

# ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO ENVOLVIDOS NA FORMAÇÃO DA PLACA DE ATEROMA, COM ÊNFASE NO FATOR DE RISCO DISLIPIDEMIA E A REPERCUSÃO SOBRE A ARTÉRIA CARÓTIDA

ANALYSIS OF RISK FACTORS INVOLVED IN THE FORMATION OF ATHEROMA, WITH EMPHASIS ON RISK FACTOR DYSLIPIDEMIA AND THE REPERCUSSION ON ARTERY CAROTID

FÁBIO VASCONCELLOS REBELLO<sup>1\*</sup>, FERNANDA LEMES DE TOLEDO JUSTO<sup>2</sup>, JUELMA POLIANA VAZZI FELIZARDO<sup>3</sup>, MARCUS ROBERTO ANDREUCCI<sup>4</sup>, MÁRIO DOS ANJOS NETO FILHO<sup>5</sup>

1. Graduado em Enfermagem e Obstetrícia pela Faculdade Federal do Espírito Santo – UFES, pós-graduado em Enfermagem do Trabalho pela Escola de Medicina da Santa Casa de Misericórdia – MESCAM e em Saúde Pública pela Faculdade Salesiana, discente do curso de graduação em Medicina da Faculdade INGÁ; 2. Graduada em Biomedicina pelo CESUMAR, discente do curso de graduação em Medicina da Faculdade INGÁ; 3. Graduada em Enfermagem pela Universidade Nova Iguacu, pós-graduada em Enfermagem do Trabalho pela Faculdade Redentor, pós-graduada em Estratégia de Saúde da Família pela UNOPAR, discente do curso de graduação em Medicina da Faculdade INGÁ; 4. Médico. Graduação pela UFJF. Residência em Cardiologia pela UFJF. Especialista em Cardiologia pela SBC. Docente de Cardiologia Faculdade INGÁ; 5. Farmacêutico-Bioquímico, graduado pela FCFRP-USP. Mestre e Doutor em Farmacologia pela FMRP-USP, docente da disciplina de Farmacologia do curso de graduação de Medicina da Faculdade INGÁ e do Programa de Mestrado profissional em Odontologia da Faculdade Ingá.

\* Rodovia PR 317, n. 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. [fvrebello@bol.com.br](mailto:fvrebello@bol.com.br)

Recebido em 11/09/2014. Aceito para publicação em 24/10/2014

## RESUMO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, com origem multifatorial que ocorre em resposta à agressão endotelial. Acomete principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre. Apesar de clinicamente “silenciosa”, com desenvolvimento lento, a primeira manifestação clínica da aterosclerose costuma ser, frequentemente, um evento cardiovascular maior: infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou a morte súbita. Nas artérias carótidas as lesões são em 90% dos casos localizadas na origem das artérias carótidas internas e a ruptura da placa aterosclerótica evolui com um elevado número de células inflamatórias. Tudo começa, possivelmente, a partir da lesão endotelial, originando as células espumosas e a posterior migração das células musculares lisas da túnica da camada média para a íntima. Observa-se ainda a proliferação das fibras musculares lisas e de fibroblastos, com produção de fibras elásticas e colágenas, resultando em conjunto, no espessamento excêntrico da parede da artéria, e não raramente na redução da luz vascular: esta é a placa aterosclerótica. Por outro lado, a degeneração da placa leva ao surgimento de úlceras, fendas e fissuras que propiciam a evolução com trombose e embolias. Além disso, na aterosclerose, a capacidade de relaxamento vascular por comprometimento endotelial é reduzida, modulando o curso clínico desta e de outras doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca, com seus respectivos desdobramentos clínicos. Assim, dada a importância da aterosclerose carotídea no desenvolvimento de AVCi, o presente estudo tem por objetivo reunir informações sobre a influência da

dislipidemia no desenvolvimento da aterosclerose e suas repercussões nas doenças vasculares com ênfase na artéria carótida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Aterosclerose, artéria carótida, dislipidemia.

## ABSTRACT

Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of multifactorial origin that occurs in response to endothelial aggression. Primarily affects the tunica intima of arteries of medium and large caliber. Although clinically "silent", with slow development, the first clinical manifestation of atherosclerosis usually often be a major cardiovascular event: myocardial infarction, stroke or sudden death. Lesions in the carotid arteries are in 90% of cases located at the origin of the internal carotid arteries and atherosclerotic plaque rupture progresses with a large number of inflammatory cells. Everything starts, possibly from endothelial injury, causing the foam cells and the subsequent migration of smooth muscle cells of the tunica media layer to the intima. Still observed the proliferation of fibroblasts and smooth, with production of elastic fibers and collagen muscle fibers, resulting together in eccentric thickening of the artery wall, and not infrequently in the reduction of the vascular lumen: this is the atherosclerotic plaque. Moreover, degeneration of the plate leads to the emergence of ulcers, fissures and cracks that lead to thrombosis and embolism with evolution. Furthermore, in atherosclerosis, the ability to relax vascular endothelial impairment is reduced by modulating the clinical course of this and other cardiovascular diseases such as hypertension and heart failure, with their clinical outcomes. Thus, due to the importance of carotid atherosclerosis in the development

of ischemic stroke, this study aims to gather information about the influence of dyslipidemia in the development of atherosclerosis and its repercussions in vascular diseases with emphasis on the carotid artery

**KEYWORDS:** Atherosclerosis, carotid artery, dyslipidemia.

## 1. INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de origem multifatorial, ou seja, apresenta várias causas, que ocorre em resposta à agressão endotelial (revestimento interno das artérias), acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre, caracterizada por um desenvolvimento lento. O processo aterosclerótico se mantém clinicamente “silencioso” por anos e a primeira manifestação clínica costuma ser, frequentemente, um evento cardiovascular maior, como um infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou morte súbita<sup>1</sup>.

