

Mecanismos das Síndromes Isquêmicas Agudas e da Progressão da Aterosclerose Coronária

José Verri, Valentin Fuster

Porto Alegre (Brasil) e New York (USA)

Estudos angiográficos sobre a progressão/regressão da doença aterosclerótica coronária têm mostrado uma aparente discrepância entre uma mínima (diminuição de 1,4% no grau de estenose) regressão da aterosclerose - apesar da significativa redução na progressão da doença - e uma dramática redução (54%) na incidência de eventos cardíacos agudos^{1,2}, o que é explicado pelo grande progresso que sofreu o nosso conhecimento da fisiopatologia da aterosclerose coronária nos últimos anos. A patogênese da aterosclerose, como a entendemos hoje em dia, foi proposta por Ross³, em 1986: a hipótese da "resposta à injúria", integrando as duas principais hipóteses prevalentes desde o século XIX: a da "incrustação" de von Rokitansky⁴ (deposição de fibrina com subsequente organização por fibroblastos e deposição secundária de lipídios), e a "lipídica" de Virchow⁵ (acúmulo lipídico como consequência de transudação, a partir do plasma, secundária a um predomínio de sua deposição sobre a remoção). Se considerada uma via comum - a disfunção endotelial - a aterosclerose pode ser explicada por uma única teoria multifatorial.

Classificação das lesões ateroscleróticas

O Comitê de Lesões Vasculares da *American Heart Association* classifica as características morfológicas das várias lesões na progressão da aterosclerose coronária⁶⁻⁸, segundo Stary^{9,10}: **lesão tipo I** - inaparentes a olho desarmado; caracterizam-se por macrófagos isolados contendo gotículas de lipídios oxidados, as células espumosas (*foam cells*); **lesão tipo II** - sob a coloração sudan IV, têm a aparência de estrias gordurosas planas; caracterizam-se por significativo acúmulo de gotículas intracelulares nas células espumosas em células musculares lisas (CML); **lesão tipo III** - ao sudan IV, têm a aparência de estrias gordurosas elevadas; caracterizam-se por múltiplos pequenos acúmulos de lipídio extracelular, bem como gotículas lipídicas nas células espumosas e em um crescente número de CML; **lesão**

tipo IV - presença de um único depósito lipídico confluyente extracelular; **lesão tipo Va** - grande conteúdo lipídico; a capa fibrosa, entre a luz arterial e o depósito lipídico, é composta substancialmente de colágeno e CML; **lesão tipo Vb** - marcado aumento das camadas de colágeno e de CML em torno do conteúdo lipídico; **lesão tipo Vc** - lesão avançada, composta predominantemente de colágeno; o componente lipídico pode estar ausente; **lesão tipo VI** - lesão complicada; presença de erosão ou fissura e/ou hematoma ou hemorragia e/ou trombo.

As estrias gordurosas planas estão presentes na aorta torácica de muitos lactentes e em todas as crianças acima de três anos de idade, mas não parecem ser precursoras de doença aterosclerótica. As estrias gordurosas elevadas - as mais precoces lesões macroscopicamente identificáveis da aterosclerose, compostas de células espumosas cheias de lipídios - são observadas na aorta abdominal e artérias coronárias a partir da adolescência. Raras antes dos 10 anos, as estrias gordurosas nas artérias coronárias tornam-se mais frequentes na 2ª década de vida, e estão quase sempre presentes após os 20 anos. Em muitas pessoas, o processo continua; placas fibrosas e outras lesões avançadas começam a aparecer na 3ª década, e as lesões mais complicadas e suas consequências clínicas surgem na 4ª década de vida⁹⁻¹¹.

Macrófagos (ou células espumosas) isolados, na íntima, são o mais precoce sinal de retenção lipídica na parede vascular (lesão tipo I) e Stary encontrou-os em 45% dos lactentes com até oito meses de idade, embora desaparecessem posteriormente. Na puberdade, um maior número de macrófagos ou células espumosas reapareceu na maioria das crianças; essas células eram acompanhadas por CML (também contendo gotículas lipídicas) e por mínimo, esparso, acúmulo lipídico extracelular (lesões tipo II de Stary, aparecendo ao sudan IV como estrias gordurosas planas ou levemente elevadas). A lesão, em algumas crianças, havia progredido além desse estágio inicial e mostravam múltiplos acúmulos lipídicos extracelulares (lesão tipo III de Stary, estrias gordurosas elevadas ao sudan IV), ou um ateroma (lesão tipo IV de Stary), caracterizado por um único, confluyente, acúmulo lipídico. Na 3ª década de vida, algumas dessas lesões tornaram-se predominantemente fibromusculares, e outras fibrolipídicas (caracterizadas por uma camada de CML e colágeno circundando múltiplos depósitos lipídicos, ou um único confluyente (lesões Va de Stary).

Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Mount Sinai Medical Center
Correspondência: José Verri - Rua Vicente Fontoura, 3007/201 - 90640-003 - Porto Alegre, RS
Recebido para publicação em 6/2/97
Aceito em 2/4/97

Classificação da progressão da doença aterosclerótica

Em 1992, Fuster e col¹² classificaram a progressão da aterosclerose coronária em cinco fases (fig. 1): **fase 1** - uma pequena placa, presente na maioria das pessoas com menos de 30 anos, que progride muito lentamente (lesões tipo I-III); **fase 2** - uma placa, não necessariamente muito estenótica, com grande conteúdo lipídico e grande predisposição para ruptura (lesões tipo IV e Va); **fase 3** - uma placa com alto conteúdo lipídico, rota (lesão tipo VI), formando um trombo mural com conseqüente modificação de sua geometria e aumento no grau de estenose, possivelmente resultando em angina; **fase 4** - uma placa com alto conteúdo lipídico, rota (lesão tipo VI), levando a uma oclusão coronária aguda, com subseqüente angina instável, infarto agudo do miocárdio (IAM) ou morte súbita; **fase 5** - uma placa gravemente estenótica ou oclusiva (lesões tipos Vb e Vc) resultante da organização (por tecido conjuntivo) das placas das fases 3 e 4, que contribui para a progressão do processo aterosclerótico. A placa gravemente estenótica (não totalmente oclusiva), por um fenômeno de estase ou desnudação endotelial, pode se tornar complicada por um trombo e/ou uma rápida resposta mioproliferativa, também levando à obstrução total. Cerca de 2/3 das oclusões coronárias são resultado deste processo e não relacionadas à ruptura da placa. A oclusão total, a partir de uma placa crônica e gravemente estenótica, tende a ser silenciosa, porque a estenose grave (e conseqüente isquemia) estimula a proteção por circulação colateral, ao contrário da ruptura de lesões ricas em lipídios, menos estenóticas, que levam a súbita oclusão com subseqüente IAM ou outra síndrome coronária aguda¹²⁻¹⁴.

Lesões precoces

Os vasos sanguíneos (incluindo o endotélio) são órgãos biologicamente ativos, capazes de manter sua própria integridade e homeostasia através de mecanismos regulados na própria parede vascular. Assim, o endotélio, em resposta a determinados estímulos, libera substâncias que regulam o tônus (constritores e relaxantes) e a estrutura (promotores e inibidores da multiplicação celular) vascular. Além disso, a parede celular regula a inflamação através da expressão de substâncias quimiotáticas e citocinas, e através de reações imunológicas a antígenos e anticorpos circulantes. Finalmente, o endotélio normal mantém um ambiente não-trombótico e age como uma barreira à permeabilidade de células e proteínas do sangue (prevenindo o acúmulo excessivo de colesterol-LDL)^{15,16}.

A disfunção endotelial é de primordial importância para a patogênese da aterosclerose. Uma combinação dos conhecidos fatores de risco (fumo, diabetes, hipertensão e dislipidemia) e características hemorreológicas locais (distúrbios no padrão do fluxo sanguíneo em segmentos tortuosos ou próximo a bifurcações), através de efeitos bioquímicos e hemodinâmicos crônicos, poderiam contribuir para a perda da integridade vascular e o desencadeamento do processo de aterosclerose. Assim, um endotélio funcional-

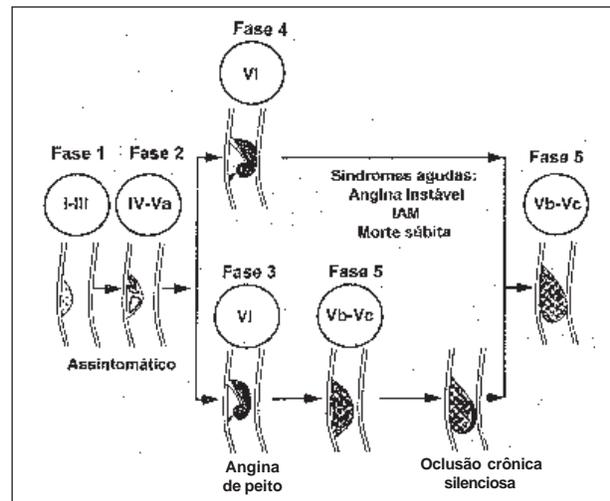


Fig. 1 - Representação esquemática da evolução da aterosclerose coronária. Modificado de V. Fuster¹⁴, sob permissão.

mente anormal facilita a entrada de lipídios plasmáticos e de monócitos circulantes na parede arterial^{13,17,18}.

Goldstein e Brown¹⁹ esclareceram o mecanismo de entrada de lipídios nas células, desvendando o papel dos receptores para a proteína (apoB) das partículas de LDL. A expressão destes receptores LDL na superfície celular é reduzida à medida que a célula acumula lipídio, de maneira que a célula não fique repleta. Os macrófagos acumulam muito pouco LDL, a menos que este seja de alguma forma alterado para uma condição chamada LDL modificado (levemente oxidado); os principais tipos de células encontrados na parede vascular são capazes de oxidar LDL, mas a célula endotelial é provavelmente crítica neste muito precoce estágio de aterogênese^{20,21}. Os mecanismos moleculares da adesão dos monócitos à parede vascular ainda não estão completamente elucidados, mas o LDL levemente oxidado pode ter um papel no recrutamento inicial de monócitos, induzindo a expressão de glicoproteínas de adesão celular, no endotélio^{11,14,15,22,23}.

