

ATHEROSCLEROSE

ATEROSCLEROSE

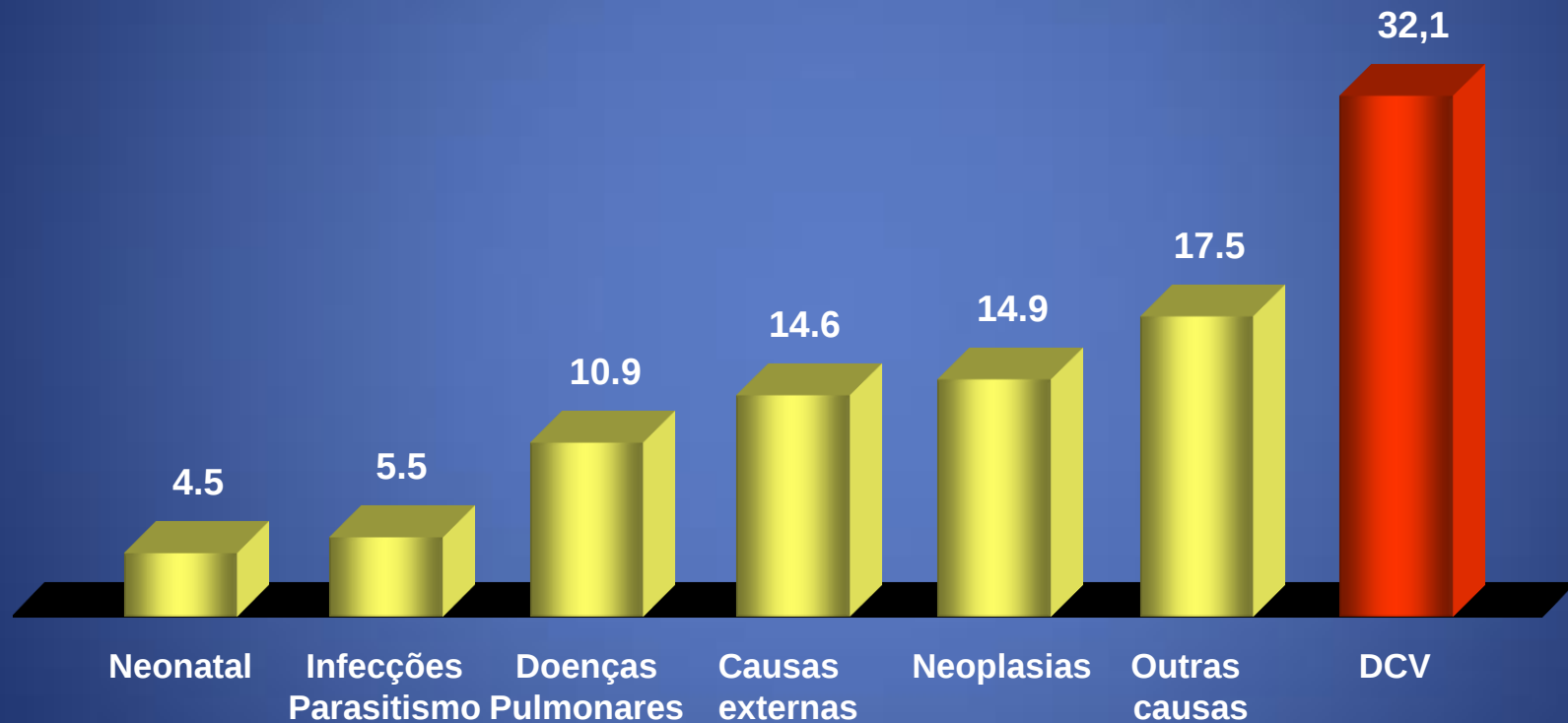
Doença Cardiovascular é a principal causa de morte em adultos em todo mundo (1996)

Doença Coronária	7.2 milhões
Câncer	6.3
Doença Cerebrovascular	4.6
Infecções do Trato respiratório Inferior	3.9
Tuberculose	3.0
DPOC	2.9
Diarréia (incluindo disenteria)	2.5
Malária	2.1
AIDS	1.5
Hepatite B	1.2



MORTALIDADE TOTAL NO BRASIL

CAUSA DE MORTE, %



FATORES DE RISCO

Chama-se fator de risco cardiovascular o elemento ou característica associado ao risco (ou probabilidade) de ocasionar uma doença no coração ou vasos.

Os principais são:

- Idade e Sexo
- Tabagismo
- História familiar (65 anos / 55 anos)
- DM
- HAS
- Dislipidemia
- Inatividade física



