

## XIV SEMINÁRIOS

---

### **Tema: ATEROSCLEROSE E HIPERLIPIDEMIAS**

#### **Subtemas:**

- Lesões ateroscleróticas
- Aspectos bioquímicos das lipoproteínas e lipidémias
- Abordagem cirúrgica da obstrução aterosclerótica

#### **Intervenientes**

- Docente do Instituto de Bioquímica/FML:
    - Dr. João Paulo Guimarães (Assistente convidado, Interno do Internato de Cirurgia Vascular)
  - Docentes convidados:
    - Dra. Maria José Ferreira (Interno do Internato Cirurgia Vascular /HSM)
    - Dr. Peixoto Menezes (Assessor de Anat. Patológica /HSM)
  - Aluna:
    - Isabel Goulão
-

## LESÕES ATEROSCLERÓTICAS

*Peixoto de Meneses*

A aterosclerose é uma doença complexa, de natureza multifactorial. Constitui a doença mais frequente dos grandes vasos, sendo responsável por síndromes de isquemia dos órgãos vitais do organismo humano. É por isso, a principal causa de morbidade e mortalidade na Europa, Estados Unidos da América e Japão.

A deposição de lípidos e proteínas na íntima da aorta constitui, provavelmente, um dos estádios iniciais da doença. Numa fase ulterior, a proliferação de diferentes elementos celulares da íntima e a neoformação de colagénio vão conduzir ao estabelecimento de lesões irreversíveis e progressivas. A lesão fundamental da doença constituída denomina-se placa de ateroma e tem, como localização preferencial, áreas onde a tortuosidade dos vasos e a turbulência do fluxo sanguíneo são mais elevados. A artéria aorta é a localização mais frequente, seguindo-se as coronárias, cerebrais e as artérias dos membros inferiores.

São bem conhecidos os aspectos microscópicos (histologia) dos diferentes estádios de formação das placas de ateroma. A placa de ateroma “clássica” é formada por um núcleo contendo restos de diferentes elementos derivados do sangue, cristais de colesterol, células esponjosas, células musculares lisas, rodeados por tecido fibroso. A estrutura microscópica das placas apresenta variações consideráveis numa mesma artéria. Embora a aterosclerose seja, primariamente, uma doença da íntima, a camada média é frequentemente sede de lesões secundárias. As placas podem, em consequência de diferentes alterações hemodinâmicas e outras, tornar-se instáveis e ocasionar a oclusão súbita dos vasos.

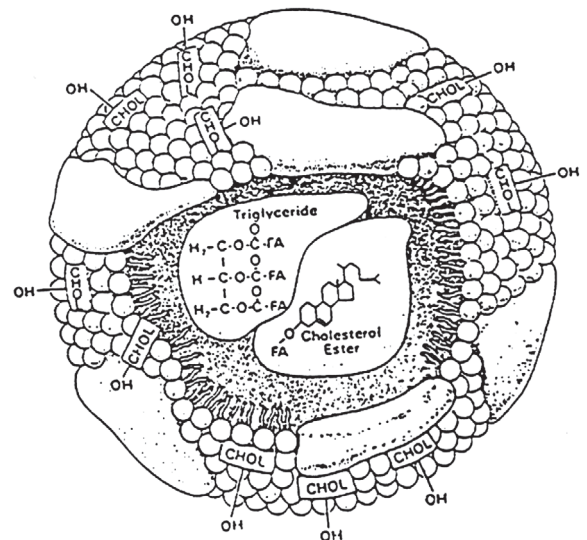
Desde o século passado têm sido postuladas diferentes hipóteses acerca da etiologia e significado da aterosclerose. É consensual a noção de que a aterosclerose é uma doença em cuja génese concorrem múltiplos factores, dependentes quer do hospedeiro quer do meio. Alguns autores sustentam que as lesões de aterosclerose representam a expressão de um mecanismo de defesa da parede arterial a di-

ferentes tipos de agressão. Da natureza e intensidade dessa agressão poderia resultar a exacerbação dessa reacção e a sua constituição em doença.

