

## VIII SEMINÁRIO

---

### **Tema: ATEROSCLEROSE E TROMBOSE**

#### **Subtemas:**

- Clínica da aterosclerose
- Bioquímica da parede vascular
- Lesões hemodinâmicas

#### **Intervenientes:**

- Docentes convidados:
    - Doutor Fausto Pinto (Clínica Universitária de Medicina I)
    - Doutor António José Cidadão (Instituto de Histologia)
    - Dr. Mário Marques (Instituto de Fisiologia)
  - Docentes do Instituto de Bioquímica/FML:
    - Dr. Henrique Sobral do Rosário
-

## CLÍNICA DA ATEROSCLEROSE

### Introdução

- Significado das apresentações clínicas. Isquémia do miocárdio. O que é a angina de peito? Síndrome isquémico agudo (enfarte agudo do miocárdio *versus* angina instável). Acidentes vasculares cerebrais. Insuficiência arterial periférica.
- Como avaliar a gravidade da doença isquémica? Métodos de imagem: não invasivos (electrocardiograma, ecocardiograma, cintigrafia de perfusão); invasivos (angiografia). Como avaliar a função endotelial? Avaliação da vasomotricidade (por exemplo, com acetilcolina) e fluxo (por exemplo com adenosina ou papaverina).
- Como intervir na história natural da aterosclerose?
  - **Prevenção primária** (factores de risco – tabagismo, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, obesidade, sedentarismo);
  - **Prevenção secundária** (correção dos factores de risco, papel dos antiagregantes plaquetários);
  - **Prevenção terciária** (terapêutica médica, de intervenção – angioplastia por balão, cirurgia).

### *I – Significado das apresentações clínicas.*

A aterosclerose é a principal responsável pela mortalidade e morbilidade no Mundo Ocidental. A sua localização arterial pode assumir vários aspectos, originando várias situações patológicas, das quais as mais frequentes são os acidentes vasculares cerebrais (AVC), os síndromes isquémicos do miocárdio (angina instável ou enfarte agudo do miocárdio) e insuficiência arterial periférica.

### *II – Como avaliar a gravidade da doença isquémica?*

É hoje em dia possível avaliar a gravidade da doença aterosclerótica, quer antes desta se manifestar quer após ter ocorrido um evento arterial, neste caso para fazer a chamada estratificação do risco. Assim, em relação à aterosclerose coronária, para além dos elementos de ordem clínica (por exemplo, história de angina de peito de esforço) há um conjunto de métodos que nos permitem avaliar a sua gravidade. Incluem-se nestes os métodos não-invasivos (por exemplo, electrocardiograma, ecocardiograma, cintigrafia de perfusão) e os invasivos (como a angiografia coronária). É ainda possível não só avaliar a morfologia da árvore coronária mas também a sua vasomotricidade, através de testes de estimulação utilizando determinados fármacos. Assim, utilizando ergonovina é possível diagnosticar espasmo coronário, e o uso de acetilcolina permite-nos avaliar se a função endotelial está intacta, originando vasodilatação se o endotélio estiver íntegro (através da libertação de monóxido de azoto), ou vasoconstrição se houver disfunção endotelial. Existem ainda outros métodos que nos permitem avaliar mais detalhadamente a morfologia da placa aterosclerótica (ultrassonografia intracoronária) e o fluxo sanguíneo coronário, incluindo a reserva de fluxo coronário, índice também da função da microcirculação coronária (Doppler intracoronário).