Quando os monócitos atingem a subíntima - após entrar na parede vascular os monócitos são chamados macrófagos - ingerem LDL levemente oxidado e se tornam macrófagos ativados que, por sua vez, oxidam (fortemente) moléculas de LDL. Esta via *scavenger* - ao contrário dos receptores LDL normais - não restringe a captação mesmo quando a célula acumula quantidade suficiente de lipídios para sua subsistência. Assim, os macrófagos tornam-se literalmentepletóricos de lipídios se houver suficiente LDL modificado no líquido extracelular^{24,25}, dando origem às células características da aterogênese, as células espumosas. Várias modificações da apoB levam os macrófagos a captarem LDL, pelo reconhecimento/identificação de moléculas danificadas. De fato, a modificação do componente proteico do LDL induz a uma perda do seu reconhecimento por parte dos receptores LDL; o LDL modificado passa então a ser reconhecido pelos receptores *scavenger* e/ou receptores LDL oxidado²⁶⁻²⁸. Este desvio metabólico leva a célula a

captar LDL por receptores que não são regulados pelo conteúdo de colesterol da célula. O resultado é o acúmulo maciço de colesterol²². Tem sido definida a estrutura de alguns destes receptores *scavenger*, mas o quadro completo dos mecanismos de captação de partículas de LDL modificado ainda não está completamente elucidado.

Os macrófagos ativados liberam, ainda, citocinas, incluindo interleucina-1 (IL-1) e várias outras substâncias, causando a proliferação dos próprios macrófagos e estimulando as CML a liberar fatores de crescimento, que induzem a migração e proliferação das próprias CML. Linfócitos T também se acumulam na lesão aterosclerótica e contribuem para o processo de inflamação crônica da aterosclerose. Existem evidências de expressão de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), IL-1, fator de necrose tumoral (TNF-alfa), fator de crescimento transformador (TGF-β) e fator estimulante de colônias de monócitos (M-CSF), pelas CML, linfócitos T e células endoteliais. Estas (e provavelmente outras) moléculas biologicamente ativas aparentemente participam da ativação e crescimento da lesão numa seqüência temporal; no entanto, o momento exato da expressão de cada uma delas ainda não foi esclarecido^{3,29}.

De acordo com evidências patológicas, a lenta progressão de algumas placas ateroscleróticas seria seqüência de: 1) fatores de risco e injúria endotelial crônica; 2) aumento da permeabilidade vascular aos lipídios e monócitos/macrófagos e 3) resposta proliferativa das CML. A existência de disfunção endotelial crônica facilitaria a internalização de lipídios e monócitos circulantes; a perpetuação deste processo leva ao aparecimento de células espumosas, liberação de fatores mitogênicos e de crescimento, e aumento na síntese de tecido conjuntivo pelas CML em proliferação. Níveis elevados de colesterol celular induziriam a morte dessas células carregadas de lipídios, com a liberação do seu conteúdo lipídico e formação de um núcleo lipídico extracelular. Usualmente, estas placas são caracterizadas por uma progressão clinicamente silenciosa, na medida em que o seu lento crescimento é linear no tempo, permitindo o desenvolvimento de circulação colateral que pode suportar a demanda distal de fluxo sanguíneo. Se a resposta fibrointimal predomina sobre o aporte e acúmulo de lipídios e macrófagos, a fase I (que progride lentamente de lesões tipo I para lesões tipo III) pode cessar. Mas, por outro lado, se o influxo de lipídio predomina sobre seu efluxo - e sobre a resposta proliferativa - o processo aterosclerótico progride para a fase 2 (lesões IV e Va), clinicamente mais relevante^{14,30}.

Lesões complicadas

A concepção tradicional é de que o acúmulo lipídico, proliferação celular e síntese da matriz extracelular sejam lineares no tempo. No entanto, estudos angiográficos mostram que a progressão da aterosclerose coronária em seres humanos não é linear nem previsível; freqüentemente aparecem novas lesões graves em segmentos arteriais angiograficamente normais poucos meses antes³¹. Esta progressão episódica e imprevisível, com um comportamento clíni-

co freqüentemente traiçoeiro, é provavelmente causada por ruptura (e conseqüente trombose) da placa, com alteração de sua geometria, levando a um crescimento intermitente, e não contínuo, da placa.