Entre as teorias que explicam o processo aterosclerótico, tem grande aceitação a idéia de que o quadro se origine de lesão endotelial, em que interação células sanguíneas, principalmente monócitos, que fagocitam ésteres de colesterol e penetram na camada íntima da artéria, passando a constituir as células espumosas. Isto ocorrendo repetidamente leva ao aparecimento da estria gordurosa, que é a alteração inicial da aterosclerose. Posteriormente, células musculares lisas migram na túnica da camada média para a íntima; ocorre proliferação de fibras musculares lisas e fibroblastos, com produção de fibras elásticas e colágenas. Todas estas alterações levam a espessamento ex-cêntrico da parede da artéria e às vezes com redução da sua luz: é a placa aterosclerótica que pode evoluir com as suas temíveis complicações<sup>2</sup>.

Além da estenose na luz da artéria a placa pode apresentar outras complicações como alterações degenerativas. A degeneração da placa leva ao surgimento de úlceras, fendas e fissuras em sua superfície, o que estimula processos de agregação e adesão de plaquetas e formação de trombose. A organização posterior acarreta aumento das dimensões da placa. A estenose pode levar a obstrução do vaso e a ruptura da placa ou os seus fragmentos pode provocar embolias. Achados experimentais mostram que na aterosclerose, além do fator puramente mecânico de redução da luz, existe diminuição da capacidade de relaxamento vascular por comprometimento endotelial<sup>3</sup>.

A placa aterosclerótica plenamente desenvolvida e constituída por elementos celulares, componentes da matriz extracelular, e núcleo lipídico. Estes elementos formam na placa aterosclerótica, o núcleo lipídico, rico em colesterol e a capa fibrosa, rica em colágeno. As placas estáveis caracterizam-se por predomínio de colágeno, organizado em capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico de proporções menores. As instáveis apresentam atividade inflamatória intensa especial-

mente nas suas bordas laterais, com grande atividade proteolítica, núcleo lipídico proeminente e capa fibrótica tênue. A ruptura desta capa expõe material lipídico altamente trombogênico, levando a formação de um trombo sobrejacente. Este processo, também conhecido por aterosclerose, é um dos principais determinantes das manifestações clínicas da aterosclerose<sup>4</sup>.

A disfunção endotelial tem importante papel na formação da placa e no curso clínico da aterosclerose sendo o espessamento médio-intimal da carótida uma alteração vascular precoce que precede a formação da placa. O endotélio tem participação central na patogênese da aterosclerose, deflagrando uma resposta inflamatória que é a responsável pela formação e instabilização da placa aterosclerótica, com influência direta no curso clínico desta e de outras doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial e insuficiência cardíaca tendo assim um valor prognóstico bem demonstrado como preditores independentes de eventos cardiovasculares futuros, dentre eles o infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e óbito<sup>5</sup>.

A aterosclerose é uma doença sistêmica com fisiopatologia e acometimento similar em todos os leitos vasculares, porém nas artérias carótidas as lesões são em 90% dos casos localizadas na origem das artérias carótidas internas e a ruptura da placa aterosclerótica com um elevado número de células inflamatórias é observada comumente nos pacientes portadores de acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório que é um sinal de alerta, onde um em cada nove pacientes com ataque isquêmico transitório desenvolve acidente vascular encefálico<sup>6</sup>.

A prevalência de doença aterosclerótica intracraniana em doentes com estenose da Artéria Carótida Interna (ACI) extracraniana varia entre 20-50%. A doença intracraniana é um fator de risco independente para Acidente Vascular Cerebral isquêmico (AVCi) subsequentes em pacientes sintomáticos com estenose da ACI extracraniana, tratados medicamente. Os doentes com estenoses inferiores da ordem de 80%, possuem baixo risco de padecer de ACVi (menos de 2%). O risco aumenta para 9,8% em doentes com estenoses compreendidas entre 80-89%, elevando-se para 14,9% nos casos de estenoses superiores a 90%<sup>7</sup>.

Atualmente, os fatores de risco cardiovascular, associados ao estilo de vida, “estão sempre entre os grandes temas em debate, nos fóruns nacionais internacionais”, devido à importância que deve ser conferida aos mesmos ao se planejar as ações e na reorganização dos serviços de saúde para incorporar a atenção a esses agravos. Neste contexto, existe no país grande expectativa no desenvolvimento de pesquisas que produzam informações precisas sobre o perfil dessas doenças e venham subsidiar a implantação de políticas públicas de saúde, fortalecendo as ações de promoção da saúde e prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. Devido estas constatações e a

magnitude dos problemas relacionados às DCNT levaram a Organização Pan- Americana de Saúde (OPAS) a sugerir maior atenção dos governantes para este grave problema, de saúde pública, apoiando-se na implantação e monitoramento de ações de promoção da saúde e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis nas Américas<sup>8</sup>.

Durante os últimos trinta anos presenciamos declínio razoável da mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos, enquanto elevações relativamente rápidas e substanciais ocorrem em países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil. De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde esta tendência da elevação na doença cardiovascular tende a persistir, agravando ainda mais o quadro de morbidade e mortalidade elevadas nestes países<sup>4</sup>.