Dyslipidemia



Diabetes



Tobacco

Atherosclerosis



Hypertension



Sedentary



Overweight

**Ubiquitous
Silent
Life-threatening**



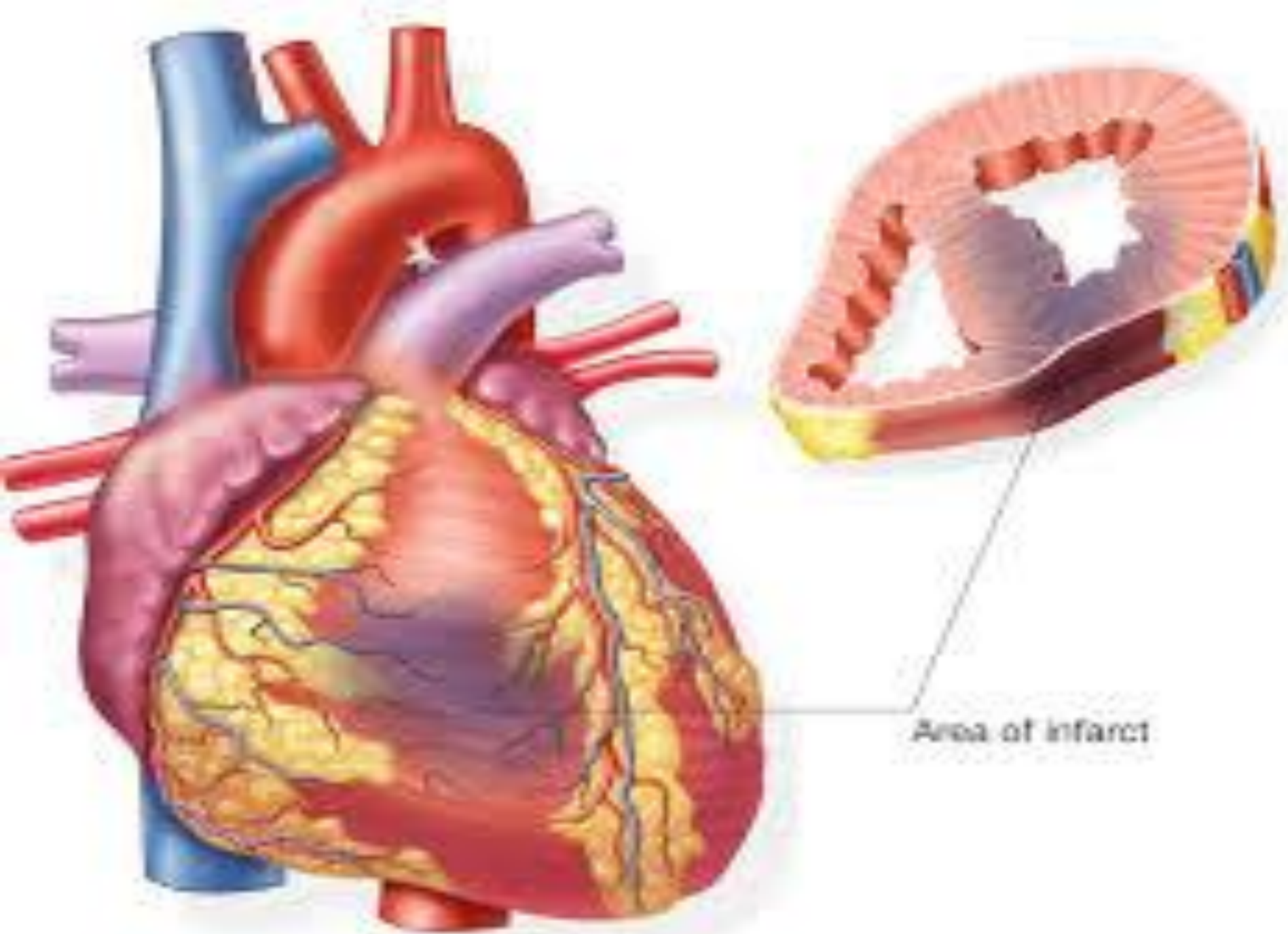
Brain

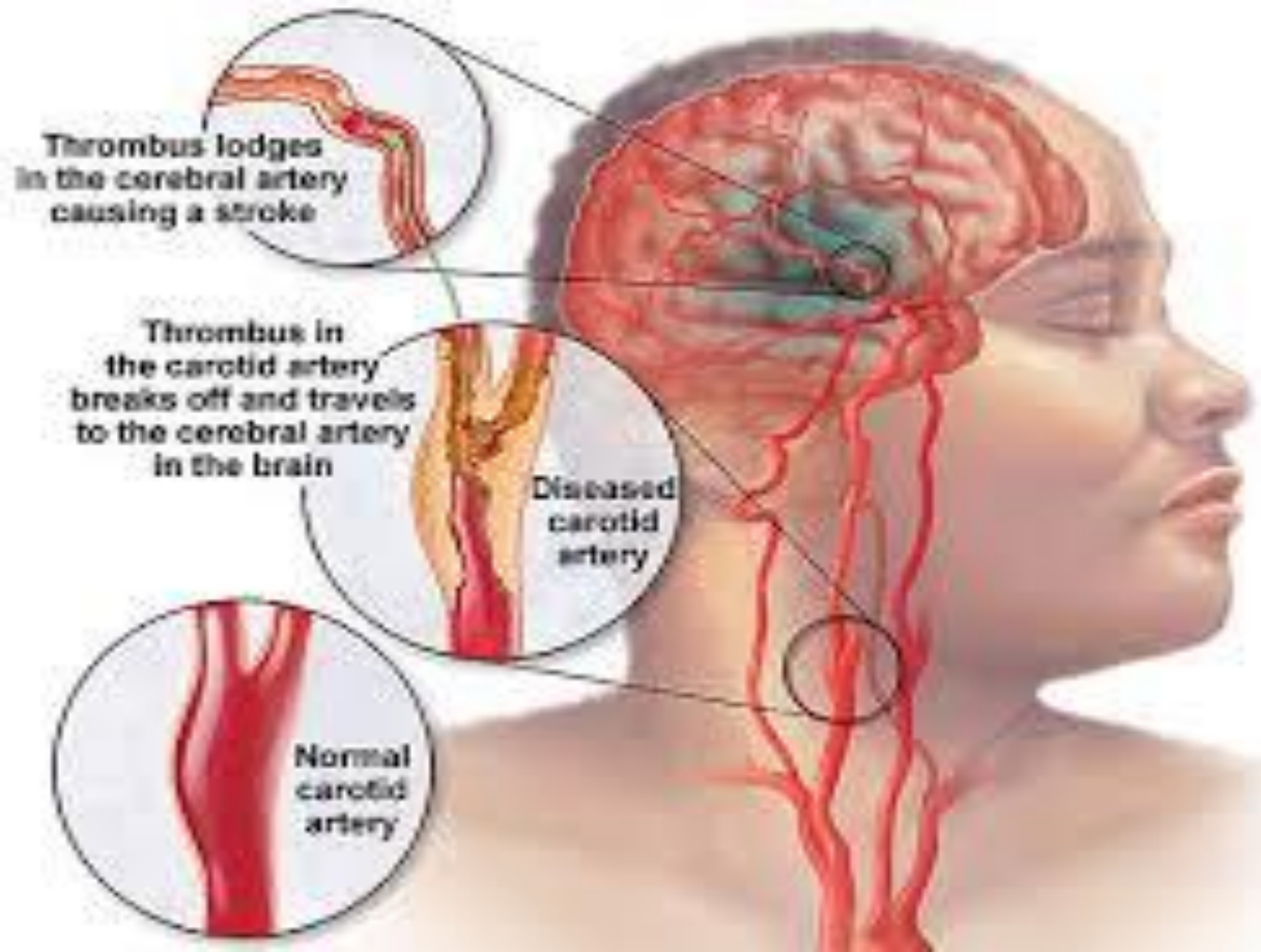


Heart



Legs







DEFINIÇÃO

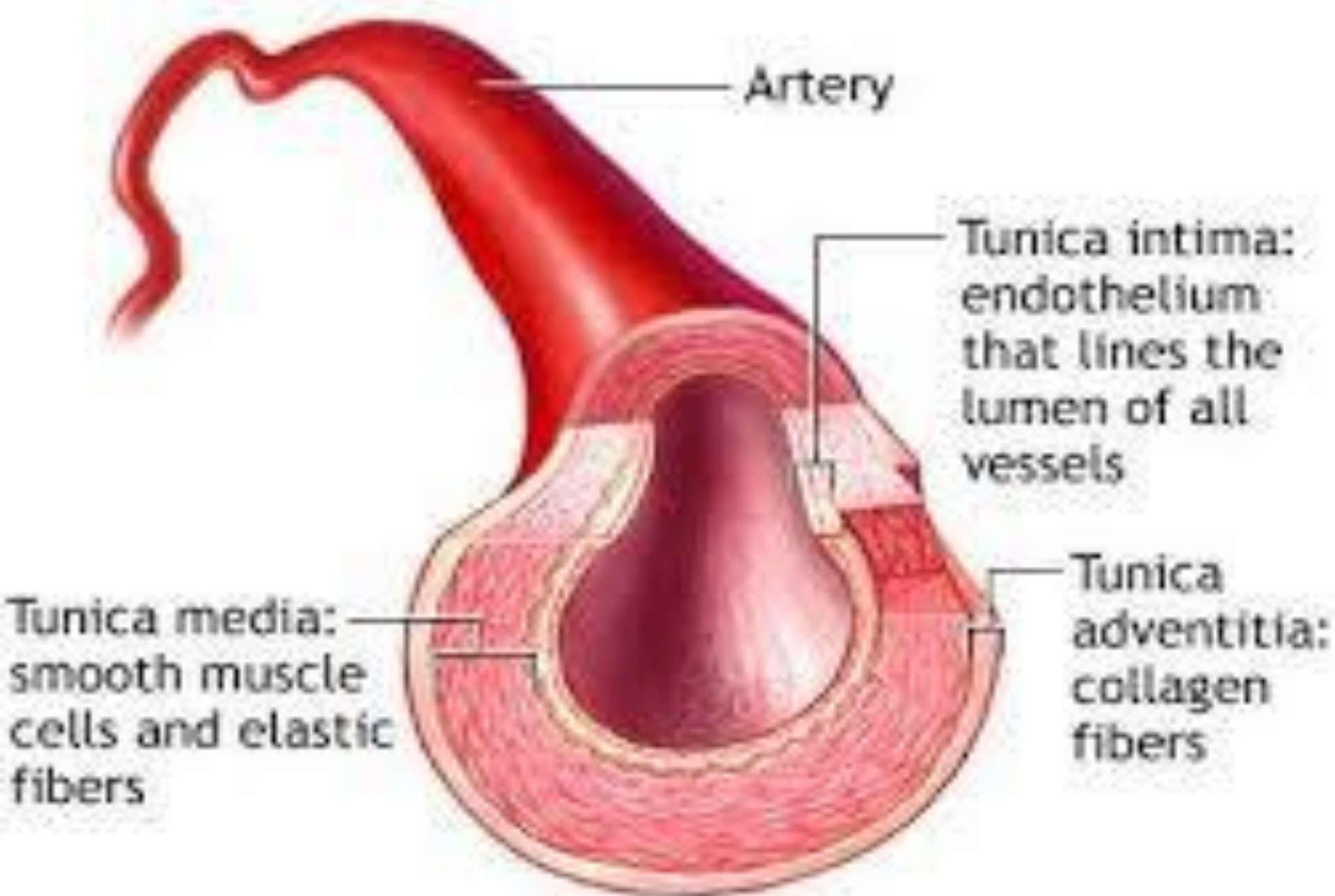
Aterosclerose é uma doença inflamatória crônica, sistêmica e progressiva com RESPOSTA DA PAREDE ARTERIAL A INÚMEROS AGENTES AGRESSORES.

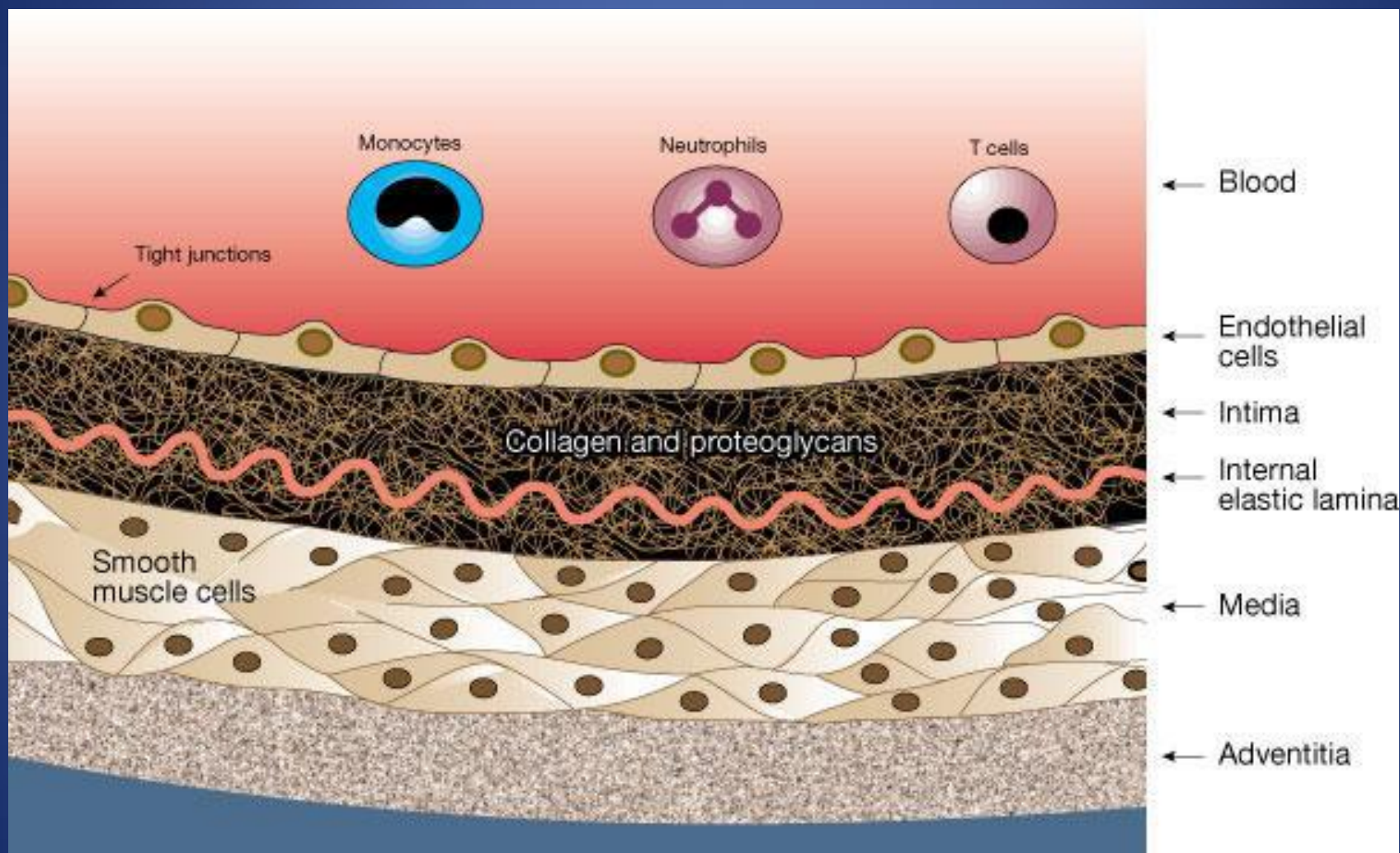
A inflamação é fenômeno presente em todas as fases de desenvolvimento de uma lesão aterosclerótica.

