mesmo ao paciente o reconhecimento das manifestações. Caracteristicamente, os fenômenos tromboembólicos provenientes da bifurcação carotídea causam déficit hemisférico focal, manifestando-se por amaurose ipsilateral, hemiparesia ou hemiplegia contralateral, de predomínio braquial, ou por dificuldades de expressão, como afasia, disfasia ou disartria, quando é acometido o hemisfério cerebral dominante. Embora raros, sintomas como tontura, vertigem, alterações posturais ou síncope podem ocorrer e, geralmente, sugerem comprometimento concomitante do território vértebro-basilar. Nos extremos do amplo espectro clínico da doença cerebrovascular, podemos ter desde queixas como formigamento leve e recidivante da mão, até um quadro de hemiplegia súbita e irreversível [30].

Classicamente, a nomenclatura das síndromes isquêmicas cerebrais leva em consideração a reversibilidade e o tempo de evolução do déficit neurológico. Quando a síndrome clínica apresenta reversão completa em até 24 horas, sem deixar seqüelas, denomina-se ataque isquêmico transitório (AIT), o qual apresenta um risco de 30% de recorrência ou de evolução para AVE. Se não existe reversão neste período, pode-se caracterizar o infarto cerebral, independentemente da recuperação futura, ou do grau de seqüela neurológica. Entretanto, atualmente, esta divisão tem sido flexibilizada, pela possibilidade de documentação de mínimas áreas de lesão tecidual. Nos EUA, estima-se que a inclusão da ressonância nuclear magnética de difusão cerebral, na abordagem inicial dos eventos cerebrovasculares, deverá resultar em redução da taxa anual de AITs na ordem de 33%, e aumento de 7% na incidência de infarto cerebral [31]. Enquanto nos casos de AIT a endarterectomia possa ser realizada em qualquer momento a partir do diagnóstico, em casos de AVE há necessidade de pelo menos 2 a 3 semanas até a intervenção, pelos risco de hemorragia intracerebral grave, motivo pelo qual a cirurgia no AVE agudo é habitualmente contra-indicada [32].

A eficácia da EC para prevenção de novos eventos cerebrais, em pacientes com estenose sintomática ou assintomática, tem sido comprovada em diversos ensaios clínicos, com indicações atuais de intervenção bem definidas, baseadas principalmente no porcentual de estenose.

A. Pacientes sintomáticos

Em pacientes sintomáticos, a EC pode ser realizada com o objetivo de impedir o AVE quando a expressão clínica é o ataque isquêmico transitório (AIT), ou com o objetivo de salvar parênquima cerebral sob risco de novo infarto, e restaurar a qualidade de vida, nos casos de AVE já estabelecido. Dos diversos ensaios clínicos que têm procurado comparar os resultados da intervenção cirúrgica com o tratamento farmacológico, dois atualmente consubstanciam o consenso internacional, o *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NAS CET)* e o *European Carotid Surgery Trial (ECST)*.

No estudo *NASCET*, publicado em 1991, pacientes com estenose de carótida \geq a 70% à angiografia, que tinham sofrido isquemia transitória ou AVE não incapacitante nos últimos 120 dias, foram randomizados para receberem terapia antiagregante plaquetária associada ou não à endarterectomia carotídea. Em 659 casos analisados, a incidência em 2 anos de AVE ipsilateral incapacitante foi significativamente maior no grupo clínico (26%) do que no grupo cirúrgico (9%), com uma redução do risco relativo de 65% [7]. Recentemente, os pesquisadores do *NASCET* publicaram os resultados da EC em pacientes com estenose

carotídea considerada moderada, entre 30% e 69%. Nos casos de obstruções entre 30% e 49%, nenhum benefício foi acrescentado com a intervenção cirúrgica, em relação à terapia medicamentosa, mas, em pacientes com estenose entre 50% e 69%, houve um benefício estatisticamente significativo no grupo da EC, embora de menor magnitude do que o observado nos indivíduos com estenose grave. A redução do risco absoluto de AVE ipsilateral com a EC foi de 4,4% em 90 dias ($p = 0,045$), mantendo-se este benefício em 8 anos de seguimento, o que justifica o procedimento, desde que a taxa acumulada de AVE e óbito intra-hospitalar não exceda aos 3% descritos [33].