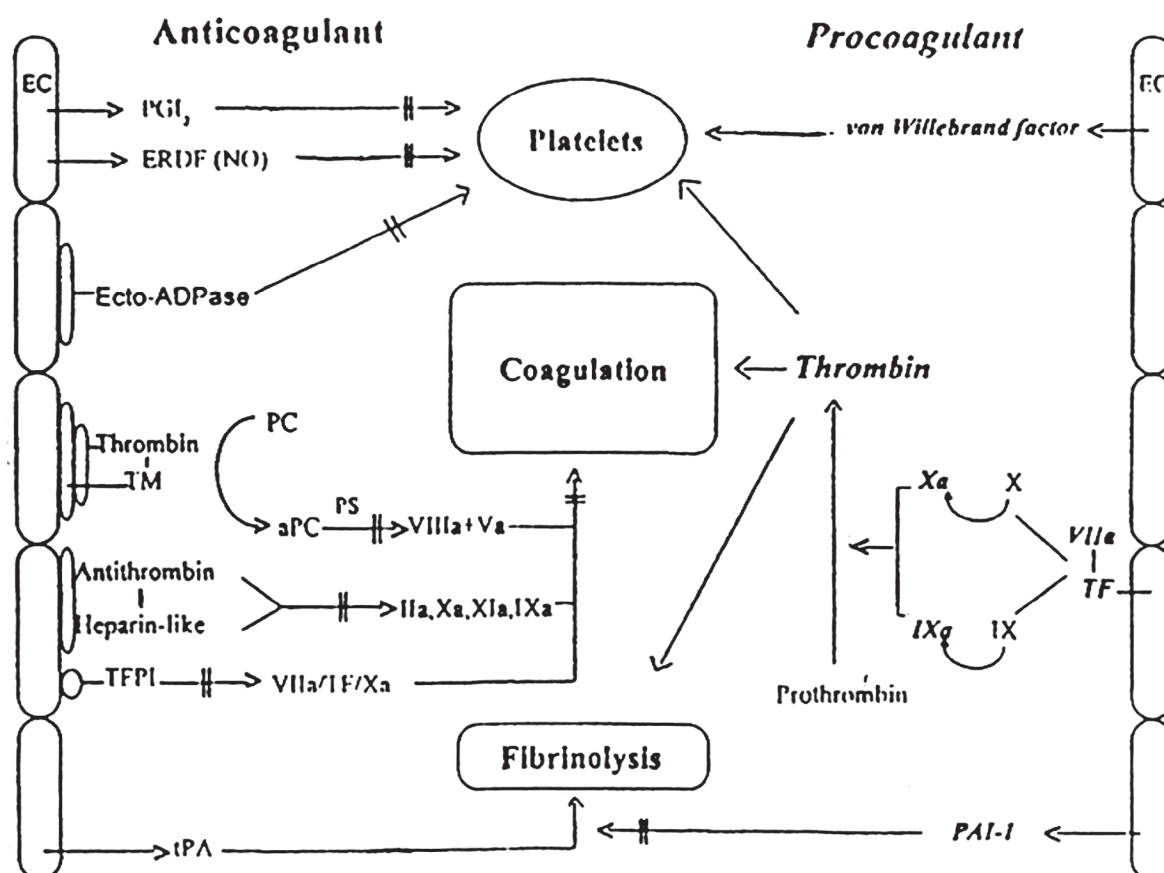
### *III – Como intervir na história natural da aterosclerose?*

De que forma é que podemos intervir na história natural da aterosclerose, como a coronária? Em primeiro lugar através da chamada prevenção primária, procurando corrigir os factores de risco que hoje em dia sabemos serem

responsáveis pelo desenvolvimento da aterosclerose. Entre estes os mais importantes são a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia, a diabetes mellitus e o tabagismo, pelo que a identificação destas situações é fundamental, dado que a sua correcção permite interferir dramaticamente no desenvolvimento de complicações graves. Uma vez feito o diagnóstico de isquémia do miocárdio é possível interferir através do recurso a fármacos (por exemplo, antagonistas dos canais de cálcio, nitratos, bloqueadores dos receptores b-adrenérgicos) ou revascularizando os territórios em sofrimento, quer por métodos de intervenção (por exemplo, angioplastia por balão), quer por métodos cirúrgicos (“bypass” aorto-coronário).

# MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE REGULAÇÃO DA FUNÇÃO DA PAREDE VASCULAR

- *NO (monóxido de azoto)*:
  - Síntese endotelial por intermédio da enzima NO sintase (isoenzima endotelial); dependência da arginina.
  - Mecanismo de acção da guanilato ciclase, com GMPc como 2.º mensageiro.
  - Acção a nível do músculo liso vascular – relaxamento muscular.
  - Acções vasculares acessórias: inibição da adesão e activação plaquetária; inibição da adesão e migração leucocitária.