## ASPECTOS BIOQUÍMICOS

*João Paulo Guimarães*

O metabolismo dos lípidos é um fenómeno complexo. Devido ao facto de serem moléculas hidrofóbicas, o seu transporte no plasma é realizado por complexos macromoleculares chamados lipoproteínas (Fig. 1), que são partículas esféricas, contendo no seu interior centenas de moléculas hidrofóbicas (triglicéridos e ésteres de colesterol), envolvidas por uma monocamada de lípidos polares (fosfolípidos, colesterol) e proteínas (neste caso denominadas apoproteínas).



**Fig. 1** – Esquema de uma lipoproteína

Utilizando métodos como a ultracentrifugação e a electroforese é possível separar as lipoproteínas plasmáticas em várias subclasses. Cada um dos tipos de lipoproteínas tem conteúdo, apoproteínas e funções distintas (Quadro I).

Os quilomicra são as lipoproteínas de menor densidade. São sintetizadas nos enterócitos e trans-

**Quadro I** – Classes de lipoproteínas

Lipoproteína	Conteúdo	Apoproteínas	Mecanismo de libertação do conteúdo
Quilomicra	Triacilgliceróis da dieta (exógenos)	A-1, A-2, A-4, B-48	Hidrólise pela lipoproteína lipase
Quilomicra remanescente	Colesterol da dieta	B-48, E	Endocitose mediada por receptores (fígado)
VLDL	Triacilgliceróis endógenos	B-100, C, E	Hidrólise pela lipoproteína lipase
IDL	Colesterol endógeno	B-100, E	
LDL		B-100	
HDL		A-1, A-2	

portam lípidos absorvidos da dieta. São libertados para os vasos linfáticos intestinais e, posteriormente, lançados na circulação sanguínea pelo canal torácico. Contêm predominantemente triglicéridos, que cedem aos tecidos periféricos após acção da lipoproteína lipase (activada pela apoproteína C-2), presente na parede dos capilares do tecido adiposo, mama e músculos; após a libertação de grande parte dos triglicéridos, na lipoproteína passa a predominar o colesterol, transformando-se em quilomicra remanescente, que é captado pelo fígado.

As lipoproteínas de muito baixa densidade (*very low density lipoproteins*: VLDL) são produzidas no fígado e contêm triglicéridos (quer os endógenos sintetizados pelo próprio fígado, quer triacilgliceróis da dieta aí armazenados). Nas VLDL existe também uma pequena quantidade de colesterol. Os triglicéridos das VLDL são essencialmente captados pelo tecido adiposo, após hidrólise por acção da lipoproteína lipase. Em virtude de serem gradualmente cedidos triglicéridos, aumenta a percentagem relativa de colesterol, e as VLDL dão origem às IDL (*intermediate density lipoproteins*), lipoproteínas de densidade intermédia. Parte destas é recaptada pelo fígado, as restantes continuam a ceder triglicéridos e transformam-se em lipoproteínas de baixa densidade (LDL: *low density lipoproteins*).

As LDL contêm predominantemente colesterol, sob a forma livre e esterificada. As LDL são internalizadas por um mecanismo de endocitose, após ligação a receptores para a apoproteína B-100, e todo o seu conteúdo vai ser libertado por acção das enzimas dos lisossomas.

As HDL têm origem diversa, sendo a sua estrutura básica (contém apoproteína A-1) sintetizada no fígado e no intestino. Contém LCAT (lecitina-colesterol aciltransferase), que catalisa a esterificação de fosfatidilcolina com colesterol, que a HDL capta dos tecidos periféricos. O colesterol das HDL é, na sua maior parte, cedido ao fígado.

As alterações neste intrincado sistema de transporte de lípidos causam diminuição ou ausência de determinados tipos de lipoproteínas (hipolipoproteinemias), ou (o que é mais frequente) excesso de certas classes de lipoproteínas. A classificação das hiperlipoproteinemias (estabelecida pela OMS) deriva directamente da classificação de Fredrickson. Os diferentes tipos de hiperlipoproteinemias distinguem-se uns dos outros pela classe (ou classes) de lipoproteínas que está aumentada (Quadro II).

