

DISLIPIDEMIA E TROMBOSE: IMPORTANTE ASSOCIAÇÃO DE RISCO PARA A INSTABILIZAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

HERMES TOROS XAVIER

Santa Casa da Misericórdia de Santos
Disciplina de Cardiologia — Universidade Metropolitana de Santos
Unidade de Dislipidemias — Instituto do Coração (InCor) — HC-FMUSP

Endereço para correspondência: Av. Ana Costa, 374 — cj. 102 — CEP 11060-002 — Santos — SP

As dislipidemias, em especial a hipercolesterolemia, contribuem substancialmente para o desenvolvimento e a expressão clínica da aterosclerose coronária. Evidências consideráveis sugerem que reduções dos níveis séricos de colesterol são capazes de estabilizar placas ateroscleróticas e reduzir a ocorrência de ruptura de placa, promovendo redução de eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade por todas as causas.

O processo de instabilização da placa aterosclerótica envolve vários fatores, incluindo disfunção endotelial, características morfológicas da lesão, fatores hemodinâmicos, inflamação e trombose. A trombose precipita a redução de fluxo sanguíneo coronário e a expressão clínica de isquemia. As lipoproteínas têm participação efetiva em toda a complexidade do processo aterotrombogênico. O tratamento hipolipemiante reduz o risco cardiovascular por mecanismos que possivelmente vão além da estabilização da placa aterosclerótica, da atenuação da atividade inflamatória ou da restauração da função endotelial. Modificações do perfil lipídico permitem reduções do risco trombogênico, seja por intervenção dietética, por mudanças do estilo de vida ou pelo uso de agentes farmacológicos hipolipemiantes.

Palavras-chave: aterosclerose, lipoproteínas, trombose, placa vulnerável.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:606-12)

RSCESP (72594)-1250

INTRODUÇÃO

A doença aterosclerótica coronária é uma doença lenta e gradual, que se inicia na infância e adolescência, fortemente influenciada por fatores genéticos e pelo estilo de vida, e que apresentará suas principais manifestações clínicas após quatro a cinco décadas de evolução. Sua progressão está diretamente relacionada à presença dos fatores de risco descritos inicialmente nos estudos de Framingham, e que demonstraram estar intimamente associados com os eventos cardiovasculares, sobretudo quando

presentes em maior número ou severidade⁽¹⁾. Em particular, a hipercolesterolemia contribui substancialmente para o desenvolvimento e a expressão clínica da aterosclerose coronária^(2, 3). Evidências consideráveis sugerem que reduções dos níveis séricos de colesterol são capazes de estabilizar placas ateroscleróticas e reduzir eventos cardiovasculares, incluindo mortalidade por todas as causas⁽⁴⁾. Estudos de autópsia revelaram que a formação de trombo sobre placas ateromatosas tem extrema prevalência nas síndromes coronárias agudas e que também graus variáveis de trombose em placas ateromatosas

podem, muitas vezes, não apresentar manifestação clínica. A ocorrência, notadamente frequente, de instabilização de placas ateroscleróticas complicadas por trombose parece se correlacionar com os fatores de risco cardiovascular presentes, responsáveis, potencialmente, pela quebra do equilíbrio hemostático local⁽⁵⁾.

