

ASPECTOS HEMODINÂMICOS DA RUPTURA DA PLACA E IMPLICAÇÕES PARA O TRATAMENTO PERCUTÂNEO

ANDRÉ LABRUNIE, WESLEY FERRAZ DA SILVEIRA,
FÁBIO VILLAÇA GUIMARÃES FILHO, JOÃO CARLOS FERREIRA BRAGA

Instituto do Coração (ICM) — Santa Casa de Marília
Faculdade Estadual de Medicina de Marília — FAMEMA

Endereço para correspondência: Av. Vicente Ferreira, 780 — CEP 17515-000 — Marília — SP

São abordados os mecanismos que contribuem para a instabilização da placa aterosclerótica, assim como são conceituadas as lesões angiograficamente complexas, as placas particularmente vulneráveis à ruptura e as placas estáveis. As limitações da coronariografia na definição prognóstica dos ateromas são justificadas e, dentre as novas modalidades diagnósticas intravasculares, discute-se a importância da angioscopia coronária. Finalmente, do ponto de vista terapêutico, são enfatizadas a aplicabilidade e a eficácia da intervenção coronária percutânea nos quadros relacionados a síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis.

Palavras-chave: placa aterosclerótica, intervenção percutânea.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:522-9)

RSCESP (72594)-1241

INTRODUÇÃO

Os quadros clínicos de insuficiência coronária aguda são, na maioria das vezes, consequência da instabilização de uma placa aterosclerótica. Nesse processo, em que ocorre ruptura da placa e superposição de trombose, vários são os elementos envolvidos, entre eles o endotélio doente. Para se entender a evolução desses achados não é possível separar esses fatores, mas pode-se compreendê-los como uma cadeia sucessiva de acontecimentos. O desenvolvimento de fissuras ou úlceras da capa fibrosa do ateroma desencadeia a ativação de uma série de eventos bioquímicos e fisiopatológicos em cascata.

As placas ateroscleróticas apresentam, em sua estrutura, colesterol, colágeno, fibrócitos, células musculares lisas e cálcio em quantidades variáveis; no entanto, as placas complexas, mais propensas à ruptura e à ulceração, apresentam-

se com concentração mais excentricamente posicionada de colesterol em sua superfície. A vulnerabilidade da placa parece ser mais dependente de seus componentes e da disposição destes que do grau de estenose que confere a luz vascular. Muitos indivíduos com síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis apresentam-se com “lesões culpadas” relativamente pouco estenóticas; no entanto, a instabilidade da placa parece justificar a brusca mudança da condição de indivíduos assintomáticos para quadros de angina instável, infarto do miocárdio ou até mesmo morte súbita.

A capa fibrosa do ateroma pode ulcerar-se na margem de adesão à artéria, provavelmente por causa da força do fluxo sanguíneo (“shear forces”) na lesão e/ou da liberação de proteases dos macrófagos, que digerem a capa fibrosa do ateroma. Esses macrófagos podem ser atraídos inicialmente pelos lipídeos da placa

endotelial. Além disso, reações imunologicamente mediadas podem resultar na ativação dos monócitos, aumentando a formação de trombina. A presença de linfócitos-T ativados na superfície do ateroma fortalece essa hipótese.

A magnitude das respostas fisiológicas e bioquímicas, quando da ulceração do ateroma, depende do tamanho, da localização, da composição histoquímica e da arquitetura da placa, além da extensão da injúria endotelial e do estresse gerado pelo fluxo sanguíneo. A ulceração superficial pode estar associada a desnudação localizada do endotélio, resultando em ativação plaquetária discreta e formação de trombo lábil e não-oclusivo, com restauração posterior da integridade do endotélio. Por outro lado, a injúria arterial profunda, estendendo-se através da lâmina elástica interna do vaso, expõe maior quantidade de colágeno trombogênico, iniciando grande agregação plaquetária, geração de trombina e fibrina, com formação de trombo, e levando à oclusão arterial.