**Quadro II** – Tipos de hiperlipidemias (Classificação da OMS/Fredrickson)

Tipo	Colesterol plasmático	LDL-colesterol	Triglicérido sérico
I	Aumentado	Normal ou baixo	Aumentado
Ila	Normal ou aumentado	Aumentado	Normal
Ilb	Aumentado	Aumentado	Aumentado
III	Aumentado	Normal ou baixo	Aumentado
IV	Normal ou aumentado	Normal	Aumentado
V	Aumentado	Normal	Aumentado

Na hipercolesterolemia familiar, que resulta de um defeito dos receptores das LDL, estas vão estar mais elevadas no soro por não serem eficazmente internalizadas. Esta doença constitui factor de risco importante para o desenvolvimento de aterosclerose. De facto, um indivíduo homozigótico não tratado desenvolve aterosclerose precocemente, sendo comum morrer vítima de enfarte agudo do miocárdio antes dos 30 anos. Além de placas ateromatosas nas artérias coronárias dá-se acumulação de depósitos lipídicos no limbo esclerocorneano (arcus corneano), nas pálpebras (xantelasma) e nas bainhas dos tendões (em especial dos extensores), onde se designam por xantomias.

A hipertrigliceridemia familiar pode resultar de vários defeitos, e os indivíduos afectados podem ter fenótipos englobáveis nos tipos IV e V da classificação da OMS. A natureza do defeito em causa não está ainda completamente esclarecida. Nestes indivíduos há produção de partículas de VLDL anormalmente grandes, captação diminuída dos triglicéridos pelo tecido adiposo, e diminuição na proporção de partículas de VLDL que vão originar LDL. Estes doentes apresentam também deposição lipídica a nível da pele (xantomias, de tipo eruptivo) e retina (lipemia retinalis). O risco de cardiopatia isquémica parece não estar aumentado em relação à população em geral. Há contudo maior frequência de pancreatite.

A formação de placas de ateroma de conteúdo fibro-lipídico é a lesão característica da aterosclerose (Fig. 2). Esta entidade é uma doença multifactorial (causada por múltiplos factores que interagem entre si e cujos efeitos se adicionam ou potenciam para facilitar o aparecimento da doença). Os principais factores de risco são a hipertensão arterial, as dislipidemias, a diabetes mellitus e certos hábitos (tabagismo), além de factores relacionados com a dieta e hereditariedade.

As lesões ateroscleróticas provocam doença por a sua progressão causar estreitamento do lume arterial (com consequente isquémia dos territórios distais), formação de trombos (com a possibilidade de embolização), calcificação do vaso, e

enfraquecimento da camada muscular lisa, podendo dar origem a aneurismas (dilatações saculares das artérias).

A formação da placa de ateroma parece ser devida à interacção de factores agressores das células endoteliais (condições hemodinâmicas como fluxo turbulento ou hipertensão arterial, bioquímicas como as dislipidemias ou o monóxido de carbono provocado pelo consumo de tabaco) e de factores associados a elementos do sangue (glóbulos brancos, em especial os monocitos, e plaquetas).