Ruptura da placa -Estudos patológicos mostram achados sugestivos de que a fissura e cicatrização podem contribuir para a evolução de lesões leves para lesões avançadas³², e que episódios recorrentes de trombose mural levam gradualmente à oclusão do vaso³³. Além disso, somente nos últimos anos demonstrou-se que lesões ateroscleróticas menos graves angiograficamente (estenose <70%) estão associadas a rápida progressão para estenoses graves ou oclusão total, e que estas são as lesões culpadas em até 2/3 dos pacientes com angina instável ou IAM^{31,34-38}. Além do mais, se considerarmos que o trombo residual responde parcialmente pelo grau de estenose encontrado na angiografia após a trombólise, a gravidade da lesão aterosclerótica original pode ser ainda menor que a relatada nos estudos angiográficos. Ainda, Little e col³⁵ mostraram que em apenas 1/3 dos casos o IAM foi causado por oclusão da artéria com a estenose mais grave. Finalmente, um estudo angiográfico prospectivo mostrou que apesar de que as estenoses graves tendem a progredir para oclusão total três vezes mais freqüentemente que as lesões menos graves, este processo só raramente leva a IAM, em contraste a 85% das lesões relacionadas a infarto com estenose <75% quando examinadas previamente³⁹. Estes dados apóiam o conceito de que a ruptura de pequenas placas (fenômeno provavelmente significativo na progressão silenciosa da aterosclerose) é crítica na patogênese das síndromes coronárias agudas, enquanto estenoses graves crônicas (que tendem a ser muito fibróticas e estáveis) mais comumente resultam em oclusão total do vaso, com um infarto pequeno ou silencioso, ou nenhum infarto sequer, provavelmente em virtude de circulação colateral bem desenvolvida^{12,40}.

Assim, apesar de ser considerada método padrão para avaliar a anatomia coronária e de sua utilidade em determinar a gravidade da doença coronária, a angiografia não pode prever o local de uma futura oclusão aguda. Na maioria dos pacientes, eventos isquêmicos agudos são uma complicação não necessariamente de lesões fibróticas e calcificadas graves, e sim da ruptura de placas leve a moderadamente estenóticas ricas em lipídios, freqüentemente nem sequer identificáveis à angiografia. Deve-se considerar, no entanto, que quanto mais angiograficamente grave for a doença coronária, maior a probabilidade da presença de placas propensas a ruptura⁴¹. Finalmente, a angiografia pode subestimar a extensão e severidade do envolvimento aterosclerótico das artérias coronárias.

Como já mencionado, a vulnerabilidade de uma placa aterosclerótica não é determinada por seu tamanho, e sim pela composição. Tipicamente, uma placa vulnerável consiste de um lago de lipídio extracelular separado da luz vascular por uma fina capa fibrosa (lesões tipo IV e Va); o adelgaçamento da capa fibrosa que cobre a massa lipídica provavelmente antecede a ruptura. Além disso, um lago lipídico

excêntrico está mais frequentemente associado a ruptura⁴². As áreas mais frágeis são a junção entre a capa fibrosa e a camada íntima normal (os ombros da placa) que são pontos de máximo estresse, mais fortemente infiltrados com macrófagos ricos em lipídios e, usualmente, onde a capa fibrosa é mais delgada. Um modelo computadorizado de análise do estresse circunferencial da parede vascular revelou estresse elevado nas extremidades da capa fibrosa que cobre o lago lipídico, particularmente quando a massa lipídica extracelular ocupa mais de 45% da circunferência do vaso. Nesta região a placa carece de suporte de colágeno subjacente e tende a ser rica em macrófagos⁴²⁻⁴⁴. É interessante observar que o estresse circunferencial de tensão máximo das estenoses em pontes de safena é maior que em estenose de artérias coronárias nativas⁴⁵. Estes aspectos constituem um fenômeno relativamente passivo de ruptura da placa. Os já mencionados macrófagos podem liberar proteases (ativadores do plasminogênio e metaloproteínas) que, com a geração de produtos tóxicos (radicais livres, produtos da oxigenação dos lipídios), podem contribuir para a injúria vascular e um fenômeno ativo de ruptura da placa. Recentemente, espécimes de aterectomia obtidos de pacientes com síndromes isquêmicas agudas revelaram áreas de grande concentração de macrófagos em comparação com pacientes com angina estável⁴⁶⁻⁴⁸.

Trombose - A lesão complicada (tipo VI) resulta da ruptura de uma placa vulnerável ou instável (tipo IV ou Va), com conseqüente alteração na sua geometria, seguida de trombose. Esta rápida modificação na placa aterosclerótica pode resultar em um súbito aumento na gravidade da estenose (fase 3 de progressão), ou em uma oclusão aguda com angina instável, IAM ou morte súbita (fase 4 de progressão). Pequenas rupturas permitem que o sangue penetre na placa, expandindo-a, mas podem não resultar em formação de trombo na luz arterial⁴⁹. Este é um evento provavelmente freqüente e a organização do trombo no interior da placa pode contribuir para a progressão clínica ou (mais freqüentemente) subclínica das lesões^{13,14,32,33,50}. Provavelmente, em uma minoria dos casos, a ruptura da placa resulta da ruptura de *vasa vasorum* com hemorragia no interior da placa⁵¹. Se houver uma ruptura maior da placa, o trombo resultante pode ocluir totalmente o vaso (fase 4) e, mais tarde, o trombo pode sofrer lise parcial³⁶ ou ser substituído no processo de organização pela onipresente resposta de reparação vascular¹³.