FISIOPATOLOGIA

A aterosclerose coronária inicia-se a partir da disfunção endotelial, com acúmulo intimal de lipídeos, monócitos e linfócitos T, levando à proliferação e à migração de células musculares lisas, e à produção de colágeno e de matriz extracelular na camada subintimal, formando a capa fibrosa⁽⁶⁾. Em seus estágios mais avançados, o processo é marcado por episódios agudos de ruptura ou fissura da placa aterosclerótica, trombose e reorganização vascular, sendo responsáveis pelas síndromes clínicas de angina instável e infarto agudo do miocárdio. O infarto do miocárdio e a morte súbita podem ser as primeiras manifestações clínicas da doença, que permanece silenciosa durante sua evolução. Manifestação de angina desencadeada por esforço ocorre somente em 26% dos homens e 47% das mulheres⁽⁷⁾. Uma vez desenvolvida, a placa aterosclerótica estará sob ação de uma combinação de fatores que induzirão a sua ruptura, destacando-se, entre eles, a inflamação local, a degradação do colágeno da capa fibrosa e as alterações da vasomotricidade. Uma vez rota, a exposição do material colágeno-gorduroso ao sangue levará à trombose parcial ou completa do vaso coronário⁽⁸⁾. Reduções do colesterol sérico têm sido associadas a menor progressão de aterosclerose coronária e a redução na ocorrência de ruptura de placa aterosclerótica⁽⁹⁾.

ENDOTÉLIO VASCULAR E HEMOSTASIA

As propriedades do endotélio vascular como maior órgão endócrino do organismo, responsável pela regulação da vasomotricidade, pelo crescimento vascular, pela agregação plaquetária, pela adesão de monócitos e pela fibrinólise, estão bem estabelecidas e estreitamente relacionadas ao desenvolvimento da aterosclerose, à inflamação e, sobretudo, aos mecanismos de hemostasia. O último, dado pela expressão de fatores que controlam as várias etapas

da formação do trombo, da ativação plaquetária e da regulação da cascata da coagulação⁽¹⁰⁾.

O endotélio normal promove inibição da agregação plaquetária pela produção de óxido nítrico e de prostaciclina (PGI₂), reduzindo o cálcio citosólico plaquetário e impedindo a ativação das plaquetas, além de expressar as ectonucleotidases (ADPase), enzimas que degradam a adenosina-difosfato, substância pró-agregante, formando a adenosina, reconhecido antiagregante e vasodilatador. A trombomodulina regula a atividade da trombina, ativando a via das proteínas C e S, que determinam a inativação dos fatores Va e VIIIa da coagulação, ambos geradores de trombina. O heparano-sulfato estimula a liberação de antitrombina III, e essa interação na superfície endotelial determina efeitos anticoagulantes e também fibrinolíticos, pela inibição do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1). Há, ainda, a ação fibrinolítica mediada pela produção do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e da uroquinase⁽¹¹⁾. Assim, o endotélio normal exerce ações antitrombóticas por três sistemas fundamentais: o antiplaquetário, o anticoagulante e o fibrinolítico (Fig. 1).

FORMAÇÃO DO TROMBO

O processo trombótico depende da ativação do endotélio, promovida pela perda da integridade endotelial. Pode ser iniciado por erosão de células endoteliais, com conseqüente exposição de colágeno, levando à expressão do fator de von Willebrand, que iniciará a ativação plaquetária e se ligará aos receptores da glicoproteína Ib de adesão vascular. A agregação plaquetária terá início pela expressão dos receptores IIb/IIIa, que serão interligados pelo fibrinogênio, estabelecendo a interação plaqueta-plaqueta, formando o plugue plaquetário. Quando da ruptura da capa fibrosa da placa aterosclerótica, a exposição do material lipídico do ateroma, juntamente com a expressão do fator tecidual, potente pró-coagulante, ativará o fator VII, desencadeando a formação do trombo, pela ativação do fator X e da trombina⁽¹²⁾ (Figs. 2 a 6).

LÍPIDES E INSTABILIZAÇÃO DA PLACA ATEROSCLERÓTICA

A hipercolesterolemia está diretamente associada à instabilização da placa aterosclerótica por ruptura e esta, por sua vez, está relacio-