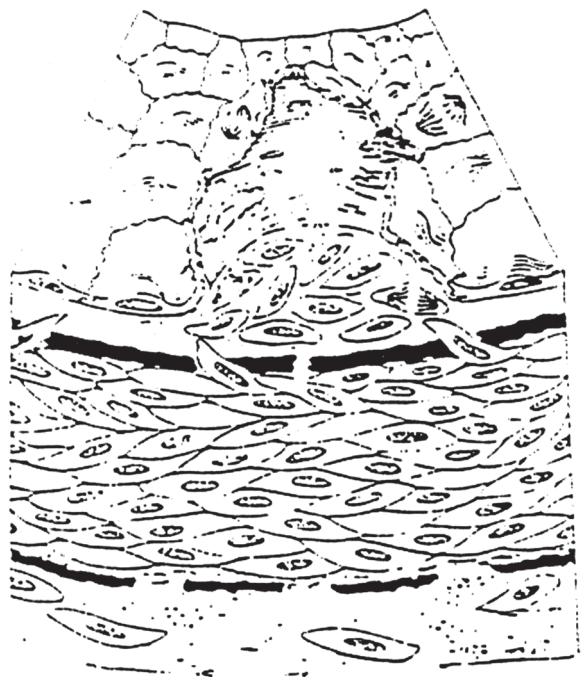


Fig. 2 – Esquema de uma placa de ateroma

A lesão endotelial leva à aderência de plaquetas à parede do vaso, e estes elementos sanguíneos libertam PDGF (*platelet-derived growth factor*), um factor de crescimento que induz a proliferação de células musculares lisas e macrófagos (células derivadas dos monócitos do sangue), que acumulam lípidos e se transformam em células esponjosas (*foam cells*). Os lípidos acumulados pelas “*foam cells*” são exógenos e não sintetizados nessas mesmas células, e o colesterol que lá se encontra acumulado chegou via LDL. As LDL,

em especial as LDL oxidadas, são um dos principais factores de risco. Da mesma forma, níveis aumentados de HDL constituem um factor protector (pois transportam o colesterol mobilizado dos tecidos periféricos).

As lesões ateroscleróticas, antes consideradas irreversíveis, são actualmente consideradas lesões passíveis de regressão, pelo menos parcial. Múltiplos os estudos prospectivos que confirmam essa possibilidade, pelo menos do ponto de vista epidemiológico e radiológico (arteriografia coronária).

## A ABORDAGEM CIRÚRGICA

*Maria José Ferreira*

A aterosclerose é uma doença sistémica com deposição localizada de placas de ateroma em vários locais da árvore arterial.

As manifestações clínicas da aterosclerose ocorrem quando os mecanismos adaptativos e de compensação falham e complicações como a estenose, a ulceração, a embolização e a trombose ocorrem.

As localizações preferenciais da aterosclerose são as artérias coronárias, a bifurcação carotídea, a aorta abdominal infra-renal e as artérias dos membros inferiores.

No sector coronário as placas ateroscleróticas podem condicionar estenose ou oclusão, com limitação da perfusão do miocárdio. A oxigenação inadequada pode causar distúrbios transitórios da função mecânica, bioquímica e eléctrica do miocárdio.

A isquémia transitória provoca *angor pectoris* (angina de peito). Quando se prolonga pode dar origem a necrose e cicatrização miocárdica, com ou sem o quadro clínico de enfarte agudo do miocárdio.

A aterosclerose coronária é um processo focal que causa isquémia irregular, que, ao repercutir-se sobre a contractilidade do miocárdio, pode reduzir a eficiência da função da bomba miocárdica.

A isquémia também altera as propriedades eléctricas do miocárdio, podendo ser observadas alterações electrocardiográficas revelando anomalias

da repolarização ou instabilidade eléctrica, o aparecimento de taquicardia ou fibrilhação ventricular. A maioria dos casos de morte súbita por cardiopatia isquémica deve-se a arritmias ventriculares importantes induzidas pela isquémia.

A nível carotídeo, as placas ateroscleróticas além de poderem provocar estenose ou oclusão, com a consequente diminuição da perfusão cerebral, podem também dar origem a fenómenos embólicos. Como manifestações clínicas observam-se disfunções cerebrais focais, cuja duração dos sintomas e a sua reversibilidade permite distinguir dois tipos de situações: os AIT (acidentes isquémicos transitórios) e os AVC (acidentes vasculares cerebrais). Os AIT são disfunções cerebrais focais de duração inferior a 24 horas e em que os sintomas são reversíveis, enquanto os AVC tem duração superior a 24 horas e deixam sequelas neurológicas. A isquémia crónica dos membros inferiores apresenta-se clinicamente com sintomas que vão desde a claudicação *minor* à gangrena extensa. O tratamento cirúrgico destas situações está justificado desde que a cirurgia altere a história natural da doença, melhore a qualidade de vida do doente e represente uma alternativa terapêutica segura e mais eficaz que o tratamento médico. Alternativas cirúrgicas que consistem na remoção das lesões através da endarterectomia, ultrapassando-as por intermédio de *bypass* ou na dilatação por métodos endovasculares. A técnica é escolhida de acordo com o tipo, a extensão e a localização das lesões; com a gravidade dos sintomas e com o estado geral do doente.