No estudo *ECST*, que incluiu pacientes sintomáticos com estenose também $\geq 70\%$, 1.811 casos alocados para estratégia cirúrgica apresentaram redução relativa de risco de 84% para os desfechos AVE maior, comparados aos 1.213 pacientes tratados clinicamente ($p < 0,001$), com maior benefício em estenoses superiores a 80%, e nos homens em relação às mulheres. Entretanto, o método de medição do percentual de estenose foi diferente do utilizado no ensaio *NASCET*, superestimando a gravidade das lesões. Obstruções de 80% pelos critérios *ECST* equivaleriam a aproximadamente 60% de acordo com o *NASCET* [34]. Em adição, a análise final do estudo *ECST* também demonstrou o benefício da EC no grupo de pacientes com estenose estimada entre 50% e 69% à angiografia, e resultados na verdade piores do que a terapia antiplaquetária nas lesões menores que 30%, devendo nestes casos ser contra-indicada [35,36].

De interesse, o resultado dos ensaios *NASCET* e *ESCT* corroborou os achados do *Veterans Affairs Cooperative Study*, que, estudando 189 casos sintomáticos, com estenose igual ou superior a 50%, observou uma redução absoluta de risco na ordem de 11% nos pacientes submetidos à EC. Este benefício elevou-se para 17%, quando analisado somente o subgrupo com estenose \geq que 70% ($p=0,004$) [37].

B. Pacientes Assintomáticos

Nos casos de doença obstrutiva assintomática de carótidas, é difícil determinar com precisão o número de AVEs que podem ser evitados pela EC na população geral. É estimado que aproximadamente 4% da população americana com idade entre 50 e 75 anos apresentem estenose carotídea entre 60% e 99%, sem manifestações de isquemia. Supondo-se que estas pessoas pudessem ser identificadas e submetidas à EC, a taxa de AVE poderia ser potencialmente reduzida de 11% para 5%, em 5 anos, evitando-se em torno de 120 casos de AVE, para cada 10.000 pacientes, a cada ano, o que seria uma medida benéfica de prevenção, ainda que elevado contingente de pacientes tivesse de ser operado para impedir um AVE [3].

Os mais importantes ensaios clínicos testando os resultados da EC em pacientes assintomáticos são o

Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) e o *Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)*.

No estudo *ACAS*, 1662 pacientes com estenose de no mínimo 60%, demonstrada por ultra-sonografia ou arteriografia (com critério de medição do grau de estenose semelhante ao *NASCET*), foram randomizados a receberem terapia antitrombótica com ou sem EC, sendo acompanhados por 5 anos. No grupo clínico, a taxa de AVE ipsilateral foi de 11%, pouco mais do que o dobro da observada nos pacientes operados (5%), o que aponta uma incidência anual de 2,2% de AVE. A redução de risco absoluto foi de 5,9%, e de risco relativo de 55% ($p < 0,004$), sendo este benefício mais significativo nos homens, pela elevada taxa de complicações observadas no sexo feminino (3,6% vs 1,2%) [8]. Possivelmente, a magnitude da diferença entre os grupos no estudo *ACAS* tenha sido prejudicada em função da alta taxa de complicações maiores (2,3%), a maior parte das quais relativas à arteriografia (1,2%), e mais incidentes nas mulheres [38]. Atualmente, o estudo *ACAS* sustenta a recomendação da *American Heart Association* em indicar EC para pacientes com estenose superior a 60%, desde que a morbidade e a mortalidade não ultrapassem a 3% [5].