HOMEOSTASE VASCULAR

A estrutura de uma artéria de médio e grande calibres compõe-se de três túnicas:

- Íntima
- Média
- Adventícia





TUNICA ÍNTIMA

- Monocamada de células endoteliais estendidas sobre uma membrana basal
- Interface semipermeável
- Importante atuação como órgão endócrino (endotélio)
- Produz mediadores endógenos capazes de controlar o *tônus vascular*, influenciar a *adesão e agregação plaquetárias* e reger a integração com as células inflamatórias

TUNICA ÍNTIMA

Agentes de ação antagônica são expressos de forma balanceada possibilitando a manutenção:

- Adequado calibre vascular
- Preservação do sangue em seu estado líquido
- Relação não proliferativa entre elementos celulares sanguíneos e a superfície endotelial

TÚNICA MÉDIA

Formada por células musculares lisas, cujo tônus contrátil é influenciado por mediadores locais como o óxido nítrico - regula o calibre dos vasos

TÚNICA MÉDIA

- Artéria adulta normal exhibe níveis baixos de renovação celular
- Em um contexto patológico os fatores locais e sistêmicos podem alterar o equilíbrio entre a replicação e a morte destas células

TÚNICA ADVENTÍCIA

- É a camada mais externa dos vasos
- Os fibroblastos são os seus principais componentes, mantém estreita relação de reciprocidade com as células musculares lisas da média resultando em contribuição para o remodelamento vascular
- Outras células importantes são os macrófagos e mastócitos – Produzem angiotensina II e citocinas

ATEROGÊNESE

Processos patológicos diversos conhecidos como fatores de risco podem causar *disfunção endotelial*

- Dislipidemia
- Diabete
- Hipertensão arterial
- Tabagismo

ATEROGÊNESE

A influência aterogênica desses fatores de risco, isoladamente ou em conjunto, é variável entre os indivíduos, reforçando a importância de outras condições patológicas, ou dos aspectos imutáveis como idade, gênero e predisposição genética.

ATEROGÊNESE

- Através de mecanismos comuns, como o *estresse oxidativo*, estes fatores são capazes de promover alterações nas suas propriedades homeostáticas - *disfunção*
- Ocorre significativa redução de vasodilatadores - *óxido nítrico*, acompanhada de elevação de vasoconstritores
- A aterosclerose resulta da presença de *fatores nocivos* que incidem universalmente sobre o endotélio e da ausência de *fatores ateroprotetores*

O ENDOTÉLIO E O TÔNUS VASOMOTOR

- O óxido nítrico é o mais importante fator relaxante derivado do endotélio
- A endotelina – 1 (ET-1) é um poderoso vasoconstrictor
- Disfunção endotelial (concentrações de NO reduzidas, deixando ET-1 sem antagonismo fisiológico)
- Outros reguladores do tônus vascular: Prostaciclina (PGI₂) e Fator ativador de plaquetas (PAF)

O ENDOTÉLIO E A COAGULAÇÃO

- Baseia-se principalmente no equilíbrio entre suas atividades anti e pró-trombóticas.
- Em contexto normal comporta-se como superfície anticoagulante.
- Perturbado transforma-se em uma superfície pró-coagulante.

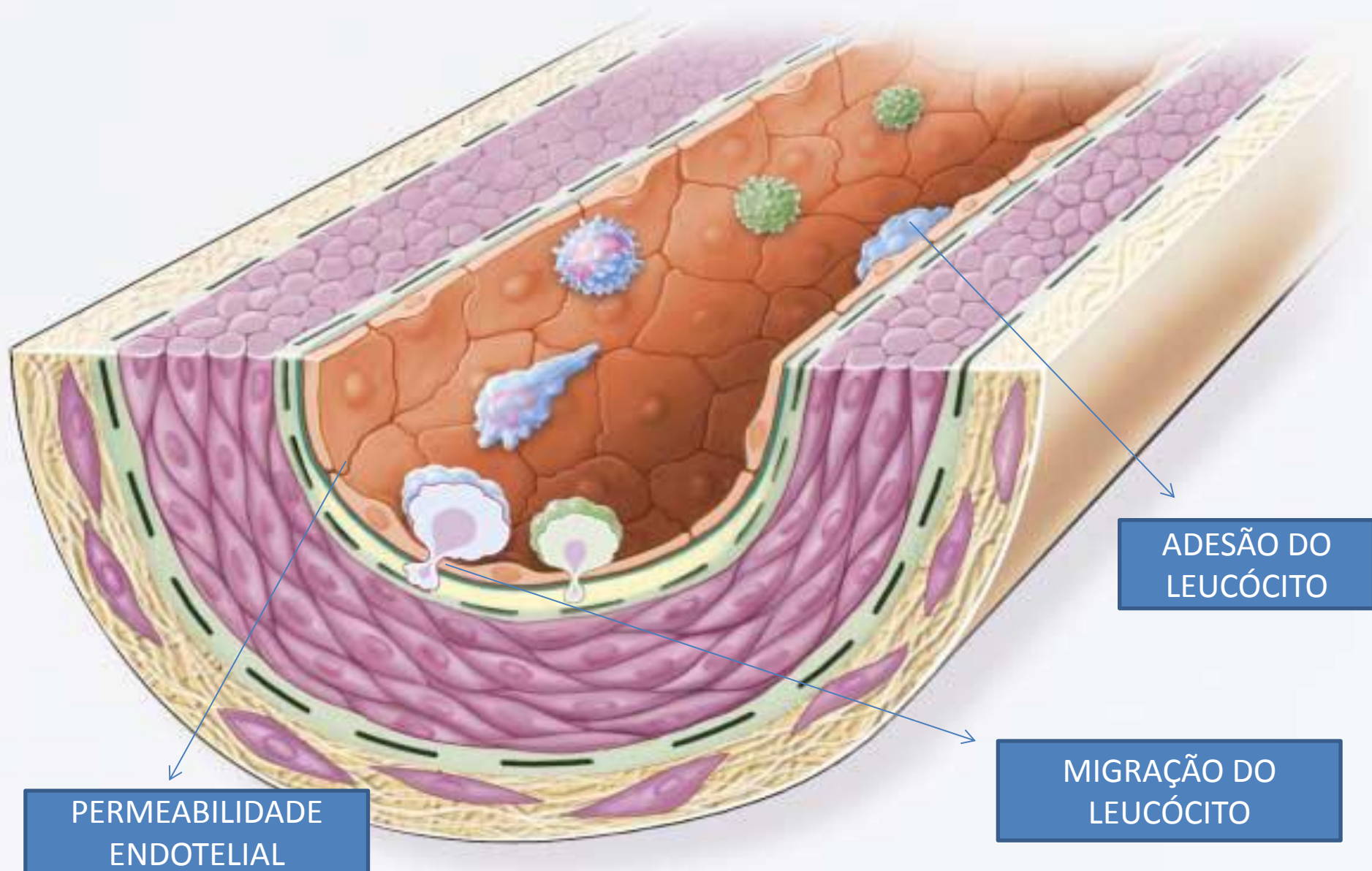
RECRUTAMENTO

- Ocorre inicialmente acúmulo de partículas lipídicas na íntima arterial (LDL colésterol)
- São modificadas pela oxidação e são englobadas pelos macrófagos

O RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS PARA A ÍNTIMA

- Se inicia através da expressão de moléculas de adesão em sua superfície
- Ocorre sob influencia de hiperlipídemia e outros fatores de risco
- Primeiro há o rolamento do leucócito na superfície endotelial
- Uma vez aderentes, os leucócitos migram para a íntima sob influencia de fatores quimiotáticos, produzidos na região subendotelial

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E ATEROSCLEROSE



A FORMAÇÃO DA ESTRIA GORDUROSA

- Monócito se diferencia em macrófago na intimidade da parede arterial
- Os macrófagos são capazes de incorporar lipoproteínas modificadas, acumuladas na íntima
- Esses macrófagos carregados de partículas lipídicas são chamados de células espumosas
- Este é o foco aterogênico inicial, conhecido como estria gordurosa
- A estria gordurosa tem evolução bastante imprevisível

O PROCESSO INFLAMATÓRIO resultante do acúmulo de LDL-oxidada e macrófagos gordurosos volumosos, contribui mais ainda para o **RECRUTAMENTO** de **CÉLULAS MUSCULARES LISAS**, monócitos, linfócitos e plaquetas gerando um ciclo vicioso.