PLACA COMPLEXA

Diversas classificações das lesões (placas) ateroscleróticas foram propostas tanto do ponto de vista angiográfico⁽¹⁻⁵⁾ como anatomopatológico^(6,7), com o intuito de estratificar a gravidade, a extensão e o prognóstico de intervenções nos pacientes. Quanto à definição, é considerada angiograficamente complexa a placa que apresente algumas das seguintes características: presença de trombo, presença de ulceração, irregularidade de contornos, e fluxo de contraste alterado (lentificado), causando obstrução de mais de 50% da luz arterial⁽⁸⁾. Temporalmente, tais placas já traduzem angiograficamente a instabilidade clínica, ou seja, sua ruptura prévia em relação à luz arterial propriamente dita. A aterosclerose coronária pode também ser diagnosticada angiograficamente, por variação de calibre arterial, presença de irregularidades parietais com obstruções menores que 50% da luz arterial, além de outras falhas de preenchimento vascular (que não trombos), constrições e estenoses com contornos regulares, oclusões, dilatações, tortuosidades, aneurismas, calcificações, entre outras alterações menos comuns.

PLACA VULNERÁVEL

O prognóstico acerca da evolução da placa

é pouco previsível apenas pela análise da coronariografia, pois, apesar de poder revelar lesões avançadas, trombose, calcificação e ruptura, outras características qualitativas não podem ser determinadas por essa técnica de imagem. De acordo com a literatura, aproximadamente 70% dos quadros de infarto agudo do miocárdio são causados por uma placa que obstrui menos de 70% da luz arterial coronária⁽⁹⁾ (Fig. 1).

Sabe-se, também, que 40% dos trombos coronários não-fatais resultaram da erosão na placa e não da ruptura, por substituição das células endoteliais por macrófagos e monócitos, com ação protrombótica e vasoconstritora. As prováveis explicações para os achados de que a maioria dos eventos coronários agudos evolui de estenoses coronárias leves e moderadas, angiograficamente determinadas, são: 1) subestimativa angiográfica em contrapartida à superestimativa anatomopatológica da gravidade da aterosclerose e do estreitamento arterial; 2) maior número de placas com obstruções leves e moderadas em relação a obstruções graves, portanto maior probabilidade de que ruptura, trombose e oclusão ocorram a partir de placas levemente estenóticas; 3) a circulação colateral se desenvolveria mais frequentemente em casos com obstruções graves e haveria, então, maior probabilidade de ocorrência de evento clínico em placas levemente estenóticas quando da ocorrência da oclusão arterial; 4) estresse circunferencial seria maior nas placas levemente estenóticas, em decorrência de raio luminal maior que o das placas significativamente estenóticas (> 70%), tornando-as mais suscetíveis à ruptura; 5) a composição estrutural das placas levemente estenóticas seria também diferente, tornando-as mais vulneráveis à ruptura; 6) as coronariografias teriam sido realizadas em prazos longos antes do episódio agudo, não se conhecendo o aspecto angiográfico imediatamente anterior à instabilização^(10,11). Fato comum é que a maioria das placas propensas à ruptura ou à erosão está infiltrada por células inflamatórias, sendo esse um acometimento vascular difuso na circulação coronária⁽¹²⁾. A morfologia da placa é altamente variável num mesmo paciente, sendo sugeridas as seguintes características de vulnerabilidade para a ruptura da placa aterosclerótica em estudos de necropsia:

- alto teor de colesterol, ou seja, grande conteúdo lipídico;
- conteúdo colágeno reduzido;