Recentemente concluído, o ensaio europeu *ACST* arrolou mais de 3.000 casos assintomáticos, com estenose carotídea \geq a 70%, por ultra-sonografia ou angiografia por ressonância nuclear magnética. Com critérios de elegibilidade mais liberais do que os utilizados no *ACAS*, de forma a aumentar a aplicabilidade de suas conclusões, os autores observaram que houve redução de 50% no risco relativo de AVE ipsilateral ou morte no grupo alocado para tratamento cirúrgico, após o seguimento de 5 anos ($p < 0,001$). Estes resultados já incorporam a morbimortalidade hospitalar [39].

Preliminarmente aos estudos *ACAS* e *ACST*, outros ensaios haviam demonstrado resultados conflitantes. O *Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study*, que randomizou 158 pacientes em dois grupos, terapia com AAS ou EC, teve que ser interrompido pela elevada ocorrência de infarto agudo do miocárdio no grupo cirúrgico [40]. O *Veterans Affairs Cooperative Study* incluiu 444 pacientes com estenose $\geq 50\%$, e não demonstrou diferenças nos desfechos AVE maior e óbito em 30 dias, entre os grupos clínico e cirúrgico [41]. No ensaio *CASANOVA*, em 410 casos analisados, a EC também não se mostrou benéfica em comparação ao tratamento antitrombótico, embora a exclusão de pacientes com lesões $\geq 90\%$ tenha limitado de forma importante a validade do estudo [42].

Recentemente, o estudo *Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Ipsilateral Hemispheric Ischaemic Events (ACSRS)* [43] acompanhou por 5 anos a evolução de 1.115 pacientes assintomáticos, com estenose $\geq 50\%$ pelos critérios do *ECST*, quanto à ocorrência de fenômenos isquêmicos. Elevação da creatinina sérica, história de AITs

em hemisfério contralateral, e maior porcentual de estenose ($\geq 70\%$) foram preditores independentes de risco, e triplicaram a taxa de eventos (7,3% vs 2,3%), achados que sugerem o possível envolvimento de outras variáveis, além do porcentual da estenose, na gênese dos eventos isquêmicos, em placas já existentes.

A Tabela 1 sumariza as indicações atualmente aceitas para EC, de acordo com o porcentual de estenose, e o ensaio clínico correspondente.

Tabela 1. Indicações atuais de endarterectomia carotídea.

| Classe clínica | Indicação (*) | Ensaio |
|----------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Sintomáticos | Lesão $\geq 70\%$ | NASCET [7], ECST [46] |
| | Lesão ≥ 50 e $< 70\%$ | NASCET [45], ECST [48], VACS [49] |
| Assintomáticos | Lesão $\geq 60\%$ | ACAS [8] |
| | Lesão $\geq 70\%$ | ACST [51] |

(*) Considerando-se risco de óbito e/ou AVE perioperatório $\leq 3\%$. NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial; ECST: European Carotid Surgery Trial; VACS: Veterans Affairs Cooperative Study; ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study; ACST: Asymptomatic Carotid Surgery Trial.

Aterosclerose e inflamação

Frente ao alarmante número de mais de 19 milhões de mortes por eventos cardiovasculares a cada ano, a detecção precoce das placas ditas vulneráveis ou de alto risco, a partir de marcadores de ação local ou sistêmica, tem sido prioridade mundial da investigação científica [44,10].

Historicamente concebida como uma condição decorrente do acúmulo progressivo de lipoproteínas do colesterol, atualmente sabe-se que a aterosclerose é uma doença inflamatória crônica do sistema arterial.

A demonstração de que apenas 50% dos pacientes ateroscleróticos apresentam dislipidemia [45], e de que a prevalência de fatores de risco tradicionais, como tabagismo, hipertensão arterial e diabete, após os 65 anos, não diferem substancialmente da encontrada em indivíduos normais [46], apontam para o envolvimento de outros mecanismos.