As mudanças no perfil demográfico e epidemiológico das populações tiveram como consequência maior exposição dos indivíduos aos fatores de risco relacionados às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), especialmente as cardiovasculares, tornando-se “primeira causa de morte no mundo, acarretando um peso econômico muito alto para os países, onde doenças como hipertensão, diabetes e obesidade representam custos crescentes e preocupantes para a sociedade, famílias e indivíduos. No Brasil, nos últimos anos as DCNT têm respondido por 69% dos gastos com assistência no Sistema Único de Saúde<sup>8</sup>.

Assim, dada a importância da aterosclerose carotídea no desenvolvimento de AVCi, o presente estudo tem por objetivo reunir informações sobre a influência da dislipidemia no desenvolvimento da aterosclerose e suas repercussões nas doenças vasculares com ênfase na artéria carótida.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa optamos pela proposta de Ganong (1987)<sup>9</sup>, obedecendo-se às seguintes etapas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumindo e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados, contextualizando o conhecimento teórico e avaliando quanto sua aplicabilidade; 6) apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: a importância da dislipidemia na formação da aterosclerose carotídea e o consequente desenvolvimento de AVCi.

Foram consultadas as bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), a biblioteca SciELO (*Scientific Electronic Library*

*on Line*) e PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), incluindo-se os estudos que abordaram a temática, publicados desde 1984 até 2014, independente do idioma de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e também utilizados como palavras-chave: aterosclerose (*atherosclerosis*), dislipidemia (*dyslipidemia*), carótida (*carotid*).

## 3. DESENVOLVIMENTO

A primeira descrição de uma placa de ateroma remonta ao século XIX: em um relatório dinamarquês, redigido em 1844, encontra-se a descrição da existência em uma artéria coronária de “vários ateromas, um deles apresentando ulceração evidente, com extravasamento da massa ateromatosa para o interior do lúmen arteriolar”<sup>10</sup>.

Com bases experimentais e clínicas bastante sólidas, esta visão passiva da aterogênese e da placa aterosclerótica tem sido revista em favor de um processo muito mais dinâmico em que inúmeros mediadores habitualmente relacionados a inflamação tem sido identificados como diretamente relacionados não apenas a instalação e progressão, mas também com a instabilização da doença aterosclerótica. Evidências bastantes contundente mostram diversos marcadores biológicos, envolvendo inflamação e aterosclerose que podem também contribuir com informações de valor preditivo e prognóstico de grande relevância clínica<sup>11</sup>.

O endotélio é uma camada única e contínua de células organizadas em forma de fuso que separa o sangue da parede vascular e do interstício. O fluxo sanguíneo com a sua força de cisalhamento (*shear stress*), atua sobre as células endoteliais através de uma cascata de eventos que conduzem produção de NO, pela enzima No- síntese endotelial (eNOS). O período de vida esperado de uma célula endotelial em adultos é cerca de 30 anos. Após este período, as células tendem a morrer e são substituídas pelo crescimento de células vizinhas. O endotélio regenerado parece não possuir a mesma habilidade para liberação dos fatores que inibem a contração, e sua resposta a estímulos torna-se diminuída. Além do NO, o endotélio produz outras substâncias vasodilatadoras (fator de hiperpolarização derivado do endotélio, prostaciclina, cimas) e também substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e endotelina)<sup>12</sup>.

Quando a função do endotélio normal mantém um equilíbrio entre a produção destas substâncias com uma tendência a vasodilatação. O endotélio é capaz de liberar outras substâncias benéficas, além do NO, tais como fatores antioxidantes (enzima superóxido dismutase) e substâncias anti-inflamatórias, tais como heparanas, prostaciclina e peptídeos natriuréticos. A liberação destas substâncias resulta na conservação do padrão de fluxo sanguíneo laminar em um saudável ciclo que impede a gênese e o desenvolvimento da aterosclerose. A geração

do ativador do plasminogenio tecidual (tPA) evita a trombose local, mantendo sua superfície carregada negativamente e secretando heparanas e trombomodulinas. Além de ações antitrombóticas o endotélio mantém as células musculares lisas vasculares com baixo poder de proliferação, migração e apoptose, com o intuito da preservação da morfologia vascular normal<sup>12</sup>.

A Síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados a deposição central de gordura, e a resistência à insulina. A Síndrome metabólica e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) associam-se a vários fatores de risco para doenças cardiovasculares (CDV), incluindo a hipertensão arterial (HAS), a obesidade, a resistência insulínica (RI), a microalbuminúria, as anormalidades nos lipídios, proteína C-reativa (PCR), o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a interleucina-6 (IL-6) e, a diminuição de adiponectina e leptina. A hiperhomocisteína também pode ser um fator de risco aumentado para DCV. A patogenia da hiper-homocisteinemia (HHe) inclui lesão da célula endotelial, maior adesividade plaquetária, aumento da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) com deposição na parede vascular e regulação vasomotora prejudicada. A síndrome metabólica tem sido definida pela presença de intolerância a glicose e ou diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, dislipidemia e obesidade abdominal. A presença de resistência insulina é o denominador comum e antecede a instalação das alterações citadas. A presença de SM esta significativamente associada a maior mortalidade cardiovascular, independente de alterações na tolerância a glicose<sup>13</sup>.

A insulina em concentrações fisiológicas, atua como um vasodilatador e estimula produção endotelial de NO. A presença de RI, secundária a um defeito sistêmico na via PI-3-quinase, determina um defeito combinado no transporte de glicose e na vasodilatação do endotélio dependente mediados pela insulina. A ativação da via da MAP-quinase atua como fator estimulador do crescimento celular, esta via medeia também a habilidade das células endoteliais das células musculares lisas e monócitos em migrarem. Além disso, parece mediar a expressão de fatores por trombóticos e pró-fibróticos. Consequentemente os efeitos resultantes dessa ativação são pró-aterogênicos. Questiona-se se esta via teria também suas ações atenuadas pela presença de RI<sup>14</sup>.