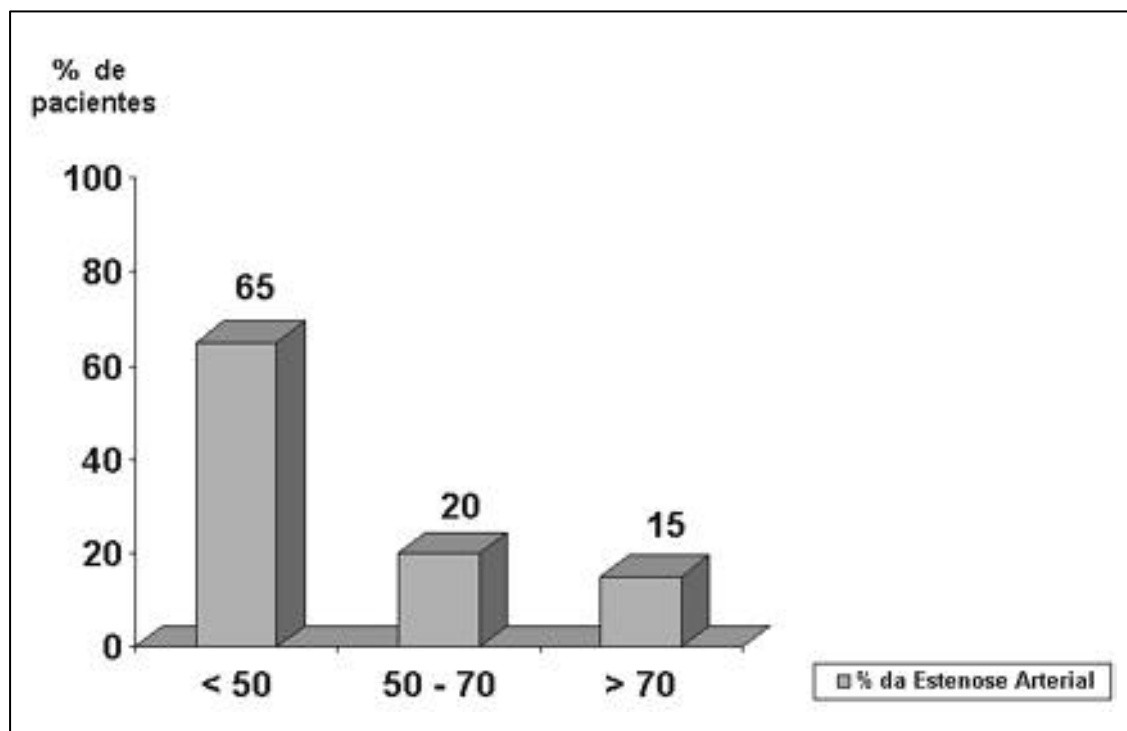


Figura 1. Porcentagem de pacientes divididos de acordo com o diâmetro de estenose da artéria culpada pela síndrome isquêmica miocárdica instável, determinada pela angiografia coronária, antes do evento.⁽⁹⁾

- geometria que expõe a placa aterosclerótica a alto esresse ou turbilhonamento sanguíneo (aumento do “shear stress”);
- infiltrado denso de macrófagos, linfócitos T e mastócitos, produtores de collagenase e outras enzimas, refletindo condição inflamatória incontestável;
- densidade de células musculares lisas reduzidas;
- capa fibrosa delgada, fina, frágil;
- neovascularização aumentada.

Dessa forma, verifica-se que o conceito de vulnerabilidade da placa não está relacionado a tamanho, extensão ou porcentual de obstrução vascular que confere, e, sim, às características morfológicas da placa⁽¹³⁻¹⁶⁾.

A análise por regressão logística multifatorial dessas características correlaciona o valor estatístico preditor independente da ruptura da placa em uma amostra específica⁽¹⁷⁾, conforme demonstrado na Tabela 1.

Os mecanismos fisiopatológicos que levam à ruptura da placa, como integridade da capa

fibrosa, forças mecânicas e estabilidade da matriz extracelular, hemorragia intraplaca, e processo inflamatório, não serão discutidos neste artigo, porém a representação esquemática e resumida da interação desses mecanismos está representada na Figura 2⁽¹⁸⁾.

Resumindo, a definição da placa vulnerável poderia ser expressa sob três perspectivas: 1) funcional — placa geralmente não-estenótica, que apresenta grande probabilidade de ruptura com a formação de um foco vascular trombogênico após exposição a fator de risco agudo; 2) histológica — placa com significativo núcleo lipídico, e capa fibrosa fina, infiltrada por macrófagos; e 3) prospectiva — placa identificada prospectivamente por exames complementares como de alto risco para ruptura, devendo ser tratada, objetivando sua estabilização.