Rothwell et al. [47], estudando 3007 casos sintomáticos de doença carotídea, observaram que pacientes com irregularidade angiográfica, também na carótida contralateral à lesão culpada, apresentavam maior taxa de infarto agudo do miocárdio prévio e morte súbita, possivelmente por um comportamento sistêmico na gênese dos fenômenos aterotrombóticos mais agressivos. Recentemente, Rossi et al. [48] estudaram a correlação entre dados de ultrasonografia carotídea em 164 pacientes, com ou sem infarto agudo do miocárdio. Nos 69 casos com infarto, as placas apresentavam conteúdo mais amolecido e menos

fibrocálcico, quando comparados aos 95 pacientes sem eventos cardíacos, sugerindo que a instabilidade seja desencadeada ou agravada por uma resposta à injúria vascular, hipótese compartilhada por vários outros autores[49-54].

No modelo atual de aterogênese, a alteração da homeostase do endotélio, a partir de agressores de ação local ou sistêmica, como acúmulo de lipoproteínas, estresse mecânico (hipertensão arterial, intervenções percutâneas), toxinas do fumo ou substâncias oxidantes, agentes infecciosos, doenças auto-imunes, homocisteinemia, entre outros, constitui o evento inicial da formação e da progressão da placa [55]. Primeiramente, ocorre perda do caráter antiagregante às células circulantes, a partir da produção de moléculas de adesão, integrinas e selectinas, pelas células endoteliais. Estas substâncias modulam o recrutamento e a agregação de monócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas, que produzem alteração da permeabilidade do endotélio. A migração das células brancas para dentro da parede arterial se acompanha da liberação de agentes pró-inflamatórios, sobretudo de interleucinas, fator de necrose tumoral, CD40 ligante, ciclooxigenase-2 e metaloproteinases. O estado de inflamação se retroalimenta positivamente, adquirindo alcance sistêmico, com liberação adicional de citocinas pelos leucócitos, maior agregação de partículas de LDL oxidado na superfície endotelial, produção e liberação hepática de substâncias inflamatórias, como a proteína C reativa (PCR), ativação da cascata inflamatória sistêmica e do sistema do complemento [56]. A presença de macrófagos modificados pela fagocitose de partículas lipídicas antigênicas, denominados células espumosas (*foam cells*), no espaço subendotelial, e sua coalescência na matriz intersticial, tipificam histologicamente a placa nesta fase [57], possivelmente guardando relação direta com o grau de desestabilização da doença [58].

Com a manutenção do estímulo pró-inflamatório, dá-se início à fase proliferativa, em um primeiro momento, com marcada síntese de colágeno, a partir da ativação de fibroblastos, de modo a formar a capa fibrosa [59]. Esta fase é marcada pela produção intensa de interleucinas, fator de necrose tumoral alfa e beta, fator de crescimento plaquetário, fator de crescimento fibroblástico e pela formação da placa madura, a qual geralmente tem crescimento excêntrico e sofre um processo dinâmico de remodelamento positivo [10,60]. Alterações da composição da matriz extracelular, principalmente pela ação das enzimas proteolíticas metaloproteinases de matriz extracelular, determinam degradação do colágeno, aumento da síntese de elastina, e menores níveis de hidroxiapatita, e têm sido relacionadas a lesões vulneráveis [61]. Podem ocorrer graus variáveis de calcificação, a qual sugere-se conceder estabilidade à placa [62,63], formação de lagos lipídicos ou necróticos pouco

celularizados, que, ao contrário, parecem predispor a eventos [64], principalmente quando associados ao adelgaçamento da capa fibrosa [65]. Por outro lado, pesquisadores como Trostendorf et al. [66] têm demonstrado que o afinamento da capa fibrosa, embora não seja um pré-requisito essencial para a ruptura da placa, está relacionado ao grau de apoptose das células musculares lisas, e associado à presença de sintomas (Figura 1).