As dislipidemias desempenham um papel patogênico relevante na arteriosclerose carotídea. Níveis baixos de HDLc, estão associados com o risco aumentado de ter uma placa aterosclerótica predisposta à ruptura. O ato de fumar demonstrou uma resposta inflamatória dependente da dose (números de cigarros fumados por dia) que normaliza após a cessação do hábito. O tabagismo (ativo e passivo) pode funcionar como fator de risco para o desenvolvimento da placa aterosclerótica<sup>15</sup>.

As dislipidemias são classificadas quanto à sua etiologia em dislipidemias primárias e secundárias, nas primárias observam-se com maior incidência as de causas monogênicas. As doenças monogênicas dividem-se em autossômicas dominantes e recessivas, dentre as dominantes temos como principais a hipercolesterolemia familiar, o defeito familiar da apolipoproteína B100 e hipercolesterolemia familiar três pelo defeito do gene da PCSK9. A hipercolesterolemia familiar é uma doença monogênica, autossômica dominante, de herança mendeliana e é a forma mais grave e comum de hipercolesterolemia monogênica, sendo esta a primeira doença genética do metabolismo lipídico a ser caracterizada, tanto clinicamente, quanto em relação às suas alterações genéticas<sup>16</sup>. Na forma heterozigótica a doença é caracterizada por defeitos no número e na função dos receptores da LDL no fígado, consequentemente levando ao acúmulo de LDL na circulação e ao desenvolvimento precoce de aterosclerose<sup>17</sup>.

O diagnóstico clínico da hipercolesterolemia familiar é feito com a presença do nível de colesterol maior que o percentil 95 da população e história familiar de dislipidemia e coronariopatia precoce<sup>18</sup>, além disso o diagnóstico pode ser feito pela detecção da mutação do receptor da LDL por técnicas de biologia molecular. O defeito do receptor da LDL reduz o catabolismo das LDL em aproximadamente 50% e, como resultado, têm-se níveis de LDL elevados duas vezes o normal em média<sup>19,37</sup>.

A forma homozigótica tem incidência de 1 a cada 1.000.000 de habitantes, sendo que os portadores apresentam concentrações de LDL cinco a seis vezes maiores do que o normal. As concentrações de LDL são elevadas no homozigoto, independente do estilo de vida, dieta e medicamentos. Os portadores de hipercolesterolemia familiar homozigótica desenvolvem xantomas planares cutâneos e aterosclerose coronária na adolescência<sup>20,21</sup>.

A hipercolesterolemia familiar heterozigótica apresenta concentrações de LDL, geralmente, entre 190 a 400mg/dl, ou seja, duas a três vezes maiores que o normal. As concentrações de triglicerídeos são normais, contudo alguns indivíduos podem apresentar valores elevados, devido a fatores ambientais, como álcool, sobrepeso e diabetes mellitus, existindo evidências de aumento na produção de triglicerídeos na hipercolesterolemia familiar, devido à interação com outros genes<sup>19</sup>.

A apolipoproteína B100 (Apo B) é ligante para receptor da LDL, é fenotipicamente indistinguível da hipercolesterolemia familiar, descrita como defeito da Apo B, ocorrendo com frequência de um em mil pacientes na Europa Central<sup>22</sup>.

### Estresse oxidativo

Os estados de RI estão associados com a produção aumentada de espécies reativas de oxigênio, processo denominado estresse oxidativo, que tem um papel na disfunção endotelial. As principais fontes formadoras de espécies

reativas de oxigênio nos vasos são os complexos enzimáticos NADPH- oxidases e das eNOS desacopladas gerando superóxidos ao invés de NO<sup>23</sup>.

### Hiperinsulinemia e hiperglicemia

A hiperinsulinemia que acompanha a RI é um fator de risco independente para doença arterial coronariana. A insulina promove liberação de NO e sua exposição crônica leva a um aumento da expressão da eNOS. A hiperinsulinemia estimula produção de endotelina pelas células endoteliais promovendo disfunção no endotélio por se contrapor aos efeitos vasodilatadores do NO e por aumentar a produção de superóxido. Níveis elevados de insulina tem sido relacionado como causa de disfunção endotelial em voluntários saudáveis, embora, em diabéticos o tratamento com este hormônio melhore a vasodilatação. A resistência à insulina com hiperinsulinemia e aumento de ácidos graxos livres seria o provável mecanismo inicial de disfunção endotelial e, com o desenvolvimento posterior da hiperglicemia haveria piora do dano endotelial<sup>12</sup>.

### Ácidos graxos livres

A nível vascular observa-se diminuição da vasodilatação endotélio dependente após infusão de uma emulsão lipídica com aumentos transitórios nos ácidos graxos livres circulantes em voluntários saudáveis. Os ácidos graxos livres reduzem a biodisponibilidade do NO por inibição da atividade da eNOS e estimulação da produção de espécies reativas de oxigênio pela NADPH oxidase<sup>24</sup>.