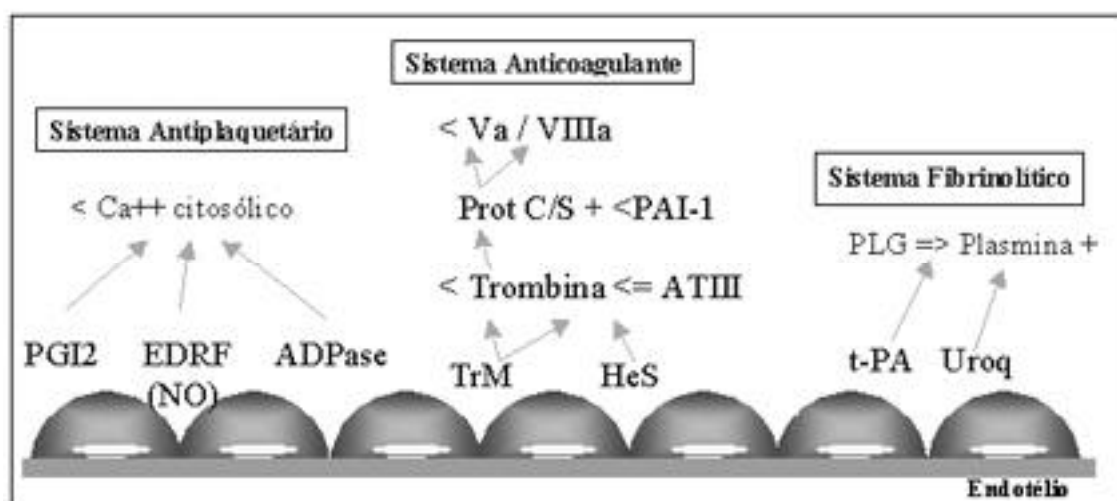


Figura 1. Propriedades antitrombóticas do endotélio normal, representadas por três sistemas: antiplaquetário, anticoagulante e fibrinolítico.

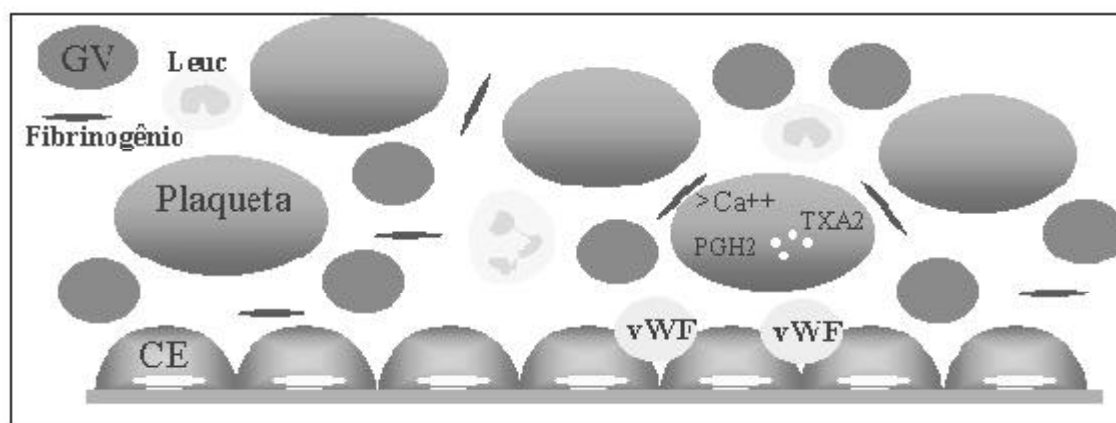


Figura 2. Endotélio ativado, expressão do fator de von Willebrand e ativação plaquetária.