O desenvolvimento da placa de ateroma também compromete progressivamente a propriedade anticoagulante da superfície endotelial. Atividade inflamatória local estimulando agregação plaquetária, aumento da fosfolipase A2, vasoconstrição mediada por angiotensina II, endotelinas, e serotonina, ação trombogênica de tromboxane e leucotrienos, além de toxinas do tabaco, e a ação das metaloproteínas de matriz extracelular, são os principais fatores promotores de um estado pró-trombótico, que, nas lesões avançadas e/ou vulneráveis, está associado à hemorragia intraplaca, ruptura da capa fibrosa, trombose e embolização [57].

A Tabela 2 apresenta sucintamente os processos inflamatórios envolvidos na disfunção endotelial, e seus efeitos biológicos.

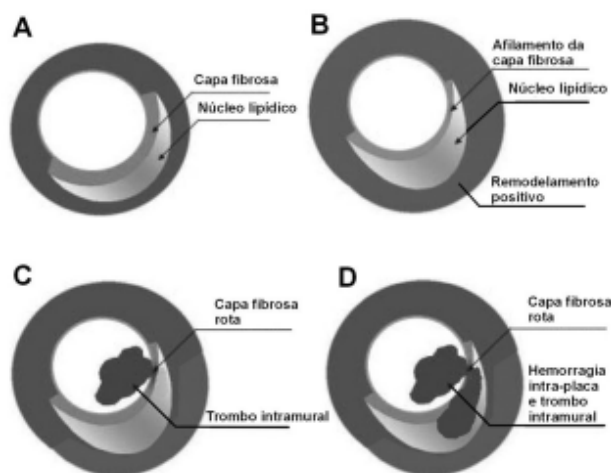


Fig. 1 - Patogênese da placa aterosclerótica: A) lesão inicial; B) remodelamento positivo e afinamento da capa fibrosa; C) Ruptura da capa fibrosa sem hemorragia intraplaca; D) Hemorragia intraplaca determinando ruptura da capa fibrosa. Adaptado de Rohde e Lee [60].

Tabela 2. Processos inflamatórios da disfunção endotelial, formação da placa aterosclerótica e principais efeitos biológicos.

| Alteração da função | Principais mediadores diretos | Elementos celulares | Resposta inflamatória | Efeito biológico |
|-------------------------------|---|---|---|--|
| Adesividade Permeabilidade | Moléculas adesão Integrinas Selectinas LDL-OX | Células endoteliais Monócitos Macrófagos Linfócitos T Plaquetas | ↑ Citoquinas ↑ IL 1,2,6,7,8,18 ↑ Interferon ↑ CD40L ↑ MMP ↑ COX2 | - Recrutamento adicional de elementos celulares - Agregação LDL-OX - Ativação da cascata inflamatória - Ativação complemento - Seqüestro macrófagos (células espumosas) - Proliferação de CML |
| Proliferação celular | TNF-alfa IL-1 PDGF FGF MMP | Células musculares lisas | - Proliferação CML - Síntese colágeno (capa fibrosa) - Degradação matriz extracelular | - Formação placa madura - Remodelamento positivo |
| Trombogênese | Fosfolipase A2 Angiotensina II Endotelinas Serotonina Tromboxane Leucotrienos Toxinas do cigarro Oxidantes | Plaquetas Células endoteliais | - Perda das propriedades anticoagulantes - Estado trombogênico | - Hemorragia intraplaca - Ruptura da capa fibrosa - Trombose - Embolização |

LDL-ox: LDL oxidado; IL: interleucina; CD40L: CD40 ligante; MMP: metaloproteínas; COX: ciclooxigenase; TNF: fator de necrose tumoral; PDGF: fator de crescimento plaquetário; FGF: fator de crescimento fibroblástico; CML: células musculares lisas.