O óxido nítrico (NO) é produzido continuamente pelas células endoteliais, por meio de oxidação do aminoácido L-arginina em L-citrulina. Esse processo é regulado pela ação de duas enzimas endoteliais: NO sintase (eNOS) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato 21 (NADPH). Na hipercolesterolemia se observa redução da biodisponibilidade de NO. A hipercolesterolemia promove maior produção de radicais livres pela ação da NADPH oxidase, os quais inativarão as moléculas de N. O aumento de radicais livres, nesse ambiente hipercolesterolêmico, também resulta em maior formação de LDL oxidada, que irá interferir com o processo de transcrição nuclear da enzima e NOS, além de reduzir a estabilidade intracelular do RNA (ácido ribonucleico) mensageiro, que codifica essa enzima, o que diminui na sua síntese e, conseqüentemente a produção de NO. Em estudos experimentais da microcirculação, o aumento do fluxo das artérias induz a vasodilatação do lúmen arterial, proporcional ao aumento do fluxo local. Nos indivíduos normais, essa resposta é dependente da integridade do endotélio. Em hipertensos e hipercolesterolêmicos, que apresentam redução da atividade e biodisponibilidade do NO, essa vasodilatação não foi observada<sup>25</sup>.

Indivíduos obesos, especialmente com predomínio da gordura visceral, apresentam valores maiores de triglicérides de jejum e menores de HDL, alterações na lipemia

pós-prandial nestes indivíduos obesos também foram relatados por Lima *et al.* (2002)<sup>26</sup>, o que nos faz concluir que estes níveis elevados de ácidos graxos livres esta relacionado com o comprometimento da vasodilatação endotelial.

### Endotelina

A endotelina I é um importante peptídeo vasoconstritor secretado pelas células endoteliais em resposta a insulina e outros agonistas. Níveis elevados são observados em indivíduos com resistência insulínica e naqueles com aterosclerose, sugerindo um possível mecanismo patogênico<sup>12</sup>.

### Sistema renina-angiotensina

Atividade do sistema renina-angiotensina está aumentado nos estados de resistência insulínica, hipertensão arterial e no curso da aterosclerose. Os componentes do sistema renina-angiotensina exercem seus efeitos no endotélio através de inúmeros mecanismos e por isso a inibição desse sistema traz benefícios nos estados de resistência insulínica melhorando a função endotelial e a sensibilidade insulínica<sup>12</sup>.

### Adipocinas

O tecido adiposo apresenta uma capacidade secretora de substâncias com efeitos biológicos importantes com atuação local e sistêmica, e que teriam relação direta com resistência insulínica. Estas substâncias são: A leptina, a resistina, o peptídeo inibidor do ativador de plasminogênio-I, o TNF- $\alpha$ , a interleucina-6, o peptídeo estimulador da acilação, a grelina e a adiponectina. Com exceção desta última, todos os demais são produzidos em maior quantidade com o aumento do tamanho do tecido adiposo. A adiponectina atua aumentando a sensibilidade à insulina e apresenta sua produção diminuída com aumento da massa adiposa<sup>13</sup>.

### Lecitina

O papel da lecitina: colesterol acetiltransferase (LCAT) é uma enzima encarregada de esterificar o colesterol livre extracelular e participar na conversão das subfrações de lipoproteínas de alta densidade, porém desconhece seu papel na doença carotídea. Há dados que sugerem uma elevada velocidade de esterificação da LCAT não é necessária para a proteção vascular e que a enzima media a esterificação das HDLs na presença de concentrações suficientes da subfração HDL2, enquanto que a mesma reação de esterificação pode ser aterogênica quando há elevadas concentrações de C-LDL, de forma que o potencial efeito protetor ou antiaterogênico da LCAT está em dependência da qualidade das HDL e das concentrações da C-LDL<sup>27</sup>.

### A calcificação e a aterosclerose

Pesquisas recentes sugerem que o cálcio já está presente na placa aterosclerótica nos seus primeiros estágios

quando a lesão é constituída predominantemente de estrias de gordura. Entretanto, nesse estágio, o cálcio não pode ser identificado por meio dos métodos não invasivos atuais. À medida que a lesão progride com a adição de colesterol, de células inflamatórias e do tecido fibróticos, o cálcio se acumula sob a forma das placas, na base da íntima e torna-se identificável pela tomografia computadorizada. As lesões sem calcificação, em sua quase totalidade, não apresentam obstrução significativa do lúmen coronário. Isso demonstra que a identificação do cálcio e sua quantificação permitem, de certa forma, dimensionar o grau de doença arterial coronária existente<sup>11</sup>.

### **A inflamação subclínica e a proteína C-reativa (PCR)**

A PCR é um reagente de fase aguda que se eleva muito durante a resposta inflamatória desencadeada por injúria tecidual ou infecção é primariamente sintetizada pelo fígado, tem sua liberação estimulada pela interleucina-6 e outras citocinas pró-inflamatórias. A PCR ativa o complemento, aumenta a lesão endotelial mediada por células T, induz a expressão de moléculas de adesão, estimula a produção de fator tecidual pelos macrófagos, reduz a produção de óxido nítrico, eleva expressão e atividade do inibidor 1 do ativador do plasminogênio nas células endoteliais, inibe a angiogênese. A PCR elevada pode prever eventos como infarto do miocárdio, acidente vascular encefálico, arteriopatia periférica ou mesmo morte súbita<sup>11</sup>.

O espessamento da camada íntima e média da carótida aumenta com a carga de fatores de risco cardiovasculares tradicionais e a espessura aumenta de forma significativa nos sujeitos que apresentam síndrome metabólica associada a níveis elevados de PCR (inflamação subclínica sugerindo o aumento do risco aterosclerótico nesse paciente) e a importância desse marcador de aterosclerose subclínica ajudaria categorizar melhor o risco cardiovascular de cada indivíduo e que poderia levar a uma intervenção mais agressiva nesses pacientes<sup>28</sup>.

Entretanto, a dosagem da PCR pode ser utilizada como ferramenta adicional na decisão acerca das estratégias diagnósticas e terapêuticas, não sendo recomendada para pacientes de risco cardiovascular reconhecidamente elevado (mais que 20% em 10 anos). Seu emprego com objetivo de monitorar tratamentos ou aferir a atividade da doença não é recomendado<sup>11</sup>.