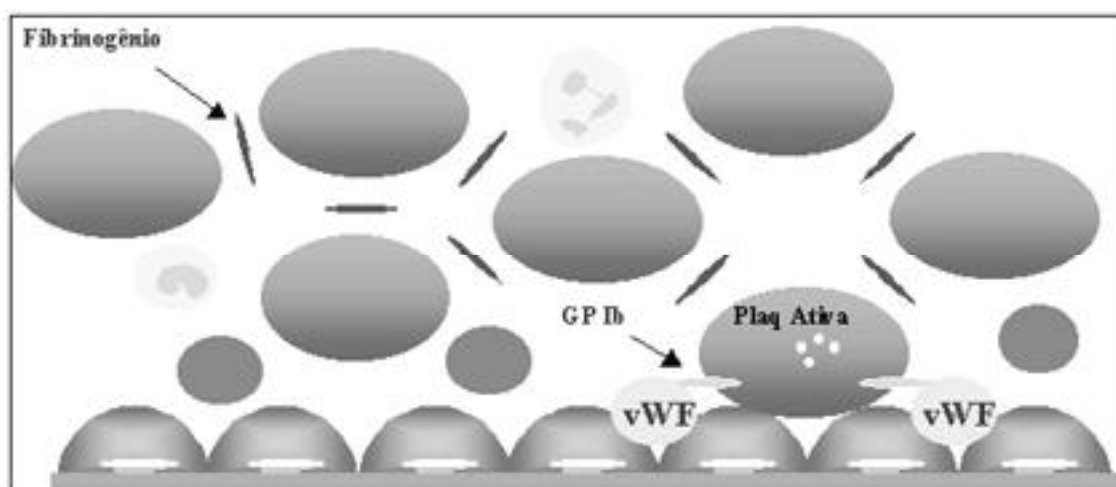


Figura 3. Expressão de receptores da glicoproteína Ib de adesão vascular e adesão plaquetária.

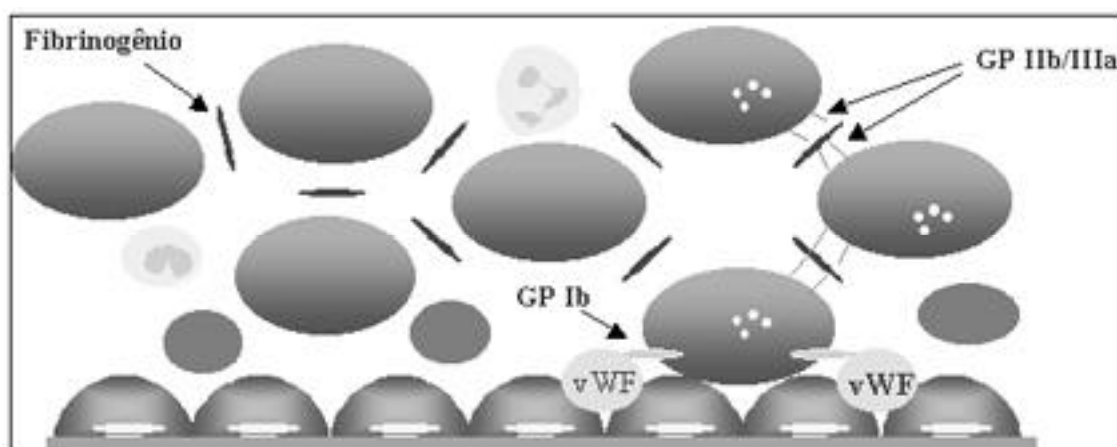


Figura 4. Expressão de receptores da glicoproteína IIb/IIIa e interação plaqueta-plaqueta.