PLACA VULNERÁVEL “VERSUS” PLACA ESTÁVEL

A natureza variável, e aparentemente impre-

Tabela 1. Preditores independentes para a ruptura da placa, analisados por regressão logística multivariada.⁽¹⁷⁾

Preditor	Valor de p
— > Número de “vasa vasorum” na base da placa	0,0001
— > Porcentual de ruptura da lâmina elástica interna	0,01
— < Espessura da capa fibrosa (mícrons)	0,02
— > Porcentual da área lipídica	0,025
— > Área intimal total da placa	0,031

visível, da ruptura da placa tem conduzido os estudos para análise da composição e o comportamento da capa fibrosa da placa, considerada como estrutura biológica ativa. Na ausência de inflamação ou lesão, não se observa atividade da matriz extracelular, de síntese ou degradação, ou seja, trata-se de uma placa estável. Quando os tecidos são lesados, os processos de degradação e síntese são acelerados com intensidade, levando à condição de vulnerabilidade para a ruptura da placa. As diferenças entre as placas ateroscleróticas vulneráveis e as estáveis estão representadas na Tabela 2^(12, 19).

DETECÇÃO DA PLACA VULNERÁVEL

A detecção da vulnerabilidade para ruptura,

ou seja, a instabilização de uma placa aterosclerótica, não é possível com a coronariografia. O que se observa, em estudos angiográficos sequenciais de pacientes que apresentaram quadros de síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis, é a progressão das lesões, de maneira imprevisível, que pode chegar até a oclusão vascular^(20, 21).

A importância do ultra-som intracoronário e da ressonância nuclear magnética, embora não abordada neste artigo, é tema de outros trabalhos.

A angioscopia coronária permite a visualização direta da luz intravascular⁽²²⁾, possibilitando a descrição completa e detalhada da superfície da placa. Essa técnica foi validada pelos resultados de compatibilidade histopatológica, fornecendo informações que não são obtidas pela

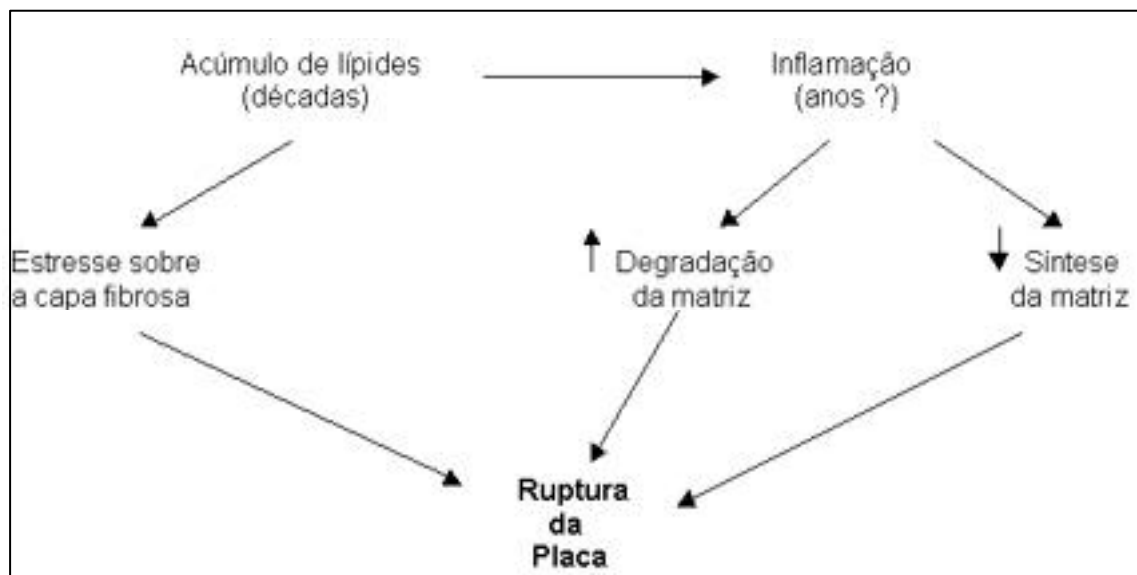
**Figura 2.** Representação esquemática da interação dos mecanismos de ruptura da placa aterosclerótica coronária.⁽¹⁸⁾