### **Consequências hemodinâmicas da obstrução do fluxo sanguíneo cerebral em decorrência da formação da placa ateromatosa na artéria carótida.**

O contributo da artéria carótida interna (ACI) extracraniana na gênese do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi) processa-se, fundamentalmente, por um mecanismo tromboembólico através da placa aterosclerótica localizada, sobretudo, na bifurcação carótida. Este fato

conduz a uma oclusão arterial intracraniana, causada por embolismo artério-arterial ou extensão intracraniana de um trombo carotídeo, provocando uma insuficiência hemodinâmica a jusante de uma estenose grave<sup>7</sup>.

As alterações hemodinâmicas condicionam uma restrição de fluxo e de pressão, implicando uma diminuição da perfusão nas áreas do cérebro mais afetadas do local da estenose e com menor circulação colateral<sup>29</sup>.

Mesmo perante uma oclusão carotídea grave, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode permanecer inalterado através de mecanismos compensatórios. O primeiro mecanismo a desenvolver-se aquando de uma redução da pressão de perfusão distalmente a uma lesão oclusiva é a dilatação, por autorregulação, da resistência vascular, no sentido da manutenção de um FSC adequado. O FSC aumenta, ao longo do tempo, à medida que a circulação colateral se desenvolve<sup>30,31</sup>.

### **Manifestações clínicas**

A doença carotídea cursa frequentemente sem sintomas mesmo na presença de estenose suboclusiva ou de oclusão completa devido ao potencial de colateralização proporcionada pelo polígono de Willis, pelas numerosas anastomoses arteriais e pelo fenômeno de autorregulação cerebral que permite manter o fluxo cerebral no contexto de variações da pressão de perfusão. O primeiro mecanismo a desenvolver-se no momento de uma redução da pressão de perfusão distalmente a uma lesão oclusiva é a dilatação por autorregulação de resistência vascular, no sentido da manutenção de um fluxo sanguíneo cerebral que aumenta ao longo do tempo à medida que a circulação colateral se desenvolve<sup>1</sup>.

Campos (2004)<sup>32</sup>, descreve como os sintomas mais prováveis a amaurose, parestesia e parésia em membros inferiores, superiores e face, e afasia, com duração de poucos minutos, embora possam durar até 24 horas.

### **As placas ateroscleróticas**

A avaliação morfológica das placas carotídeas necessita uma exploração ultrassonográfica adequada com cortes transversos e longitudinais, parâmetros adequados da ecografia modo B com ganho, foco e frequência adequadas, Doppler colorida e power doppler. Deve-se precisar a localização do vaso acometido sabendo suas dimensões, pois placas volumosas tem mais chance de se tornar sintomáticas, seja pelo grau de estenose que determinam, seja pelo potencial emboligênico. São também classificadas em homogêneas e heterogêneas como tipo 1 sendo as placas uniformemente ecolucentes com ou sem fina camada ecogênica, tipo 2 como placas predominantemente ecolucentes com menos de 50% de área ecogênica, tipo 3 são placas predominantemente ecogênicas com menos de 50% de área evoluente, tipo 4 placas uniformemente ecogênicas e tipo 5 não podem ser classificadas devido a grandes calcificações produzindo sombras acústicas. As

placas não complicadas são caracterizadas como lesões uniformes, caracterizadas por abundância de tecido muscular liso e fibroso com superfície lisa e ausência de calcificação, já as placas complicadas são clinicamente perigosas por serem instáveis com superfície irregular com perda do revestimento endotelial<sup>33</sup>.

**Diagnóstico**

Apesar de alguns trabalhos apresentarem uma fiabilidade diagnóstica situada entre 92% a 100%, a exatidão dos resultados da ecografia- Doppler depende, em grande medida, da experiência e habilidade técnicas de quem realiza o exame e da experiência de quem o interpreta. As lesões arteriais proximais, cuja frequência é inferior a 2%, podem ser diagnosticadas pela exploração física e pelo espectro ultrassonográfico, sobretudo quando apresentam repercussão hemodinâmica. Apesar da importância clínica da ecografia-Doppler a cores transcraniana, o reconhecimento de uma rede arterial colateral em doentes com estenoses ou oclusões da ACI torna-se difícil. Em alguns casos é complicada a abordagem e a interpretação dos achados, nomeadamente: o ângulo de incidência dos ultrassons não é o adequado, as velocidades de fluxo são baixas, após radioterapia, existem calcificações, fibrose cicatricial ou aneurismas intracerebrais e malformações vasculares. As estenoses proximais à zona do arco aórtico e as distais (a nível do sifão e da bifurcação carotídea) são dificilmente estudadas com os ultrassons. É possível que a exuberância das carótidas externas tenha contribuído para uma interpretação de ausência de lesões nas carótidas internas. O diagnóstico ultrassonográfico relativamente a detecção de ulcerações da placa tem uma sensibilidade baixa (33%) e uma especificidade de 76%, sendo atribuídos nestes casos valores preditivos positivos de 54% e preditivos negativos de 57%. O uso de ecografia com contraste demonstrou a sua utilidade no diagnóstico dos casos acima descritos, com fiabilidade de 100% no diagnóstico de oclusões carotídeas<sup>7</sup>.