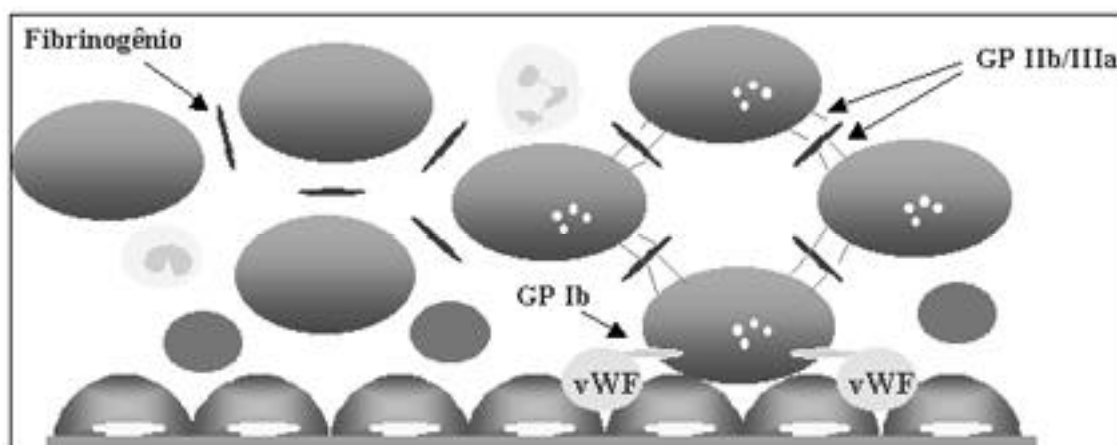


Figura 5. Processo contínuo de agregação plaquetária.

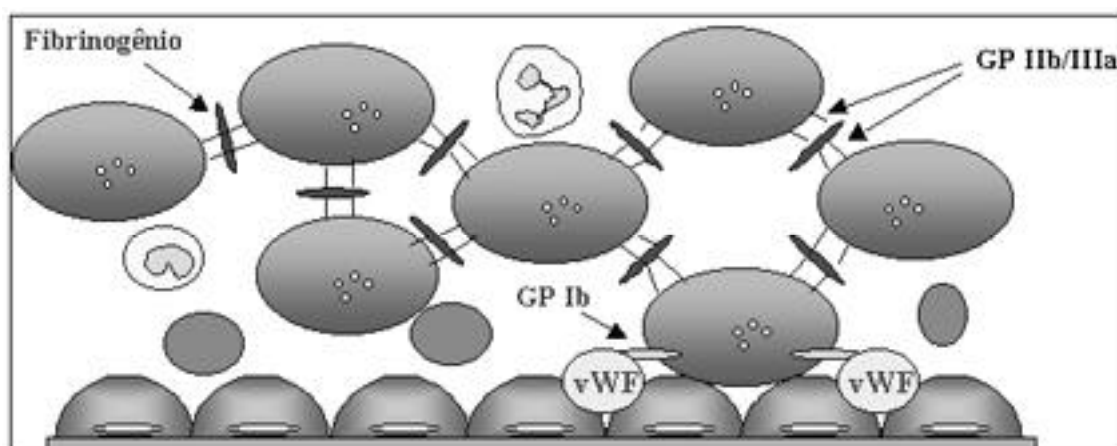


Figura 6. Formação do plugue plaquetário, indução do vasoespasmo pela adenosina-difosfato e serotonina plaquetárias, ativação do sistema de coagulação e formação do trombo.

nada a graus variáveis de hemorragia intramural e trombose luminal, mecanismos importantes na rapidez da progressão e na severidade da estenose⁽¹³⁾. Placas vulneráveis têm conteúdo lipídico volumoso, amolecido e formado por ésteres de colesterol, sua capa fibrosa é fina e o conteúdo de colágeno é reduzido, além de possuir elevadas concentrações de células inflamatórias⁽¹⁴⁾. Em contraste, placas com estenoses mais severas estão associadas com menores ocorrências de instabilização por ruptura⁽¹⁵⁾. Ruptura de placas ricas em conteúdo lipídico seguidas de trombose luminal ocorre em cerca de 85% dos eventos isquêmicos agudos⁽¹⁶⁾.

LIPOPROTEÍNAS E TROMBOGÊNESE

O papel das lipoproteínas, inicialmente associado ao transporte de colesterol e de triglicérides aos tecidos periféricos, e, notadamente, pela participação das dislipidemias no desenvolvimento da aterosclerose, vem sendo revisado no que tange a sua influência na trombogênese, em especial na associação de risco para a instabilização da placa aterosclerótica.