- *Endotelina:*

- Molécula peptídica (21 a.a.); endotelina I como isoforma endotelial.
- Acção na célula-alvo: 2 sub-tipos de receptores membranares ( $ET_A$  e  $ET_B$ , com diferentes localizações); da via dos fosfoinositóis e despolarização da membrana celular.
- Acção a nível do músculo liso vascular – contracção muscular, por  $\uparrow$  do  $Ca^{2+}$  intracelular.
- Acções vasculares acessórias: activação leucocitária; mitogénio e co-mitogénio celular (células musculares lisas, fibroblastos).

- *Inervação da parede vascular:*

- Diferentes tipos de terminações nervosas vasculares: inervação vegetativa simpática (norepinefrina; ATP); inervação purinérgica (ATP); inervação sensitiva peptidérgica (substância P; CGRP; ATP).
- Interações tróficas entre endotélio e terminações nervosas vasculares como reguladoras da função da parede vascular.

- *Endotélio como superfície anti-coagulante versus pro-coagulante:*

### Bibliografia:

1. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996; 127:1-11
2. The role of endothelin in coronary atherosclerosis. *Mayo Clin. Proc.* 1996; 71:769-777.
3. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu. Rev. Med.* 1996; 47:315-331.

## CASO CLÍNICO

### Parte I

Um homem de 55 anos veio à Consulta de Cardiologia por queixas de dor retrosternal.

Tinha história de hipertensão arterial desde há 10 anos controlada medicamente, e de hipercolesterolemia. Refere desde há 2 meses episódios de mal retrosternal, com irradiação à mandíbula e membro superior esquerdo, relacionados sobretudo com as emoções mas também desencadeados pelo frio, com duração de 4-5 minutos. Realizou ECG em repouso que é normal; fez prova de esforço em tapete rolante que é inconclusiva; e fez um Holter (registo ECG durante 24 horas) que mostra alterações da repolarização ventricular com infradesnívelamento do segmento ST-T com cerca de 3 mm, sem relação com qualquer esforço. É iniciada terapêutica com nitratos,  $\beta$ -bloqueantes e ácido acililsalicílico.

Ao fim de 1 mês o doente refere ausência de melhoria significativa dos sintomas, pelo que foi recomendada realização de coronariografia, a qual revelou irregularidades do lúmen das artérias coronárias, sem estreitamentos significativos (<50%). Foi realizado teste de provocação com a ergonovina que desencadeou espasmo da artéria coronária direita, no seu segmento médio, numa zona com uma lesão de 30% de estenose antes da ergonovina, acompanhado de dor retrosternal e de alterações do ECG. O doente é então medicado com diltiazem (antagonista dos canais de cálcio), mantendo os nitratos e o ácido acetilsalicílico.

Após a terapêutica instituída refere melhoria das queixas, tendo ficado assintomático.

### Parte II

Cerca de 1 ano depois, na sequência duma emoção (morte de familiar), refere episódio de dor retrosternal, transfixiva, prolongada, com sensação de náuseas, e hipersudorese, pelo que re-

corre ao Serviço de Urgência após 3 horas de dor. Aí é diagnosticado enfarte agudo do miocárdio da parede anterior em evolução, pelo que fez trombólise com rtPA, com critérios de reperfusão, tendo uma evolução clínica não complicada.

Fez prova de esforço pré-alta que desencadeou isquémia do miocárdio, pelo que repetiu cateterismo coronário. Este demonstrou a existência duma lesão crítica da artéria descendente anterior esquerda, que foi submetida a PTCA (angioplastia por balão) com bom resultado. O doente teve alta medicado com captopril (inibidor da enzima de conversão da angiotensina), nitratos, diltiazem e ácido acetilsalicílico, encontrando-se clinicamente bem ao fim de 6 meses de “follow-up”.