REFERÊNCIAS

1. Wolf PA. Fifty years at Framingham: contributions to stroke epidemiology. *Adv Neurol*. 2003;92:165-72.
2. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol*. 1999;56(6):748-54.
3. Chaturvedi S. Public health impact of carotid endarterectomy. *Neuroepidemiology*. 1999;18(1):15-21.
4. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32(1):280-99.
5. Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, Bernstein EF, Brener BJ, Brott T et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee of the American Heart Association. *Circulation*. 1995;91(2):566-79.
6. Coward LJ, Featherstone RL, Brown MM. Safety and efficacy of endovascular treatment of carotid artery stenosis compared with carotid endarterectomy: a Cochrane systematic review of the randomized evidence. *Stroke*. 2005;36(4):905-11.
7. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*. 1991;325(7):445-53.
8. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*. 1995;273(18):1421-8.
9. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Koletts GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316(22):1371-5.
10. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, Corti R, Badimon JJ. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):937-54.
11. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92(3):657-71.
12. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation*. 1996;94(5):928-31.
13. Schwamm LH, Pancioli A, Acker JE, Goldstein LB, Zorowitz RD, Shephard TJ et al. Recommendations for the establishment of stroke systems care: recommendations from the American Heart Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. *Stroke*. 2005;36(3):690-703.
14. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary Consensus Statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999;281(12):1112-20.
15. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: a prospective review. *Stroke*. 1984;15(3):492-6.
16. Petty GW, Brown RD, Sicks JR, O'Fallon WM, Whisnant JP. Survival and recurrence after first cerebral infarction in Rochester, Minnesota, 1975-1989. *Cerebrovasc Dis*. 1996;6(suppl): 6-7.
17. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23(11):1551-5.
18. Consensus group. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic atherosclerotic carotid bifurcation lesions. *Int Angiol*. 1995;14(1):5-17.
19. Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH, Poehlman H, Belanger AJ, Kase CS et al. Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology*. 1994;44(6):1046-50.
20. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23(12):1752-60.
21. Rubio F, Martinez-Yelamos S, Cardona P, Krupinski J. Carotid endarterectomy: is it still a gold standard? *Cerebrovasc Dis*. 2005;20(suppl. 2):119-22.
22. Gillum RF. Epidemiology of carotid endarterectomy and cerebral arteriography in the United States. *Stroke*. 1995;26(9):1724-8.
23. Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke*. 2003;34(3):699-704.
24. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. *Stroke*. 1996;27(9):1459-66.
25. Fries FJ, Koop CE, Beadle CE, Cooper PP, England MJ, Greaves RT et al. Reducing health care costs by reducing the need and demand for medical services. The Health Project Consortium. *N Engl J Méd*. 1993;329(5):321-5.
26. Isard PA, Forbes JF. The cost of stroke to the National Health service in Scotland. *Cerebrovasc Dis*. 1992;2:47-50.
27. Evers SM, Engel GL, Ament AJ. Cost of stroke in the Netherlands from a societal perspective. *Stroke*. 1997;28(7):1375-81.