Fatores locais - Badimon e col^{52,53} estudaram o padrão de deposição de plaquetas e fibrinogênio/fibrina em vários graus de injúria vascular, usando um sistema original de perfusão extracorpórea. Os resultados sugerem que quando somente a superfície da placa aterosclerótica é lesada, o estímulo trombótico é relativamente limitado, resultando em trombose mural com conseqüente crescimento da placa. No entanto, a exposição de parede vascular gravemente lesada (simulando fissura profunda) ao sangue, produz um denso trombo plaquetário que não pode ser facilmente mobilizado. Em pacientes com angina instável, além dos achados angio-

gráficos e angioscópicos mostrando trombose transitória próximo do momento de dor torácica em repouso^{54,55}, lesões arteriais complexas sugestivas de ulcerações ou fissuras são marcadoras de uma oclusão coronária mais persistente⁵⁶. Ulcerações muito profundas expõem elementos da parede vascular, levando a oclusão trombótica persistente e IAM⁵⁶⁻⁵⁹. Usando o seu sistema de perfusão extracorpórea assistido por computador, Badimon e col^{52,53} demonstraram, também, que a deposição de plaquetas aumentou significativamente com estenoses crescentes, indicando ativação plaquetária induzida por estresse reológico⁶⁰. *Shear rate* é uma medida da diferença da velocidade do sangue entre o centro e a periferia do vaso, e aumenta com estenoses progressivamente mais graves. Na medida em que a *shear rate* aumenta, as hemácias empurram as plaquetas contra a parede do vaso, aumentando a adenosina difosfato na superfície celular e facilitando a ativação e deposição plaquetária. Estes dados sugerem que a resposta trombótica aguda à ruptura da placa depende, em parte, de uma súbita modificação em sua geometria, ou do grau de estenose logo após a ruptura, isto é, posteriormente à ruptura da placa, uma pequena alteração geométrica com uma estenose leve pode resultar em um trombo mural, enquanto uma grande modificação geométrica ou estenose grave pode resultar em uma oclusão trombótica rica em plaquetas, transitória ou persistente, levando a uma síndrome isquêmica aguda.

A ruptura de uma placa aterosclerótica produz uma superfície áspera na luz arterial e estimula o desenvolvimento de um trombo oclusivo. A resposta trombótica é influenciada pelo grau de injúria e, mais importante, pelos vários componentes da placa aterosclerótica expostos. Fernandez-Ortiz e col⁶¹ estudaram a trombogenicidade de várias placas ateroscleróticas humanas e encontraram que o lago lipídico exposto de placas ricas em lipídios foi o substrato mais (4 a 6 vezes) trombogênico. Assim, a alta predisposição em levar a síndrome isquêmica aguda destas placas ricas em lipídios pode estar relacionada não apenas à sua vulnerabilidade para ruptura mas, também, à sua alta trombogenicidade.

A trombólise, espontânea ou farmacológica - especialmente se persistir um grande trombo mural residual - predis põe pacientes com angina instável ou IAM a oclusões trombóticas recorrentes do vaso^{58,62,63}. Três fatores principais que contribuem para a retrombose têm sido identificados: 1º, o trombo mural residual pode ocupar parte da luz do vaso, resultando em aumento da estenose e da *shear rate*; 2º, o trombo residual é extremamente trombogênico (2 a 4 vezes mais que uma injúria arterial profunda), principalmente pelo papel central da trombina que, mesmo ligada à fibrina, permanece enzimaticamente ativa: na medida em que o trombo é remodelado, este reservatório de trombina que vai sendo lentamente exposta e liberada, ativa plaquetas e fatores de coagulação, promovendo trombose; de fato, trombina é o mais potente agonista plaquetário conhecido^{64,65}. Finalmente, existe a sugestão de que os próprios agentes trombóticos aumentam a atividade plaquetária e da trombina^{66,67}.

Fatores sistêmicos - Existem evidências crescentes de aumento de reatividade plaquetária⁶⁸ e geração de trombina⁶⁹ em fumantes, que também podem estar relacionadas à liberação de catecolaminas. A dramática redução na incidência de eventos trombóticos agudos ao suspender o fumo suporta este efeito trombogênico.

Várias observações clínicas têm estabelecido uma ligação entre o sistema renina-angiotensina (SRA) e o aumento no risco de trombose. É provável que o SRA no sangue circulante e/ou na parede vascular aumente a trombogenicidade, quer interferindo com a atividade fibrinolítica, quer facilitando a neurotransmissão simpática local; o que é compatível com os achados clínicos de redução de infartos do miocárdio pelo uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina, na medida em que estes agentes parecem interferir com o efeito anti-fibrinolítico do SRA⁷⁰.

A lipoproteína (a) [Lp(a)], um importante fator de risco hereditário para a aterosclerose e suas complicações, consiste essencialmente de uma partícula de LDL com uma proteína adicional distinta, conhecida como apolipoproteína (a) [apo(a)]. A estreita relação estrutural entre a apo(a) e o plasminogênio é alvo de muita especulação sobre a possível modulação da trombólise pela Lp(a). A Lp(a) não tem mostrado inibir a fibrinólise em todos os estudos *in vitro* e a maioria dos estudos em humanos não têm confirmado uma relação inversa entre a concentração de Lp(a) e fibrinólise⁷¹. No entanto, crianças com níveis elevados de Lp(a) têm mostrado, retrospectivamente, uma maior incidência de pais com IAM precoce^{72,73}. Esta controvérsia, quanto ao efeito pró-trombótico ou pró-infarto da Lp(a), pode estar relacionada a heterogeneidade de isoformas de Lp(a), a diferenças étnicas e raciais, ou a diferentes condições experimentais⁷¹.