A RNM-CE apresenta maior exatidão conforme aumenta o grau de estenose. Não obstante, alguns autores também reconhecem as limitações da RMN CE: estenoses no nível da bifurcação; a proximidade de estruturas ósseas (base do crânio); os artefatos que surgem com o movimento, como a deglutição; e as anomalias de fluxo eu se produzem nos ramos ou nas curvaturas dos vasos, ou as heterogeneidades locais de campo geradas pelo cálcio ou a hemorragia no seio da placa. Estes fatores condicionam a interpretação deste exame<sup>34</sup>.

Uma hipoperfusão mínima crônica pode levar ao aparecimento de apoptose neuronal e a alterações do comportamento. Existe ainda, com caráter de cronicidade, uma alteração da função mitocondrial que contribui para a lesão do tecido cerebral Este padrão de alteração da circulação na região frontal cerebral foi demonstrado também pelo EEG, o qual revelou atividade letificada nas regiões

fronto-temporais, de vascularização através da carótida<sup>35</sup>.

A angiografia cerebral é considerada como a prova de ouro na avaliação da estenose carotídea, torna-se necessário a realização de angiografia em pacientes com estenoses carotídeas significativas (>50%) bilaterais, oclerações carotídeas e, em qualquer caso, sempre que existam dúvidas diagnósticas ou baixa fiabilidade do estudo ultrassonográfico ou RNM cerebral<sup>36</sup>.

**Tratamento**

Ao conduzirmos o tratamento do paciente com estenose de carótida extracraniana devemos sempre ter em mente a importância dos sintomas, correlacionando-os com a instabilização das placas, com o ataque isquêmico transitório e com o aumento da taxa de acidente vascular cerebral. Pacientes sintomáticos com estenose > 70% tem evidencias firmadas para a endarterectomia, enquanto sintomáticos com estenose <50% não apresentaram benefício da cirurgia sobre o tratamento clínico isolado. Para os assintomáticos, estenoses < 60% mantém melhor evidência para tratamento clínico e estenoses > 60% tem um benefício significativo para endarterectomia. Em todas as situações devem sempre pesar na decisão, entre o tratamento clínico e o cirúrgico, as condições clínicas do paciente e o risco perioperatório do serviço, não ultrapassando 3% para os pacientes assintomáticos<sup>32</sup>.

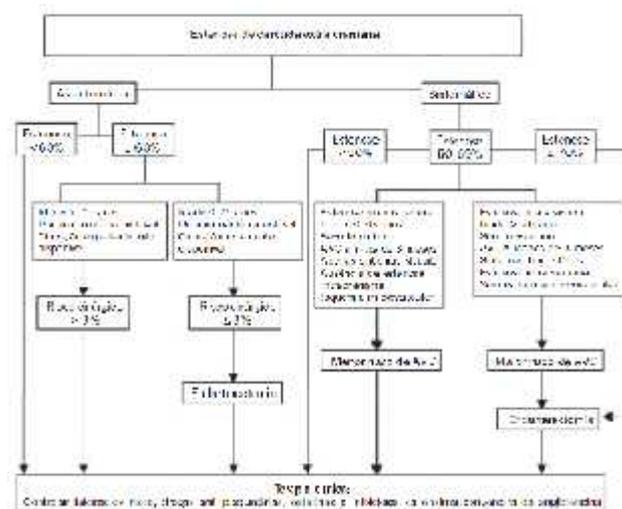


Figura 1. Condução na estenose de carótida extracraniana<sup>10</sup>.

A abordagem terapêutica consiste no controle da hipertensão arterial, da dislipidemia e na antiagregação, inicialmente, e, posteriormente, anticoagulação. Introdução de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina com ações desempenhadas de antiproliferação do músculo liso vascular, endoteliais, fibrinolíticas e de estabilização da placa de ateroma. As estatinas reduzem o colesterol-LDL e estabilizam e atuam na regressão da placa de ateroma, diminuem a resposta inflamatória, a ativação dos macrófagos e a expressão do fator tecidual e inibem a

agregação plaquetária. Na utilização do AAS é advogado o uso terapêutico antiplaquetário na prevenção secundária dos AVCs<sup>7</sup>.

Além disso, na terapia genética, é grande a expectativa de como a compreensão da base genética da doença arterial coronariana possa aperfeiçoar o seu manejo e a sua prevenção. Diversos genes têm sido responsabilizados no seu desenvolvimento e progressão como também na resposta do indivíduo quando exposto aos fatores de risco e ao ambiente. Vários polimorfismos genéticos foram associados com aterosclerose e de forma geral estes genes candidatos estão implicados nas vias bioquímicas de processos que propiciam o desenvolvimento da aterosclerose<sup>10</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

É amplamente aceito que os componentes da síndrome metabólica estão ligados à resistência insulínica, e esta por sua vez, está intimamente ligada a obesidade e dislipidemia. A condição pró-inflamatória decorrente do aumento da adiposidade constitui um elo potencial entre a resistência insulínica e a disfunção endotelial, associando-se também a instalação do processo de aterogênese.

É evidente a relação de estenose de carótida com a doença arterial coronariana, com ataque isquêmico transitório e, conseqüentemente, com acidente vascular cerebral. Todas estas doenças possuem alta prevalência, alta morbimortalidade, com fatores de risco comuns entre elas e, portanto dignos de uma abordagem abrangente e resolutiva.