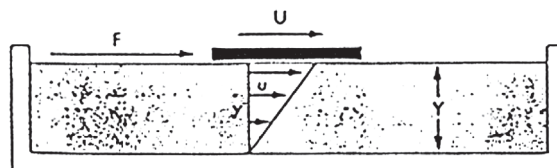
## ATEROSCLEROSE E FACTORES HEMODINÂMICOS

As lesões ateroscleróticas são mais frequentes na circulação sistémica, nas artérias, em zonas de fluxo em turbilhão (ramificações, curvaturas e dilatações fusiformes) e apresentam graus de gravidade muito variáveis de território para território vascular. Assim, os territórios vasculares que mais frequentemente provocam manifestações clínicas devidas a aterosclerose são as artérias musculares de tamanho médio (coronárias, carótidas, basilar, vertebrais, ilíacas e femurais) e as artérias de grande calibre (aorta), sendo neste caso frequentes as lesões de tipo aneurismático. Estes factos sugerem fortemente a implicação de factores biofísicos do fluxo sanguíneo na génese, localização e gravidade destas lesões.

A primeira evidência da importância do “stress” hemodinâmico na génese das lesões ateroscleróticas data de 1916 (Halsted) em que a dilatação pós-estenótica de vasos foi atribuída a “fadiga” da parede vascular. Em 1968, Holman responsabiliza as vibrações associadas ao fluxo em turbilhão por esse facto. Em 1973, Ross reúne as teorias de Virchow, em que as lesões eram

atribuídas a danos ligeiros mas contínuos, e Rokitsky, em que pequenos trombos murais no local da lesão estimulavam o crescimento de células musculares lisas que se incorporavam nas lesões do vaso, e formou a teoria da “response-to-injury hypothesis of atherosclerosis”. Por outras palavras, a agressão continuada do vaso vai acabar por “fatigar” o vaso, que sofre importantes transformações estruturais e bioquímicas que acabam por conduzir às lesões ateroscleróticas – “teoria de fadiga da aterosclerose”.

Para que seja possível entender, do ponto de vista biofísico, os principais determinantes que justificam esta hipótese sobre a génese e localização das lesões ateroscleróticas nos vasos, será fundamental definir tensão de cisalhamento e velocidade de cisalhamento.



Tensão de cisalhamento =  $F / A$   
Relação de cisalhamento =  $du / dy$   
Viscosidade =  $(F/A) / (u/y)$

Os gradientes de tensão de cisalhamento são fundamentais para a génese das placas de aterosclerose (Oshinsky, 1995). Assim, são esses gradientes que provocam “stress” hemodinâmico, causando proliferação de células endoteliais, proliferação do tecido conjuntivo subendotelial e perda da tensão das fibras elásticas. Esta “hipótese de fadiga” da aterosclerose foi comprovada por Stehbens, em 1990, onde foi induzida aterosclerose em aneurismas, em fistulas arterio-venosas e em anastomoses vasculares em U, efectuadas experimentalmente em animais com dieta pobre em colesterol.

Particularmente interessantes são os recentes trabalhos de Topper e col. (Boston), do final de 1996, que demonstram que o principal determinante biofísico para a génese da aterosclerose é a diferente expressão dos genes da superóxido

dismutase do manganésio, da ciclo-oxigenase 2 e da sintetase do monóxido de azoto (substâncias anti-ateroscleróticas) consoante a tensão de cisalhamento se verifica em fluxo laminar ou em turbilhão. Com efeito, enquanto que no primeiro caso à expressão daqueles genes, no segundo tal não se verifica. Poderemos afirmar que esta será a consequência química do fenómeno físico.

### Bibliografia principal:

1. Braunwald E "Heart Disease – A textbook of cardiovascular Medicine". Ed. Saunders Company, 1992.
2. Stehbens WE, Davis PF, Martin BJ "Hemodynamic induction of atherosclerosis". Liepsch DW (ed.): Blood flow in large arteries: Application to atherogenesis and clinical medicine. Basel, 1990, vol. 15, pp 1-12.