PROGRESSÃO DO ATEROMA

- Os linfócitos T, estimulados pelos macrófagos iniciam uma resposta imunológica (reação mais lenta e mais precisa) - *resposta adaptativa ou antígeno dependente.*

FORMAÇÃO DAS ESTRIAS GORDUROSAS

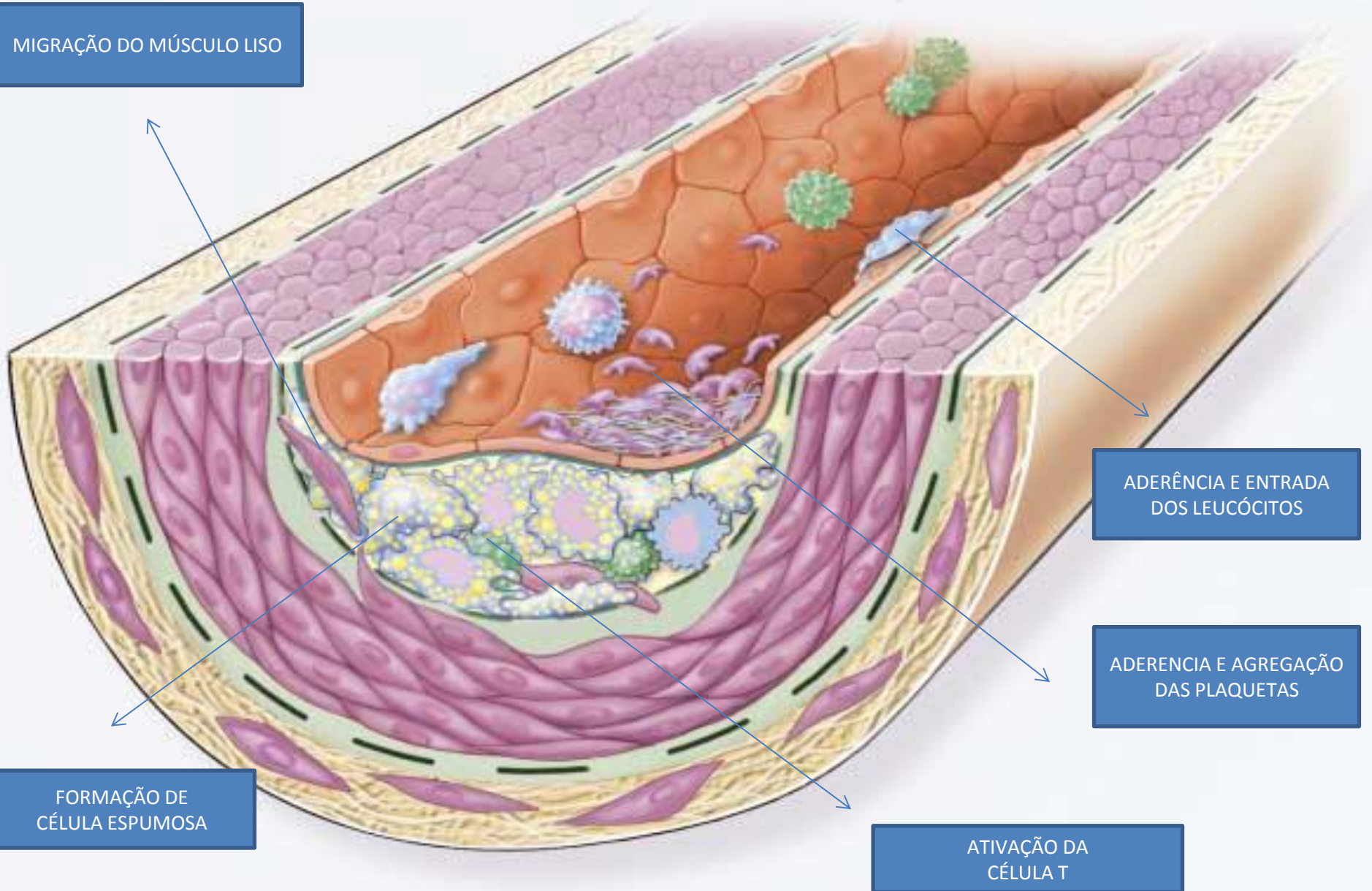
MIGRAÇÃO DO MÚSCULO LISO

ADERÊNCIA E ENTRADA
DOS LEUCÓCITOS

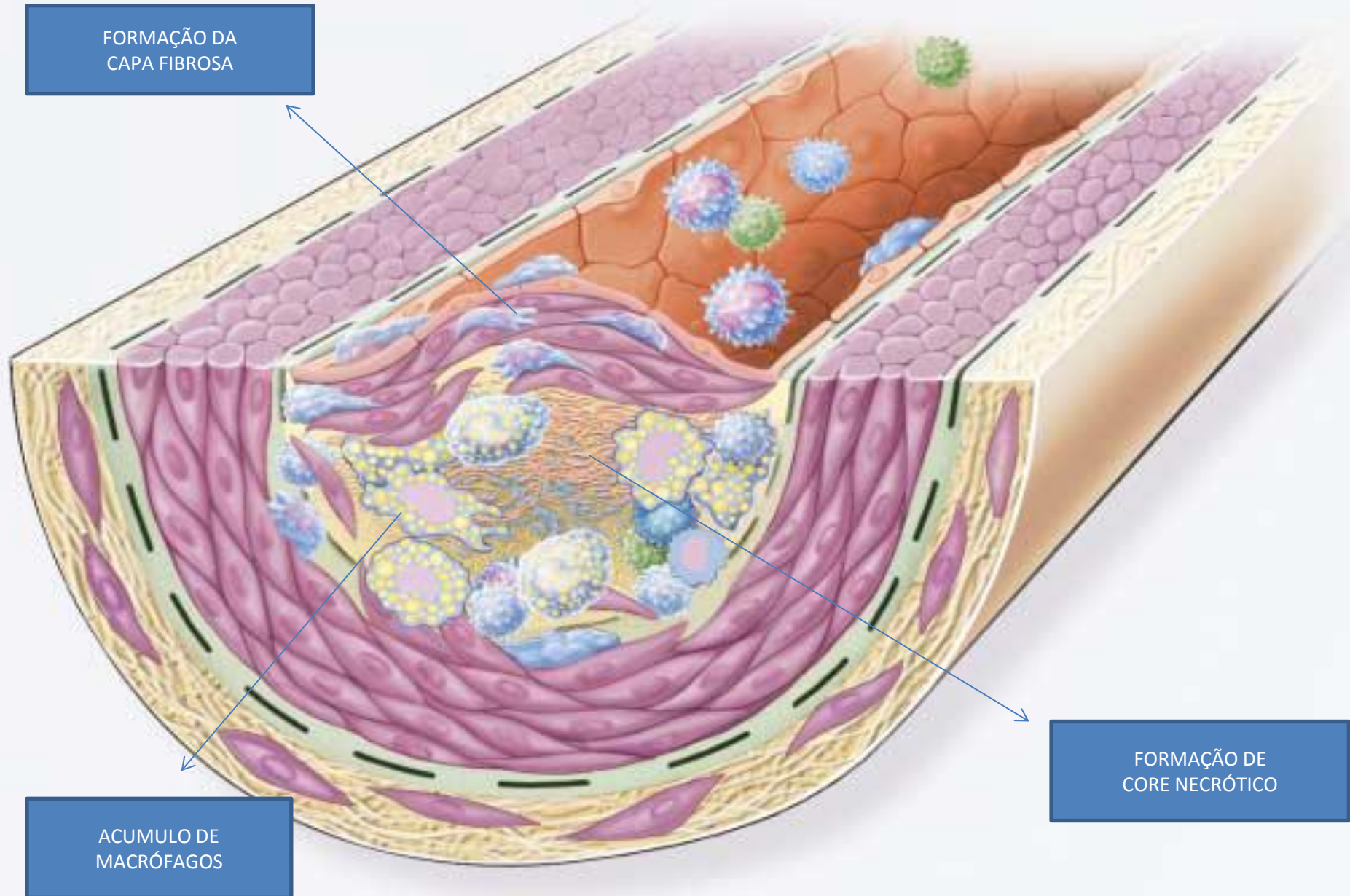
ADERÊNCIA E AGREGAÇÃO
DAS PLAQUETAS

FORMAÇÃO DE
CÉLULA ESPUMOSA

ATIVAÇÃO DA
CÉLULA T