Tabela 2. Diferenças entre placas ateroscleróticas vulneráveis e estáveis.^(12,19)

Característica da placa	Placa vulnerável (instável, de alto risco, “mole”, ativa, “quente”)	Placa estável (de baixo risco, “dura”, inativa, “fria”)
<i>Disfunção endotelial</i>	↑	↓
Vasoconstrição	↑	↓
Adesão celular	↑	↓
Endotélio	Descoberto	Intacto
<i>Tamanho do núcleo lipídico</i>	↑	↓ ou -
Conteúdo colágeno	↓	↑
Colesterol modificado	↑	↓
Volume da placa	Pequeno ou grande	Pequeno ou grande
<i>Inflamação</i>	+	-
Temperatura	↑	↓
pH	Ácido/heterogêneo	Normal/homogêneo
Estresse oxidativo	↑	↓
Macrófagos e linfócitos T	↑	↓
Células musculares lisas	↓	↑
Apoptose	↑	↓
<i>Angiogênese</i>	↑	↓
<i>Capa fibrosa</i>	Fina	Espessa
Síntese da matriz	↓	↑
Degradação da matriz	↑	↓
Tensão	↑	↓
<i>Grau de obstrução</i>	Baixo/moderado	Baixo/moderado/elevado
Calcificação	↓	↑
Remodelamento	Excêntrico (positivo)	Concêntrico (negativo)
<i>Trombose</i>	+	-
Fator tecidual	↑	↓
Agregação plaquetária	↑	↓

↑ = aumentado; ↓ = diminuído; + = presente; - = ausente.

coronariografia, acerca de formato, configuração, coloração da placa, e presença ou não de trombo em superfície, entre outros dados^(23, 24). Embora com uso clínico restrito, a técnica da angioscopia tem permitido indubitáveis e significativos avanços na interpretação dos mecanismos envolvidos nos fenômenos desencadeantes e resultantes da ruptura da placa aterosclerótica vulnerável.

Diversas novas modalidades de técnicas têm sido descritas como potencialmente aplicáveis na detecção precoce da placa vulnerável (Tab. 3), porém ainda não são utilizadas rotineiramente na prática da Cardiologia intervencionista.

ESTABILIZAÇÃO DA PLACA E TRATAMENTO INTERVENCIÓNISTA

Com base no exposto, pode-se concluir que a abordagem tanto diagnóstica como terapêutica da placa vulnerável visa aos seguintes aspectos⁽²⁵⁾:

- 1) O conceito de estabilização da placa deve ser expandido, a fim de incluir placas já desestabilizadas e, também, prevenir a instabilização de placas estáveis, porém vulneráveis.
- 2) Para placas desestabilizadas, a intervenção percutânea é um método eficaz de tratamento a curto prazo, ou seja, imediato, para a placa rota e/ou trombada, mesmo causando algum grau

Tabela 3. Técnicas intravasculares emergentes para detecção da placa vulnerável.

- Termografia intravascular.
- Tomografia por coerência ótica intravascular.
- Elastografia intravascular.
- Ressonância nuclear magnética transesofágica e intravascular.
- Imagem nuclear intravascular.
- Imagem por impedância elétrica intravascular.
- Doppler tissular intravascular.
- Imagem de estresse friccional ("shear stress") intravascular.
- Espectroscopia intravascular.
- Espectroscopia contrastada intravascular.
- Espectroscopia por emissão de fluorescência.

de injúria vascular no local do procedimento, com a expansão da luz vascular, particularmente com o uso dos stents, possibilitando a compressão da placa e a desobstrução da luz vascular. Teoricamente, essa mudança da geometria vascular permite a cicatrização endotelial. A utilização concomitante de antiagregantes plaquetários potentes, os inibidores dos receptores IIb/IIIa glicoprotéicos da superfície plaquetária, também já demonstrou sua eficácia, com redução das complicações subseqüentes à intervenção.