## GLOSSÁRIO

*Angor pectoris*: dor súbita na região pré-cor-dial devida a isquémia do miocárdio.

*Arritmia*: alteração da cadência normal dos batimentos cardíacos.

*Bypass*: técnica cirúrgica que permite substituir o segmento de vaso lesado por um enxerto (por exemplo de veia safena) ou por uma prótese, restaurando a circulação.

*Cardiopatia isquêmica:* patologia cardíaca provocada por deficiente oxigenação do miocárdio.

*Claudicação:* dificuldade momentânea de deambulação, consequente a insuficiência temporária da irrigação sanguínea dos músculos dos membros inferiores.

*Disfunções cerebrais focais:* sinais e sintomas que traduzem lesões cerebrais localizadas em territórios específicos, uma lesão cerebral difusa provocada por uma encefalite ou hipoglicemia, por exemplo provoca um quadro clínico de coma (comprometimento global das funções cerebrais), por oposição, uma lesão focal, por exemplo a nível occipital (área da visão) provoca “apenas” alterações da visão, sem comprometimento de outras funções.

*Doença sistêmica:* patologia que compromete múltiplos órgãos e sistemas.

*Electrocardiograma:* registo gráfico das correntes eléctricas produzidas pela actividade cardíaca.

*Êmbolo:* coágulo (trombo) ou qualquer outro móvel que seja transportado pela circulação, e que pelas suas grandes dimensões fique encravado nas arteríolas ou nos capilares, obstruindo o fluxo.

*Endarterectomia:* técnica cirúrgica para remover lesões ateroscleróticas e restaurar a permeabilidade do vaso.

*Estenose:* redução do calibre de um vaso ou órgão oco.

*Etiologia:* factor ou factores que contribuem para a génese de uma doença.

*Fibrilhação ventricular:* um dos tipos de arritmia cardíaca caracterizada por descoordenação total do processo de contracção dos ventrículos, que se tornam incapazes de bombear o sangue, provocando quase sempre a morte, se não for revertida.

*Gangrena:* grave processo de degenerescência que termina na morte dos tecidos orgânicos, pro-

vocada por deficiente irrigação sanguínea e/ou algumas infecções.

*Hemodinâmica:* estudo das propriedades físicas do sangue (por exemplo pressão arterial).

*Íntima:* túnica interior da parede das artérias e veias, constituída por uma camada de células endoteliais que asseguram uma superfície lisa, reduzindo o atrito à passagem da corrente sanguínea.

*Isquémia:* diminuição do afluxo de sangue a um órgão ou tecido, provocando sofrimento celular por falta de oxigénio e nutrientes.

*Média:* túnica média da parede das artérias e veias, constituída por uma mistura de células musculares lisas, colagénio, elastina e proteoglicanos.

*Necrose:* morte celular.

*Repolarização:* tradução electrocardiográfica da actividade eléctrica de uma fase do ciclo cardíaco, correspondendo à fase de relaxamento dos ventrículos (diastole).

*Síndrome:* conjunto de sinais e sintomas.

*Taquicardia:* aumento do número de batimentos cardíacos por minuto.

*Trombose:* activação dos mecanismos de coagulação do sangue dentro de um vaso, provocando a formação de um coágulo (trombo) aderente à parede arterial.

*Ulceração:* alteração da integridade da pele, mucosa ou vaso sanguíneo.

#### *Palavras-chave*

Acidente vascular cerebral (AVC), arteriopatia obstrutiva dos membros inferiores (AOMI), aterosclerose, colesterol, dieta, dislipidémia, enfarte agudo do miocárdio (EAM), factor de risco, hidroximetilglutaril-CoA reductase, isquémia, lipoproteína, placa de ateroma, prevenção, trombose.