Existem evidências de que a coagulação e a reatividade plaquetária estão aumentando no diabetes, o que pode estar relacionado a um fator plasmático (talvez um aumento no fator de von Willebrand) ou a uma alteração no conteúdo de colesterol livre da membrana plaquetária, secundária a alterações nas lipoproteínas plasmáticas⁷⁴. Vários estudos prospectivos têm mostrado que a concentração elevada de fibrinogênio plasmático é um fator de risco independente para infarto do miocárdio⁷⁵. Altos níveis de atividade do fator VII da coagulação estão também associados a um aumento no risco de eventos coronários⁷⁶. O inibidor da ativação do plasminogênio também tem sido implicado, mas os achados são conflitantes¹⁴. Estudos em andamento estão enfocando o possível papel da homocistinúria no infarto do miocárdio precoce.

Vasoconstrição - O endotélio, como já mencionado, tem um papel importante como regulador do tônus vascular pela liberação de agonistas e/ou antagonistas da vasoconstrição. Sob condições normais há uma tendência para o predomínio dos fatores relaxantes. No entanto, uma disfunção endotelial, tal como ocorre precocemente na aterogênese, ou talvez pouco antes da ruptura de uma placa cul-

pada numa síndrome isquêmica aguda, pode gerar mais mediadores de constrição e menos mediadores de dilatação⁷⁷. Há evidências que sugerem que artérias ateroscleróticas têm um tônus vascular elevado, possivelmente relacionado a deficiente produção ou liberação de fator relaxante derivado do endotélio.

Trombose e trombólise são processos opostos, simultâneos e dinâmicos, que se modificam mutuamente; assim, o equilíbrio entre estas duas forças no momento da ruptura de uma placa pode ser decisivo no desfecho clínico. Fatores sistêmicos são moduladores importantes na formação do trombo arterial e podem determinar quão significativa será a obstrução determinada pelo trombo após a ruptura da placa, sob determinadas condições reológicas. Assim, um estado de hipercoagulabilidade estimulando a trombose e a vasoconstrição - via ativação plaquetária e geração de trombina - pode desencadear uma síndrome coronária aguda, se coincidir com o exato momento da ruptura de uma placa; no entanto, é interessante notar que IAM é raro durante o teste de esforço, mesmo em pacientes com doença angiograficamente grave nas coronárias, talvez pela ausência de placas vulneráveis (o suficiente) naquele momento. Por outro lado, um estado de hipercoagulabilidade, pela indução de vasoconstrição e taquicardia, poderia diretamente provocar a ruptura de uma placa³⁷.

As síndromes clínicas baseadas na patogênese

Angina instável, IAM sem e com onda Q, constituem um espectro de um processo patológico com um mecanismo patogênético comum: fissura ou ruptura de uma placa aterosclerótica e subsequente trombose. A magnitude da resposta trombótica (e a apresentação clínica específica a instalar-se) quando da ruptura de uma placa, depende da combinação de uma série de fatores: severidade da injúria vascular (grau de ruptura da placa) e substrato tecidual, alteração da geometria, trombo residual, vasoconstrição e fatores trombogênicos sistêmicos, que vão determinar a duração da oclusão e o grau de lise/retrombose espontâneas; também a circulação colateral influirá na magnitude do desfecho clínico¹³. O grau de estenose previamente ao evento é <70% na maioria dos pacientes. Na angina instável a injúria vascular tende a ser relativamente leve, o estímulo trombótico relativamente limitado, resultando numa oclusão transitória, intermitente⁷⁸. Por outro lado, uma lesão vascular profunda secundária a ruptura e ulceração da placa, com exposição de colágeno, levando a um trombo totalmente oclusivo e persistente, combinado com ausência de circulação colateral, usualmente causa um IAM com onda Q^{34,35}. Numa situação intermediária, o IAM sem onda Q, com uma lesão vascular de intensidade moderada, geralmente tem uma oclusão contínua e mais sustentada do que na angina instável, mas a trombólise espontânea, alívio da vasoconstrição e a presença de circulação colateral provavelmente contribuem para evitar o desenvolvimento de IAM com onda Q⁷⁹.