FORMAÇÃO DE LESÃO AVANÇADA



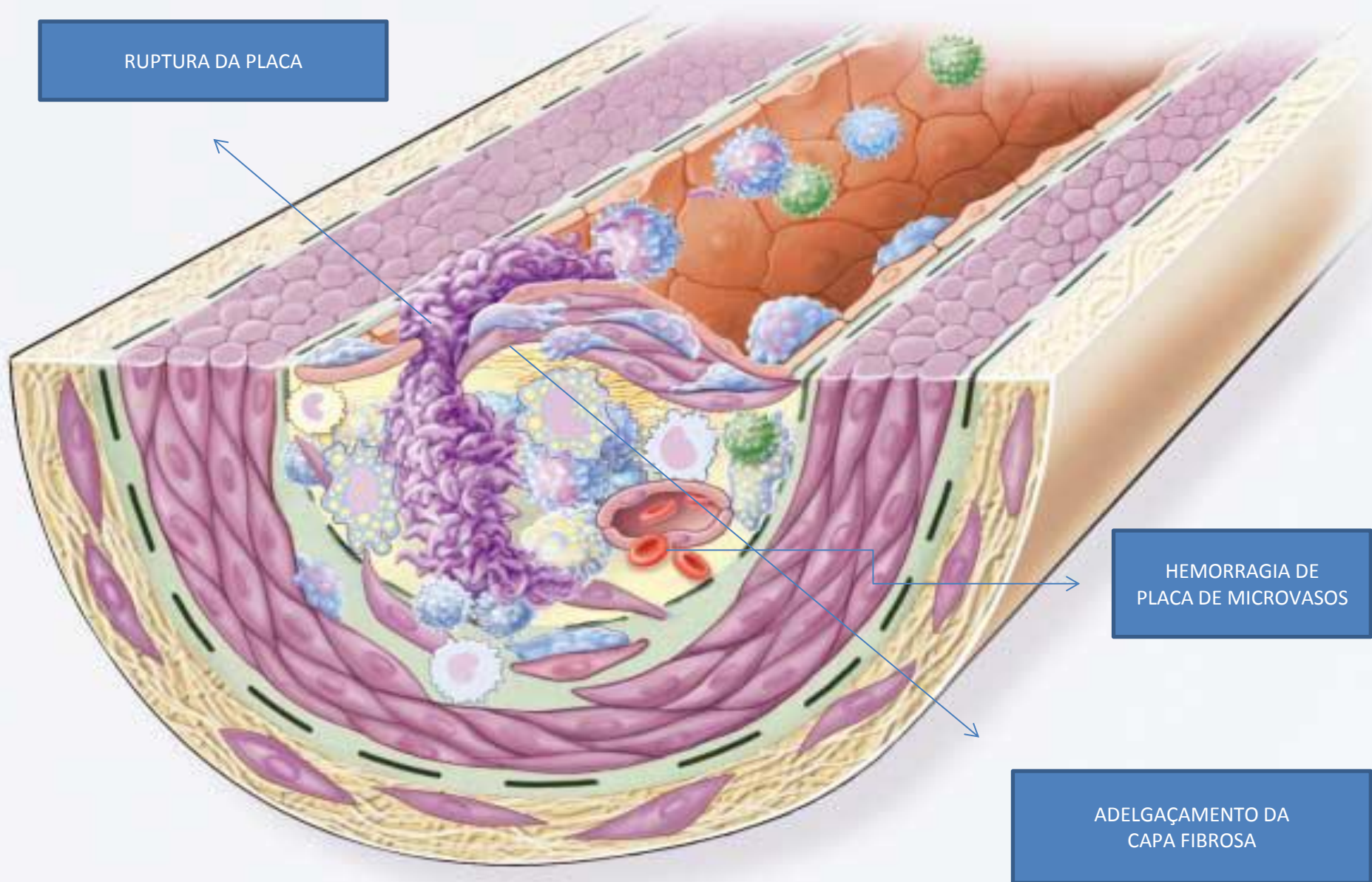
PLACA VULNERÁVEL

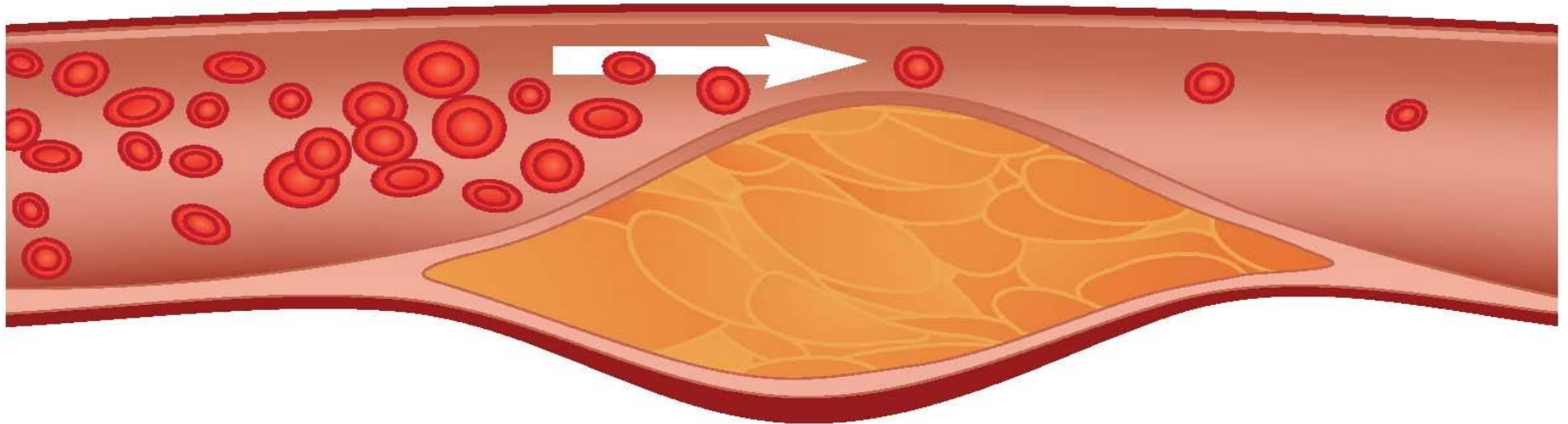
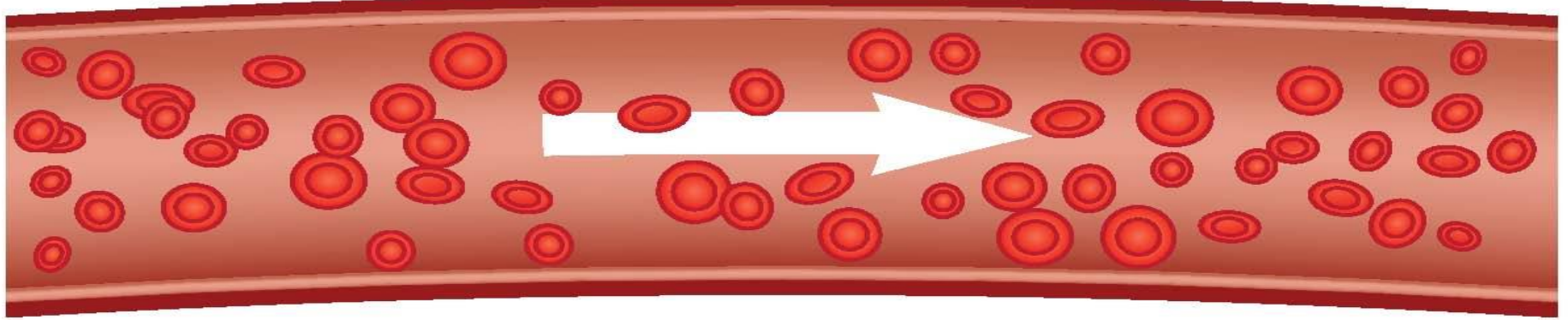
É a placa que se rompe

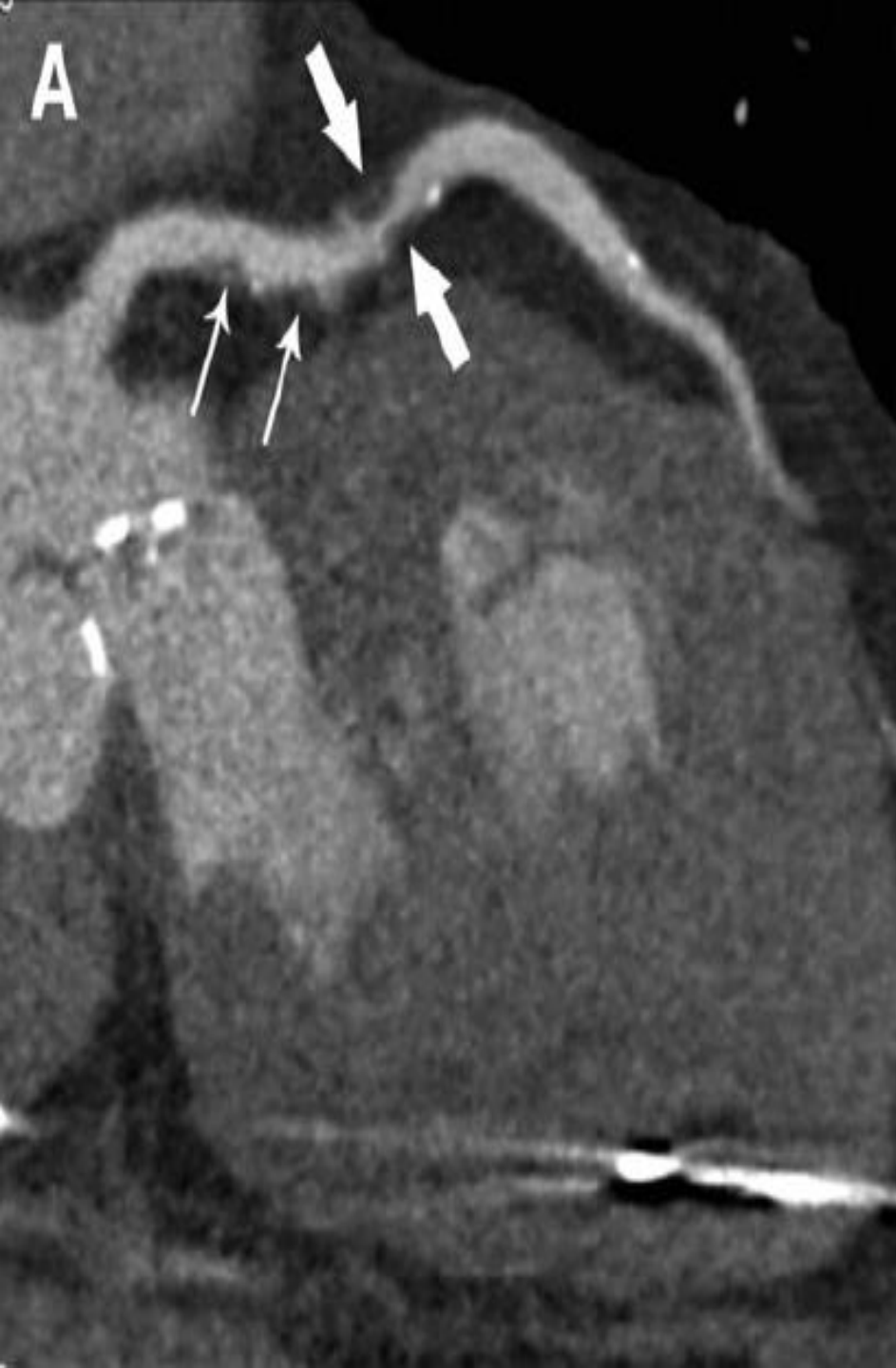
- Tamanho do núcleo necrótico
- Inflamação
- Espessura da capa fibrosa

- A ruptura da placa expõe extenso material pró-coagulante sub-íntimal, ativando a cascata de coagulação, proporcionando a oclusão total da artéria por trombo.