3) A terapêutica medicamentosa sistêmica, visando à estabilização vascular a longo prazo, também já se mostrou eficaz e justificada.

4) Finalmente, tais conceitos estão em constante avaliação, sendo necessários novos métodos diagnósticos, mais sensíveis que a angiografia, para análise da placa aterosclerótica e intervenção nesta.

HEMODYNAMIC ASPECTS OF THE ATHEROSCLEROTIC PLAQUE RUPTURE AND IMPLICATIONS FOR PERCUTANEOUS INTERVENTION

ANDRÉ LABRUNIE, WESLEY FERRAZ DA SILVEIRA,
FÁBIO VILLAÇA GUIMARÃES FILHO, JOÃO CARLOS FERREIRA BRAGA

The mechanisms that contribute to the instability of the atherosclerotic plaque, as well as the angiographically complex lesions, the vulnerable plaques to rupture and the stable plaques were dealt with. The limitations of the coronary angiography in the prognostic definition of the atheromas were justified and among the new intravascular diagnostic modalities, the importance of the coronary angioscopy was discussed. Finally, from the therapeutic point of view, the efficiency of the percutaneous coronary intervention in the field of unstable myocardial ischemic syndromes was emphasized.

Key words: atherosclerotic plaque, percutaneous coronary intervention.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:522-9)

RSCEP (72594)-1241

REFERÊNCIAS

1. Ambrose JA, Winters SL, Stern A, Eng A, Teichholz LE, Gorlin R, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1985;5: 609-16.
2. Guidelines for Percutaneous Transluminal

- Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1988;12:529-45.
3. Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:2033-54.
 4. ACC/AHA Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions (Revision of the 1993 PTCA Guidelines). A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1993 Guidelines for Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) Endorsed by the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2239 I-XVI.
 5. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, Disciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedure outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. Multivessel angioplasty prognosis study group. *Circulation* 1990;82:1193-202.
 6. Stary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1992;421:227-90.
 7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro J. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50, 310-18.
 8. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2000;343:915-22.
 9. Shah PK. Pathophysiology of plaque rupture and the concept of plaque stabilization. *Cardiol Clin* 1996;14:17-29.
 10. Shah PK. Plaque size, vessel size and plaque vulnerability: bigger may not be better. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:663-4.
 11. Serrano JRCV, Heinisch RH, Souza JA. A agressão vascular no desencadeamento das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. In: Nicolau JC, Marin Neto JA, eds. *Síndromes Isquêmicas Miocárdicas Instáveis*. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p.25-36.
 12. Casscells SW. Vulnerable plaque. Expert presentations: 9th Aug 2002 <http://www.tctmd.com>.
 13. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang Y, Mannan P, Smialek J, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of thrombosis in sudden coronary death. *Circulation* 1996;93:1354-63.
 14. Yamagishi M, Terashima M, Awano K, Kijima M, Nakatani S, Kaikoku S, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:106-11.
 15. Varnava A, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-46.
 16. Buffon A, Biasucci LM, Wizzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347:5-12.
 17. Fuster V. Vulnerable plaque. Expert presentation. 9th Aug 2002. <http://www.tctmd.com>.
 18. Stefanidis C. Plaque thermal heterogeneity — Diagnostic tools and management implications. Expert presentation. 9th Aug 2002. <http://www.tctmd.com>.
 19. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80(9a):111-161.
 20. Bruschke AVG, Kramer Jr JR, Bal ET, Haque IU, Detrano RC, Goormastic M. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J* 1989;117:296-305.
 21. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katrasis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92:2058-65.
 22. Belle EV, Labanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction. Natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998;97:23-33.

23. Seigel RJ, Ariani M, Fishbein MC, Chade JJ, Park JC, Maurer G, et al. Histopathologic validation of angioscopy and intravascular ultrasound. *Circulation* 1991;84:109-17.
24. Denheijer P, Foley DP, Escanej J, Hillege HL, An Dijk RB, Serruys P, et al. Angioscopic versus angiographic detection of intimal dissection and intracoronary thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:649-54.
25. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002; 105:2000-4.