Referências

1. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ - Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
2. Blankenhorn DH, Hodis HN - George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arteriocler Thromb* 1994; 14: 177-92.
3. Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
4. von Rokitsansky C - A manual of Pathological Anatomy. Vol 4. Day GE (trans). London: Sydenham Society, 1852: 261.
5. Virchow R - Phlogose und Thrombose in Grfassystem, *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt-am-Main: Meidinger Sohn, 1856: 458.
6. A report from the Committee on Vascular Lesions of the council on Arteriosclerosis, American Heart Association. A definition of the intima of the human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. *Circulation* 1992; 85: 391-405.
7. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
8. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Definitions of advanced types of atherosclerotic lesions and a historical classification of atherosclerosis. *Circulation* (in press).
9. Stary HC - Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 99(suppl I): I19-32.
10. Stary HC - Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virch Arch Pathol Anat* 1992; 421: 277-90.
11. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L - Clinical-pathological correlation of coronary disease progression and regression. *Circulation* 1992; 86(suppl III): III-1-11.
12. Chesebro JH, Webster MWI, Zoldhelyi P, Roche PC, Badimon L, Badimon JJ - Antithrombotic therapy and progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86(suppl III): III100-11.
13. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH - The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50, 310-8.
14. Fuster V, Lewis A - Conner Memorial Lecture: Mechanisms leading to myocardial infarctions: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
15. Dzau VJ - Pathobiology of atherosclerosis and paque complications. *Am heart J* 1994; 128: 1300-4.
16. Gimbrone MA, Bevilacqua MB - Vascular endothelium: Functional modulation at the blood interface. In: Simionescu N, Simionescu M, ed - *Endothelial Cell Biology in Health and Disease*. New York: Plenum Press, 1988: 255-73.
17. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN - Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med* 1988; 112: 1018-31.
18. Ross R - The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 326: 801-8.
19. Brown MS, Goldstein JL - A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
20. Steinberg D - Antioxidants and atherosclerosis: a current perspective. *Circulation* 1991; 86: 1420-5.
21. Steinberg D and Workshop Participants - Antioxidants in the prevention of human arterial atherosclerosis. *Circulation* 1992; 86: 2338.
22. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al - Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.
23. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ - Cell adhesion molecules in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1591-601.
24. Mitchinson MJ - The new face of atherosclerosis. *Br J Clin Pract* 1994; 48: 149-51.
25. Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS - Biding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated LDL, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 333-7.
26. Brown MS, Goldstein JL - Scavenging for receptors. *Nature* 1990; 343: 508-9.
27. Freeman M, Ashkemas J, Rees DJ et al - An ancient, highly conserved family of cysteine-rich protein domains revealed by cloning type II murine macrophage scavenger receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 8810-14.
28. Sparrow CP, Parthasarathy S, Steinberg D - A macrophage receptor that recognizes oxidized low density lipoprotein but not acetylated low density low protein. *J Biol chem* 1989; 264: 2599-604.
29. Gibbons GH, Dzau VJ - The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1993; 330: 1431-8.
30. Badimon JJ, Badimon L, Fuster V - Atherosclerotic disease role of thrombosis on its progression. *Cardiovascular Risk Factors* 1994; 4: 79-91.
31. Ambrose J, Winters SL, Arora RR et al - Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am coll Cardiol* 1986; 7: 472-8.
32. Davies MJ, Bland MJ, Hangarten WR, Angelini A, Thomas AC - Factors influencing the presence or absence of acute coronary thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989; 10: 203-8.
33. Falk E - Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombus with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
34. Ambrose J, Tannenbaum M, Alexopoulos D et al - Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
35. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ - Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78: 1157-66.
36. Brown BG, Gallery CA, Badger RS et al - Incomplete lysis of thrombus in the moderate underlying atherosclerosis lesion during intracoronary infusion of streptokinase for acute myocardial infarction quantitative angiographic observations. *Circulation* 1986; 73: 653-61.
37. Nobuyoshi M, Tanaka M, Mosaka H et al - Progression of coronary atherosclerosis: is coronary spasm related to progression? *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 904-10.
38. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W - Relation of site of myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729-32.
39. Webster MWI, Chesebro JH, Smith HC et al - Myocardial infarction and coronary artery occlusion: a prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15(suppl): 218A.
40. Fuster V, Frye RL, Kennedy MA, Connolly DC, Makin HT - The role of collateral circulation in the various coronary syndromes. *Circulation* 1979; 59: 1137-44.
41. Hangarther JRW, Charleston AJ, Davies MJ, Thomas AC - Morphological characteristics of clinically significant coronary artery stenosis in stable angina. *Br Heart J* 1986; 56: 501-8.
42. Richardson RD, Davies MJ, Born GVR - Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; 2: 941-4.
43. Loree HM, Kamm RD, Stringfellow RG, Lee RT - Effects of fibrous cap thickness on peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res* 1992; 71: 850-8.
44. Cheng GC, Loree HM, Hamm RD, Fishbein MC, Lee RT - Distribution of circumferential stress in ruptured and intact atherosclerosis lesions: a structural analysis with histopathological correlation. *Circulation* 1993; 87: 1179-87.
45. Lee RT, Loree HM, Fishbein MC - High stress regions in saphenous vein bypass graft atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1639-44.
46. Van de Wall AC, Becker AE, Van der Loos CM, Das PK - Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
47. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J - Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
48. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newel JB, Fuster V, Fallon JT - Macrophage infiltration in acute coronary syndromes implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8.
49. Gibson CM, Diaz L, Kandarpa K et al - Relation of vessel wall shear stress to atherosclerosis progression in human coronary arteries. *Athero Thromb* 1993; 13: 310-5.
50. Wilcox JN - Thrombotic mechanisms in atherosclerosis. *Cor Art Dis* 1994; 5: 223-9.
51. Barger AC, Beeuwkes RIII - Rupture of coronary vasa vasorum as a trigger of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 66: 41G-43G.
52. Badimon L, Badimon JJ, Turitto VT, Vallabhajousla S, Fuster V - Platelet thrombus formation on collagen type I: a model of deep vessel injury: influence of blood rheology, von Willebrand factor, and blood coagulation. *Circulation* 1988; 78: 1432-42.
53. Badimon L, Badimon JJ - Mechanism of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi growth at the apex of stenotic severely injured vessel wall: experimental study in the pig model. *J Clin Invest* 1989; 84: 1134-44.