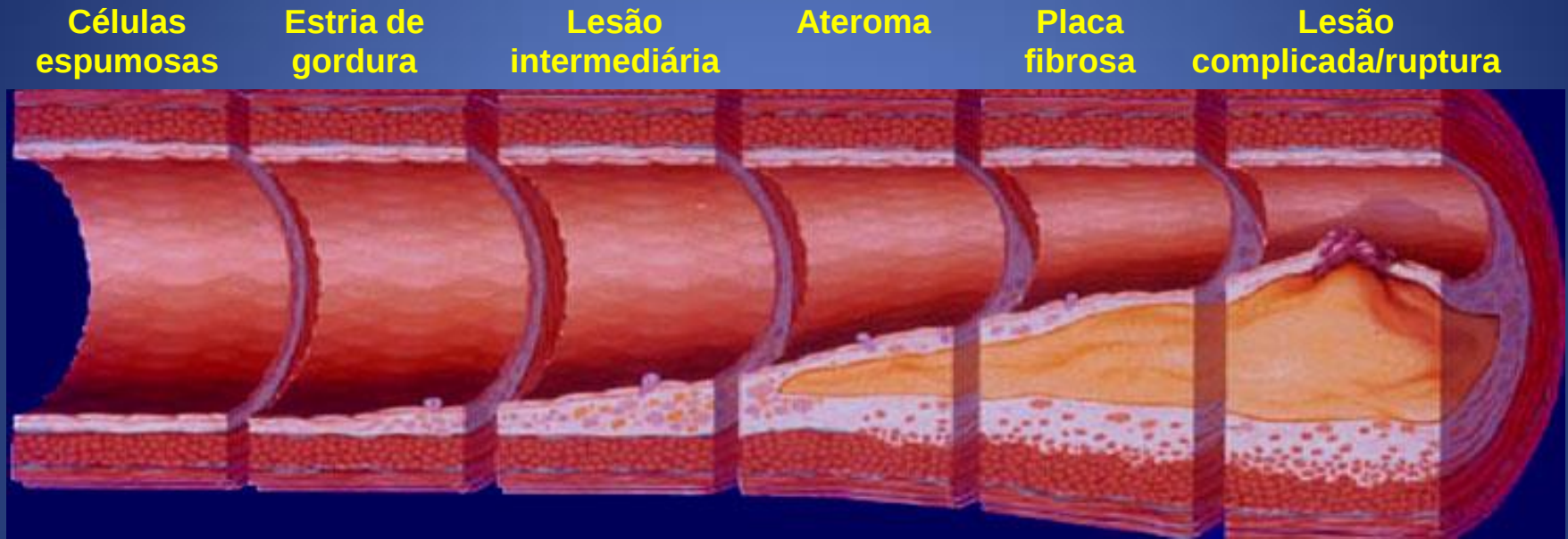
INSTABILIZAÇÃO / RUPTURA DA PLACA







EVOLUÇÃO DA ATEROSCLEROSE AO LONGO DO TEMPO



Disfunção Endotelial

Desde a 1ª década

Desde a 3ª década

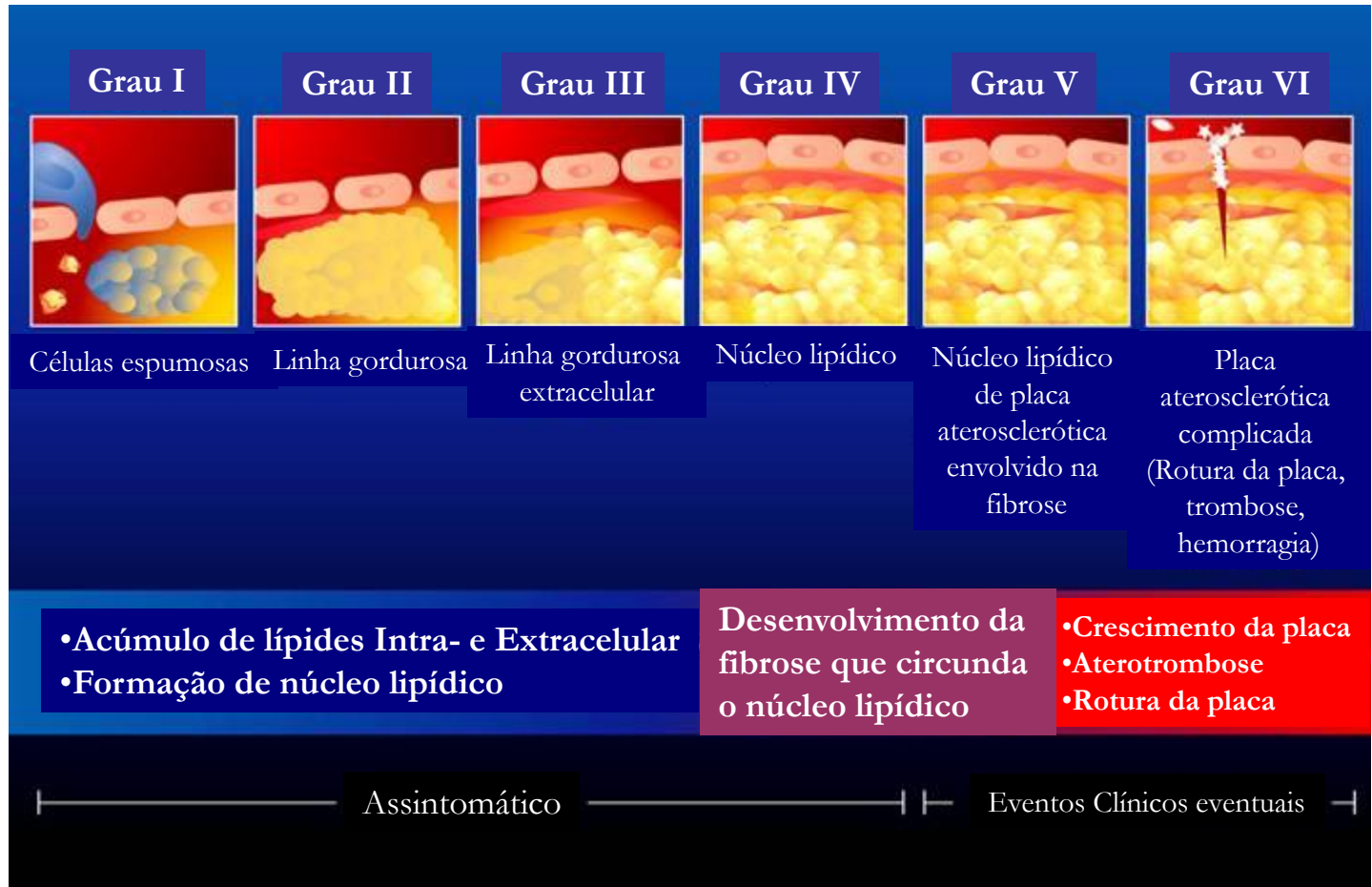
Desde a 4ª década

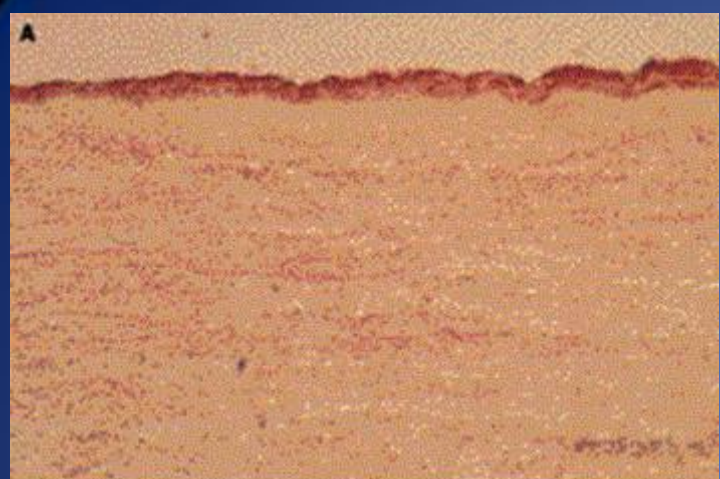
Principal crescimento devido a acumulação de lípidos