Quilomícrons

Formados no intestino, os quilomícrons são os responsáveis pelo transporte dos lipídeos provenientes da dieta. Ao passarem da circulação linfática para a sistêmica, sofrem hidrólise de triglicérides pela ação da lipase lipoprotéica, dando origem aos remanescentes de quilomícrons. Durante esse processo, são formados ácidos graxos, que tendem a criar uma carga negativa na superfície dessas lipoproteínas, as quais estão associadas à ativação do fator VII da coagulação. Este, ao ser ativado, irá interagir com o fator tecidual, iniciando o processo de formação do trombo. Assim, podemos explicar a ocorrência de fenômenos trombóticos após refeições ricas em gorduras saturadas, sobretudo em indivíduos obesos, diabéticos ou sedentários, todos referidos para maior risco trombogênico⁽¹⁷⁾.

Lipoproteína de baixa densidade (LDL)

Níveis séricos aumentados de LDL-colesterol também estão associados a maior risco trombogênico, pois induzem a alterações intraplaquetárias, com aumento de sua acidez, em decorrência de anormalidades na bomba sódio/potássio. Isso acaba determinando aumento do cálcio citosólico e conseqüente ativação plaquetária,

com a liberação de substâncias pró-trombóticas, como a prostaglandina H₂ (PGH₂) e o tramboxano A₂ (TXA₂), produtos da cicloxigenase. Simultaneamente, ocorre maior expressão dos receptores de agregação (glicoproteína IIb/IIIa) e de adesão (glicoproteína Ib), o que facilita a deposição do fibrinogênio como ligante das plaquetas e a adesão ao endotélio pelo fator de von Willebrand. Maior expressão de fator tecidual parece estar associado a aumentos da fração LDL-colesterol⁽¹⁸⁾.

Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL)

O VLDL-colesterol é produzido no fígado. Quando em níveis séricos aumentados, correlaciona-se com maior concentração de fibrinogênio, maior expressão do inibidor do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) e maior ativação do fator VII. A elevação do VLDL-colesterol é causa de hipertrigliceridemia, que pode ser secundária a síndrome metabólica, em que o estado de hiperinsulinemia estimula maior produção hepática de VLDL-colesterol, ou, ainda, diabetes, hipotireoidismo e doenças renais. Outras condições associadas à hipertrigliceridemia, como obesidade, sedentarismo e alcoolismo, também têm, potencialmente, maior risco trombótico⁽¹⁹⁾.

Lipoproteína (a) [Lp(a)]

A Lp(a) é uma lipoproteína rica em colesterol, semelhante à LDL-colesterol. Entretanto, apresenta uma apolipoproteína adicional, a Apo(a), cuja característica principal é a homologia estrutural com o plasminogênio, competindo com o mesmo pelos sítios de ligação e inibindo, dessa forma, a fibrinólise. Além disso, exerce os mesmos efeitos deletérios da LDL-colesterol à hemostasia⁽²⁰⁾.

Lipoproteína de alta densidade (HDL)

O HDL-colesterol é uma lipoproteína relacionada com enorme poder antiaterogênico, representada pelo transporte reverso do colesterol dos tecidos periféricos ao fígado, e por ações antiinflamatórias e antioxidantes no plasma e na parede arterial. Além disso, parecem exercer, também, efeito protetor na hemostasia. Níveis séricos elevados de HDL-colesterol, especialmente de partículas ricas em apolipoproteínas A1 e E, estão associados a estados de menor viscosidade sanguínea, inibição da expressão de fator tecidual e menor ativação plaquetária,

potencializando a ação antiagregante da prostaciclina⁽²¹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O processo de instabilização da placa aterosclerótica envolve vários fatores, incluindo disfunção endotelial, características morfológicas da lesão, fatores hemodinâmicos, inflamação e trombose, que precipita redução de fluxo sanguíneo coronário e expressão clínica de isquemia⁽²²⁾. Em toda a complexidade do processo

aterotrombogênico, as lipoproteínas têm participação efetiva.