28. Smurawska LT, Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW. Cost of acute stroke care in Toronto, Canada. *Stroke*. 1994;25(8):1628-31.
29. Reed SD, Blough DK, Meyer K, Jarvik JG. Inpatient costs, length of stay, and mortality for cerebrovascular events in community hospitals. *Neurology*. 2001;57(2):305-14.
30. Imparato AM. Carotid endarterectomy: indications and techniques for carotid surgery. In: Ascher E, editor. *Haimovici's vascular surgery*. 5th ed. Oxford: Blacwell Publishing;2004. p.787-809.
31. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke*. 2003;34(4):919-24.
32. Moore WS, Quinones-Baldrich W, Krupski WC. Indications, surgical technique and results for repair of extracranial occlusive lesions. In: Rutherford RB, editor. *Vascular surgery*. 5th ed. Philadelphia:W.B. Saunders Company;2000. p.1789-822.
33. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 1998;339(20):1415-25.
34. European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet*. 1991;337(8752):1235-43.
35. European Carotid Surgery Trialist's Collaborative Group. Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial. *Lancet*. 1996;347(9015):1591-3.
36. Rothwell PM, Gutnikov SA, Warlow CP, European Carotid Surgery Trialist's Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke*. 2003;34(2):514-23.
37. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA*. 1991;266(23):3289-94.
38. Howard G, Baker WH, Chambless LE, Howard VJ, Jones AM, Toole JF. An approach for the use of Doppler ultrasound as a screening tool for hemodynamically significant stenosis (despite heterogeneity of Doppler performance): a multicenter experience. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Investigators. *Stroke*. 1996;27(11):1951-7.
39. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J et al. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. *Lancet*. 2004;363(9420):1491-502.
40. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc*. 1992;67(6):513-8.
41. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, Goldstone J, Moore WS, Towne JB et al. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. The Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1993;328(4):221-7.
42. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke*. 1991;22(10):1229-35.
43. Nicolaidis AN, Kakkos SK, Griffin M, Sabetai M, Dhanjil S, Tegos T et al. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS Study. Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30(3):275-84.
44. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
45. EUROASPIRE: a European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J*. 1997;18(10):1569-82.
46. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290(7):891-7.
47. Rothwell PM, Villagra R, Gibson R, Donders RC, Warlow CP. Evidence of a chronic systemic cause of instability of atherosclerotic plaques. *Lancet*. 2000;355(9197):19-24.
48. Rossi A, Franceschini L, Fusaro M, Cicoira M, Eleas AA, Golia G et al. Carotid atherosclerotic plaque instability in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005;nov 30. Article in press.
49. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1685-95.
50. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347(1):5-12.
51. Modifi R, Crotty TB, McCarthy P, Sheehan SJ, Mehigan D, Keaveny TV. Association between plaque instability,

- angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. *Br J Surg*. 2001;88(7):945-50.
52. Alexander RW. Inflammation and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994;331(7):468-9.
53. Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W Jr, Rosenfeld ME et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
54. Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, Coli S, Silvestri P, Cianflone D et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109(25):3158-63.
55. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109(21 suppl 1):II27-31.
56. Bhakdi S, Torzewski M, Klouche M, Hemmes M. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(10):2348-54.
57. Mullenix PS, Andersen CA, Starnes BW. Atherosclerosis as inflammation. *Ann Vasc Surg*. 2005;19(1):130-8.
58. Jander S, Sitzer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke*. 1998;29(8):1625-30.
59. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*. 1986;6(2):131-8.
60. Rohde LE, Lee RT. Pathophysiology of atherosclerotic plaque development and rupture: an overview. *Semin Vasc Med*. 2003;3(4):347-54.
61. Gonçalves I, Moses J, Dias N, Pedro LM, Fernandes JF, Nilsson J et al. Changes related to age and cerebrovascular symptoms in the extracellular matrix of human carotid plaques. *Stroke*. 2003;34(3):616-22.
62. Shaalan WE, Cheng H, Gewertz B, McKinsey JF, Schwartz LB, Kartz D et al. Degree of carotid plaque calcification in relation to symptomatic outcome and plaque inflammation. *J Vas Surg*. 2004;40(2):262-9.
63. Nandalur KR, Baskurt E, Hagspiel KD, Philips CD, Kramer CM. Calcified carotid atherosclerotic plaque is associated less with ischemic symptoms than is noncalcified plaque on MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184(1):295-8.
64. Ouhlous M, Flach HZ, de Weert TT, Hendriks JM, van Sambeek MR, Dippel DW et al. Carotid plaque composition and cerebral infarction: MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(5):1044-9.
65. Adami IM, van der Geest RJ, Wasserman BA, Mohamed MA, Reiber JH, Lelieveldt BP. Automatic segmentation and plaque characterization in atherosclerotic carotid artery MR images. *MAGMA*. 2004;16(5):227-34.
66. Trostorf F, Buchkremer M, Harmjan A, Kablau M, Jander S, Geiger K et al. Fibrous cap thickness and smooth muscle cells apoptosis in high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29(5):528-35.