Músculo liso
e colágeno

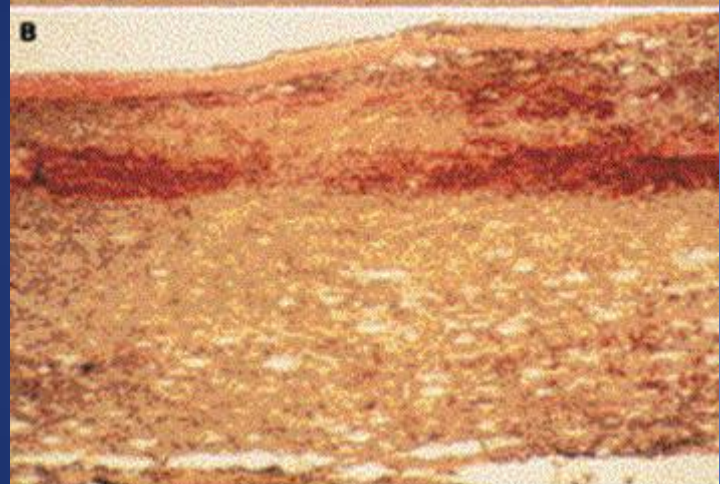
Trombose
hematoma

Diferentes estágios do desenvolvimento da placa aterosclerótica

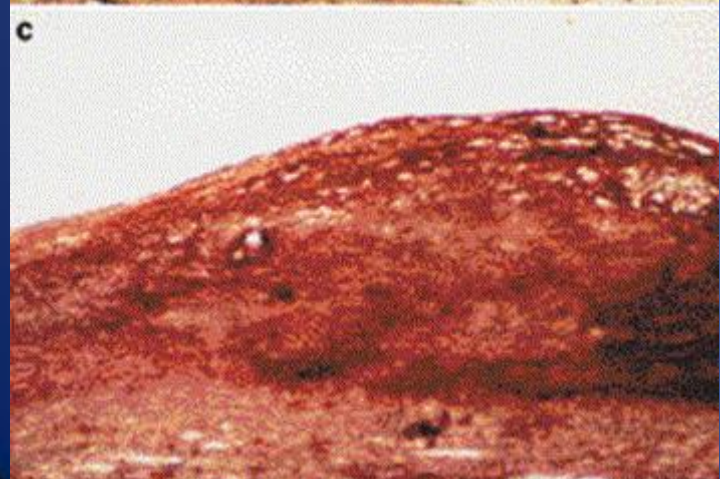




**Aorta de criança de 14 anos filha de
mãe normocolesterolêmica**

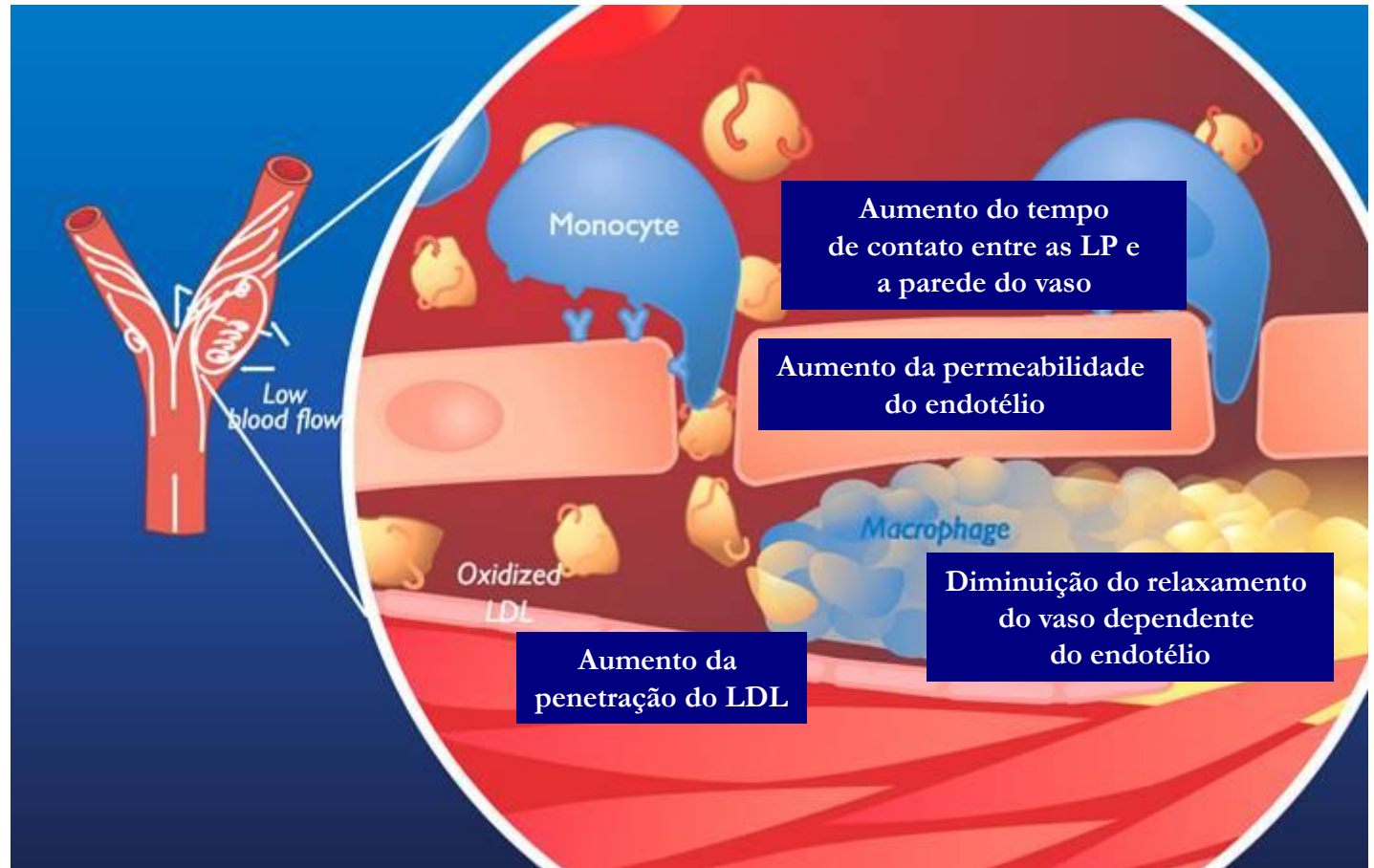


**Aorta de criança de 12 anos filha de
mãe hipercolesterolêmica**

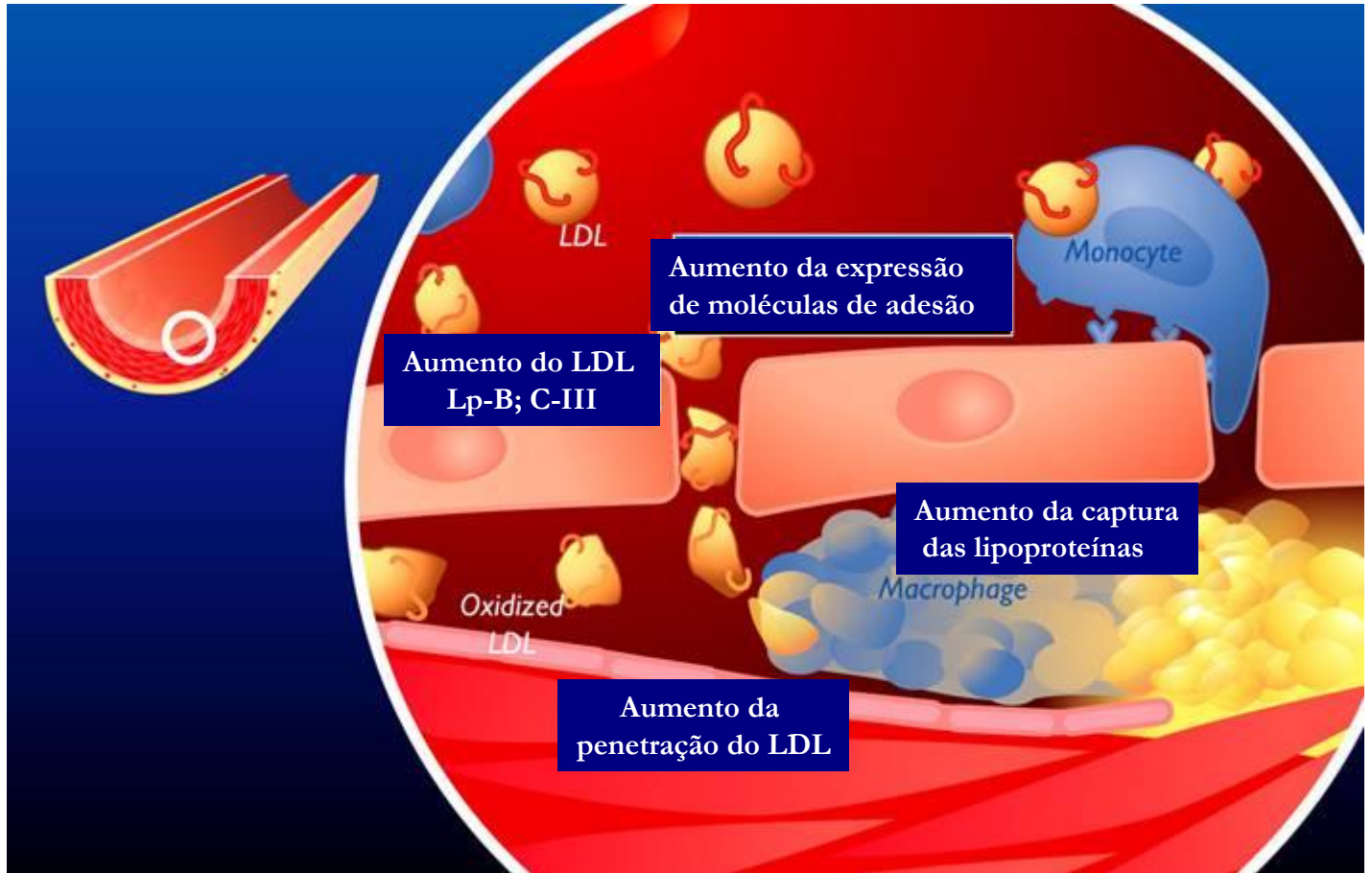


**Placa avançada na aorta
da mesma criança**

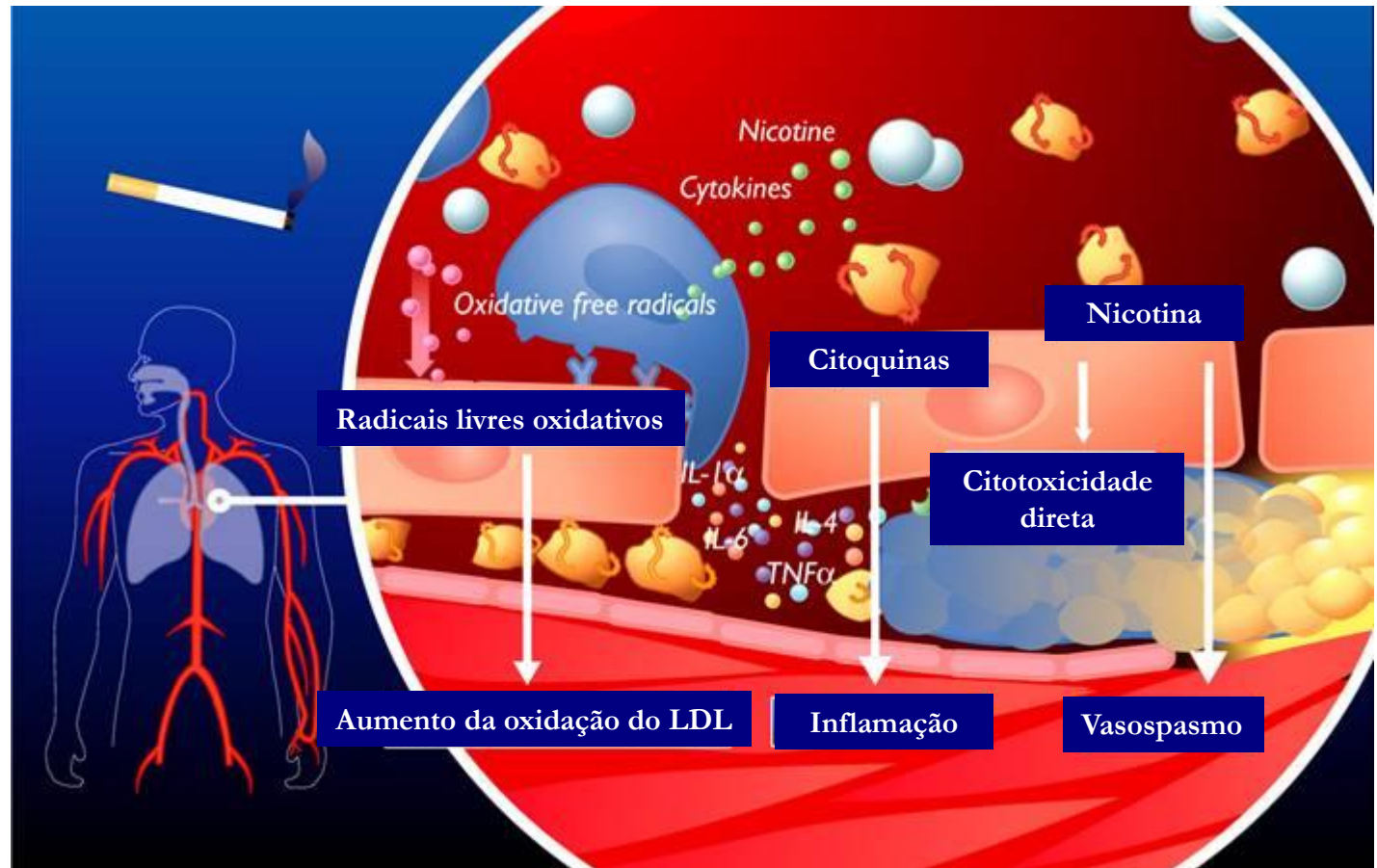
HAS, fator hemodinâmico e aterosclerose



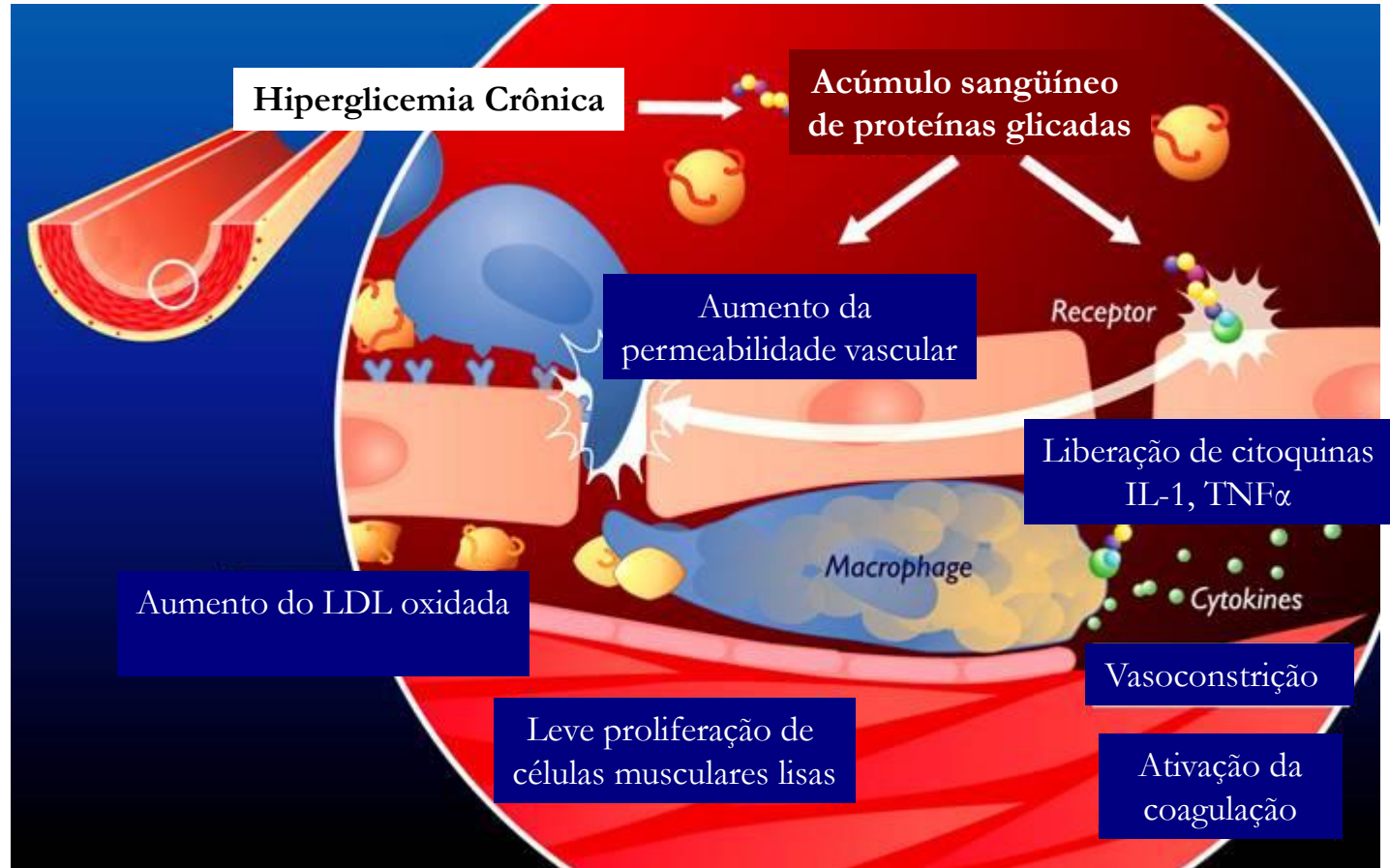
Dislipidemia e aterosclerose



Tabagismo e aterosclerose