Há evidências de que o tratamento hipolipemiante reduz o risco cardiovascular por mecanismos que possivelmente vão além da estabilização da placa aterosclerótica, da atenuação da atividade inflamatória ou da restauração da função endotelial. Modificações do perfil lipídico permitem reduções do risco trombotogênico, seja por intervenção dietética, mudanças do estilo de vida ou uso de agentes farmacológicos hipolipemiantes^(23,24).

HYPERLIPIDEMIA AND THROMBOSIS : AN IMPORTANT RISK ASSOCIATION TO ATHEROSCLEROTIC PLAQUE INSTABILIZATION

HERMES TOROS XAVIER

Hypercholesterolemia contributes substantially to the development and clinical expression of coronary artery disease. Considerable evidence suggests that cholesterol lowering stabilizes atherosclerotic plaques, reduces the rate of plaques disruption, and reduces cardiovascular events, including all-cause mortality.

The mechanisms of plaque instability depend on several factors including endothelial dysfunction, morphology of the lesion, hemodynamic factors, inflammation, and thrombosis.

Thrombosis leads to coronary blood flow reduction frequently associated with angina. The lipoproteins contribute effectively to all complexity of the atherosclerotic and thrombotic process. Lipid lowering treatment reduces cardiovascular risk through mechanisms beyond that of plaque stabilization, lowering inflammation or improving endothelial function. Lipid profile modifications result in reductions of thrombotic risk, that might be achieved through dietetic intervention, change in life style or lipid lowering drugs.

Key words: atherosclerosis, lipoproteins, thrombosis, vulnerable plaque.

(Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 2002;4:606-12)

RSCESP (72594)-1250

REFERÊNCIAS

1. Kannel WB, Wilson PWF. An update on coronary risk factors. *Med Clin North Am* 1995;79 (5):951-71.
2. Anderson M, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987;257:2176-80.
3. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, et al. Serum total cholesterol and long-

- term coronary heart disease mortality in different cultures: 25 years follow-up of the Seven Countries Study. *JAMA* 1995;274:131-6.
4. Gotto AM. Lipid lowering, regression and coronary events: a review of the Interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascular Risk Intervention, 70th Council Meeting. *Circulation* 1995;92:646-56.
 5. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P. Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996;131:379-84.
 6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1992;326:246-52, 310-18.
 7. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
 8. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, et al. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis — evolving concepts. *Circulation* 1990;82:SI147-SI159.
 9. LaRosa JC, Cleeman JI. Cholesterol lowering as a treatment for established coronary heart disease. *Circulation* 1992;85:1229-35.
 10. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
 11. Gerlach E, Becker BP. The vascular endothelium: interaction with hemostatic mechanisms. In: Bleifeld W, Ham CW, Braunwald E, eds. *Unstable Angina*. Berlin: Springer-Verlag; 1990. p.3-15.
 12. Moreno PR, Bernardi VH, Lopez-Cuellar J, Murcia AM, Palácios IF, Gold HK, et al. Macrophages, smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina: implications for cell mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-7.
 13. Ip JH, Fuster V, Badimon L, et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1667-87.
 14. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
 15. Giroud D, Li JM, Urban P, et al. Relationship of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-31.
 16. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who die suddenly. *N Engl J Med* 1997;336:1276-82.
 17. Miller AG. Postprandial lipaemia and haemostatic factors. *Atherosclerosis* 1998;141:S47-S51.
 18. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic haemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1294-304.
 19. Rosenson RS, Lowe GDO. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998;140:271-80.
 20. Scott J. Thrombogenesis linked to atherogenesis at last? *Nature* 1989;341:22-3.
 21. Marcus AJ. Platelet activation. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p.607-37.
 22. Luz PL, Bertini PJ, Chagas ACP. Estabilização da placa: evidências de experimentação e parâmetros clínicos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo* 2000;6:841-8.
 23. Fonseca FAH, Izar MCO. Dislipidemias e distúrbios da hemostasia. *Dislipidemia Today* 2000;2:12-5.
 24. Wheeler DC. Are there potential non-lipid lowering uses of statins? *Drugs* 1998;56:517-22.