54. Sherman CT, Litvack F, Grundfest W et al - Coronary angiography in patients with unstable pectoris. *N Engl J Med* 1986; 315: 913-9.
55. Capone G, Wolf NM, Meyer SG - Frequency of intracoronary filling defects by angiography in unstable angina pectoris at rest. *Am J Cardiol* 1985; 56: 403-6.
56. Richardson SG, Allen DC, Morton P, Murtagh JG - Pathological changes after intravenous streptokinase treatment in eight patients with acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989; 61: 390-5.
57. Davis MJ - Successful and unsuccessful coronary thrombolysis. *Br Heart J* 1989; 61: 381-4.
58. Davies SW, Marchant B, Lyons JP, Timmis AD - Irregular coronary lesion morphology after thrombolysis predicts early clinical instability. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 669-74.
59. de Cesare NB, Ellis SG, Williamson PR, Deboe SF, Pitt B, Mancini GB - Early reocclusion after successful thrombolysis is related to lesions length and roughness. *Cor Art Dis* 1993; 4: 159-66.
60. Maillac A, Badimon JJ, Fallot JT et al - Effect of an eccentric severe stenosis on fibrin(ogen) deposition on severely damaged vessel wall in arterial thrombosis: relative contribution of fibrin(ogen) and platelets. *Circulation* 1994; 90: 988-96.
61. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E et al - Characterization of relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1564-9.
62. Hackett D, Davie G, Ghierchia S, Maseri A - Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction: value of combined thrombolytic and vasodilatory therapy. *N Engl J Med* 1987; 317: 1055-9.
63. Ohman EM, Topol EJ, Califf RM et al - An analysis of the cause of early mortality after administration of thrombolytic therapy. *Cor Art Dis* 1993; 4: 957-64.
64. Meyer BJ, Badimon JJ, Maillac A et al - Therapeutic probes to inhibit thrombus growth on fresh mural thrombus: role of thrombin inhibition. *Circulation* (in press).
65. Fitzgerald DJ, Fitzgerald GA - Role of thrombin and thromboxane A2 in reocclusion following coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7585-9.
66. Owen J, Friedman KD, Grossman BA, Wilkins C, Berke AD, Powers ER - Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity. *Blood* 1988; 72: 616-20.
67. Eisenberg PR, Sherman LA, Jaffe AS - Paradoxical elevation of fibrinopeptide A after streptokinase: evidence for continued thrombosis despite intense fibrinolysis. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 527-9.
68. Fuster V, Chesebro JH, Frye RL, Elveback LR - Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: effects of cigarette smoking, strong family history, and medical therapy. *Circulation* 1981; 63: 546-51.
69. Kimura S, Nishinaga M, Ozawa T, Shimada K - Thrombin generation as an acute effect of cigarette smoking. *Am Heart J* 1994; 128: 7-11.
70. Wright RA, Flapan AD, Alberti KGMM, Ludian CA - Effects of captopril therapy on endogenous fibrinolysis in men with recent, uncomplicated myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 67-73.
71. Liu AC, Lawn RM - Vascular interactions of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol* 1994; 5: 269-73.
72. Kostner GM, Czimmer A, Pfeiffer KH, Bihari-Varga M - Lipoprotein (a) concentrations as indicators for atherosclerosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1054-6.
73. Racial (black/white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. *Bogalusa Heart Study*. *Circulation* 1991; 84: 160-7.
74. Schwartz CJ, Kelley JL, Valente AJ, Cayatte AJ, Sprague EA, Rozek MM - Pathogenesis of the atherosclerotic lesion: implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 1156-67.
75. Meade TW, Miller GJ, Rosenberg RD - Characteristics associated with the risk of arterial thrombosis and the prothrombotic state. In: Fuster V, Verstraete M, eds - *Thrombosis in Cardiovascular Disorders*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 79-97.
76. Meade TW, North WRS, Chakrabarti R et al - Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050-4.
77. Lerman A, Webster WMI, Chesebro JH et al - Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in hypercholesterolemic pigs. *Circulation* 1993; 88: 2923-8.
78. Braunwald E - Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-4.
79. Timmis AD, Griffin B, Crick JCP, Nelson DJ, Sowton E - The effects of early patency on the evolution of myocardial infarction: a prospective angiographic study. *Br Heart J* 1987; 58: 345-51.