As enfermidades crônicas não transmissíveis envolvendo doenças vasculares no coração e cérebro constituem um problema de saúde de primeira ordem sobre os quais os profissionais da área de saúde devem desempenhar maiores esforços, pois se trata de doenças preveníveis o que faz com que as investigações para sua prevenção, diagnóstico precoce e tratamento sempre são justificáveis.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Smith SC, *et al.* Principles for national and regional guidelines on cardiovascular disease prevention. A scientific statement from the word heart and stroke forum. 2004; 109(24):3112-21.
- [2] Robbins e Cotran. Bases patológicas das doenças/ [editores] Kumar, Abbas, Fausto; [tradução maria da Conceição Zacharias... et al.]. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
- [3] Gagliardi RJ, *et al.* Comparação das frações de HDL e LDL colesterol como fatores de risco para aterosclerose carotídea. Arquivo Neuropsiquiatria. 1995; 53(4):730-6.
- [4] Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(4Supl.3):1-22
- [5] Chequer G, *et al.* Espessamento médio intimal da carótida e função endotelial na doença coronariana. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2006; 87(2):84-90.
- [6] Tedeschi BF, *et al.* Angioplastia de carótida com implantes de stent e uso de filtro de proteção neuroembólica: resultados imediatos e evolução de um ano. Rev Socerj. 2008; 21(5):273-80.
- [7] Pina PR, *et al.* Oclusão Carotídea Bilateral Completa. Medicina Interna. 2004; 11(3):132-8.
- [8] Carnellosso ML, *et al.* Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na região leste de Goiânia (GO). Ciência & Saúde Coletiva. 2010; 15(1):1073-80.
- [9] Ganong LH. Integrative reviews of nursing research. Res Nurs Health. 1987; 10(1):1-11.
- [10] Magalhães MEC, *et al.* Novas perspectivas no tratamento das dislipidemias. Revista da Socerj. 2004; 17(2):105-11.
- [11] Esporcatte R, *et al.* Aterosclerose, inflamação e infecção. Revista da Socerj. 2004; 17(1):19-25.
- [12] Bahia L, *et al.* O Endotélio na Síndrome Metabólica. Arq. Bras. Endocrinologia Metabólica. 2006; 50(2):291-303.
- [13] Barbalho SM, *et al.* A Síndrome metabólica e sua relação com a resistência à insulina, disfunção endotelial e aterogênese. Nutrie: Rev Soc Bras Alim Nutrição. 2007; 32(1):89-100.
- [14] Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin actions molecular targets of insulin resistance. J Clin Invest. 2000; 106:165-9.
- [15] Freitas EV. Triglicerídeos e doença arterial coronariana. Revista da socerj. 2004; 17(1):45-9.
- [16] Goldstein J, *et al.* Familial hypercholesterolemia. The metabolic and molecular bases of inherited disease. egraw-hill. New York. 2001; 2863-913.
- [17] Marks D, A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2003; 168:1-14.
- [18] Williams RR, Hunt SC, Schumacher C, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, *et al.* Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics (US MEDPED). Am J Cardiol 1993; 72:171-6.
- [19] Hopkins PN, *et al.* Dyslipoproteinemia in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E2. Evidence for a gene-gene interaction. 1991; 11(5):1137-46.
- [20] Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, Gregg RE, Zech LA, Hoeg JM, Mc Manus B, Robert WC, Brewer HB Jr. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. Am J Cardiol 1984; 54(1):20-30.
- [21] Santos RD, *et al.* Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. Atherosclerosis 2007; 18. No prelo.
- [22] Rader DJ, *et al.* Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. Clin Invest. 2005; 111:1795-1803.
- [23] Paolisso G, Giugliano D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? Diabetologia. 1996; 39:357-63.
- [24] Steinberg HO, *et al.* Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. J Clin Invest. 1997; 1230-39.

- [25]Marte AP, Santos. RD. Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial. Revista Brasileira de Hipertensão. 2007; 14(4):252-7.
- [26]Lima JG. Dislipidemia Pós-prandial Como Achado Precoce em Indivíduos Com Baixo Risco Cardiovascular. Arq. Bras. Endocrinologia Metabolica. 2002; 46(3):249-54.
- [27]Mantilla MET. La lecitina: colesterol aciltransferasa y la enfermedad carotídea. Rev Cubana Angiol Circ. Vasc. 2014; 14(2).
- [28]Acevedo M, *et al.* modificacion del grosor intima-media carotídeo segun factores de riesgo clásicos y síndrome metabólico com o sin inflamacion. Revista Chinela de Cardiologia. 2009; 28(4):337-48.
- [29]Vernieri F, *et al.* Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity Stroke. 1999; 30:593-8.
- [30]Powers WJ, *et al.* Influence of cerebral hemodynamics on stroke risk: one year follow-up of 30 medically treated patients. Ann Neurol. 1989; 25:325-30.
- [31]Coyle P, *et al.* Collateral development after carotid artery occlusion in fischer344 rats Stroke. 1990; 21:316-21.
- [32]Campos BAG, *et al.* Estenose de carótida extracraniana. Arquivos brasileiros de Cardiologia. 2004; 83(6):528-32.
- [33]Junior JOD. Caracterização morfológica das placas ateroscleróticas carotídeas. News artigos Cetrus. Ano 2, edição 11, julho de 2010.
- [34]Heiserman JE, *et al.* Carotid artery stenosis: clinical efficacy of twodimensional time off light MR angiography. Radiology. 1992; 182:761-8.
- [35]Bennett SA, *et al.* Chronic cerebral hypoperfusion elicits neuronal apoptosis and behavioural impairment. Neuro Report. 1998; 9(1):161-6.
- [36]Lustgarten JH, *et al.* Carotid endarterectomy after non invasive evaluation by Duplex Ultrasonography and Magnetic Resonance Angiography. Neurosurgery. 1994; 34:612-9.
- [37]Hopkins PH. Familial hypercholesterolemia improving treatment and meeting guidelines. Intern J Card. 2003; 89:13-23.
- [38]Wilson PW, D' Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk fator categories. Circulation 1998; 97:1837-47.