Diabetes e aterosclerose

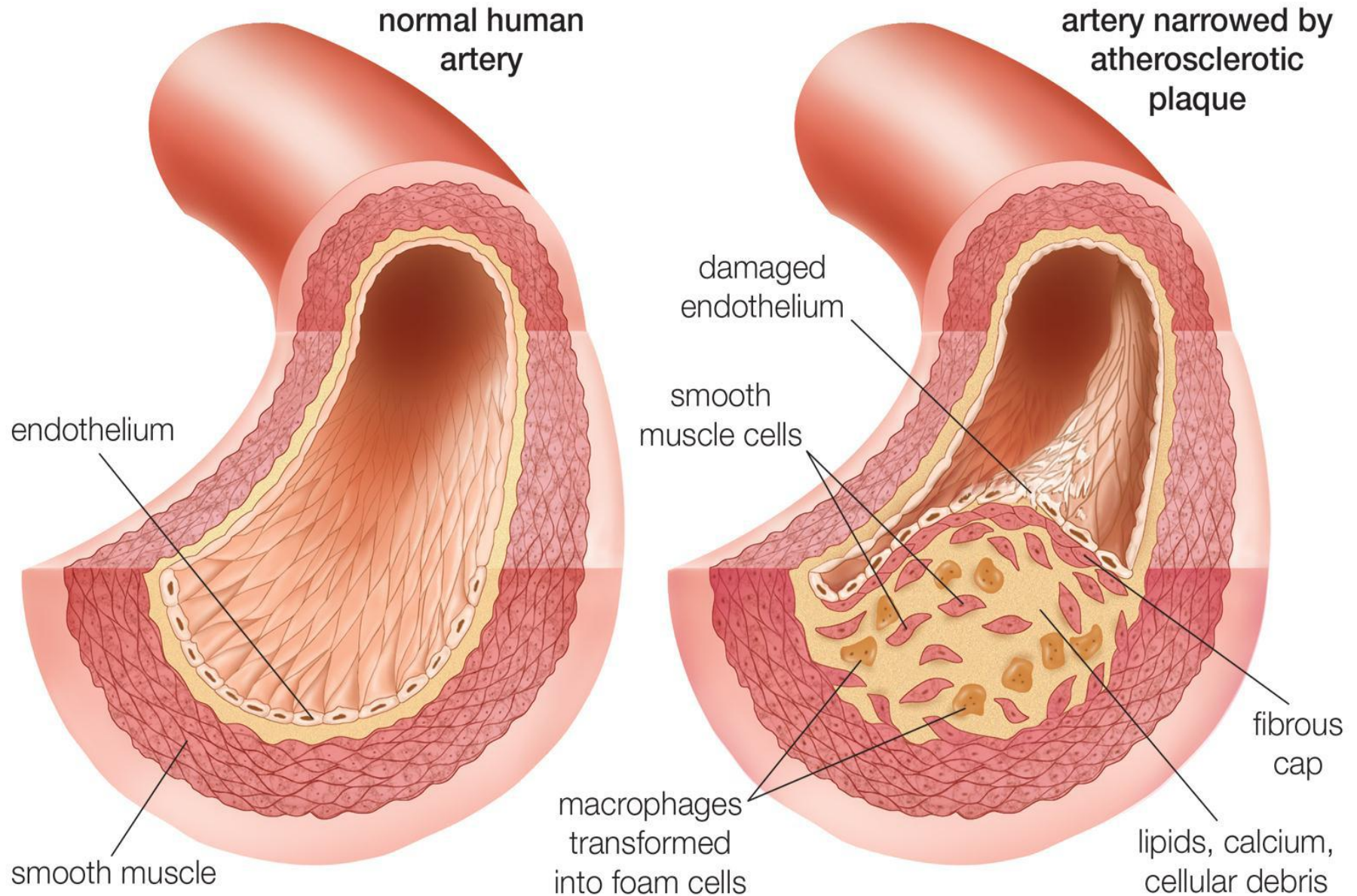


COMPLICAÇÕES DO ATEROMA

ESTENOSE ARTERIAL

- Durante grande parte da história natural a placa apresenta crescimento acompanhada de crescimento em sentido contrário a luz do vaso
- Ou seja a lesão pode avançar em tamanho silenciosamente
- Quando o crescimento excede o limite da capacidade de remodelamento inicia-se a invasão do lúmen
- Estenoses > 50% já podem ter expressão clínica
- Apenas 15% dos infartos resultavam de lesões > 60%

Atherosclerosis





ANGINA ESTÁVEL

- Dor no peito durante ou após atividade física

indicativo de aporte sanguíneo comprometido para o tecido cardíaco

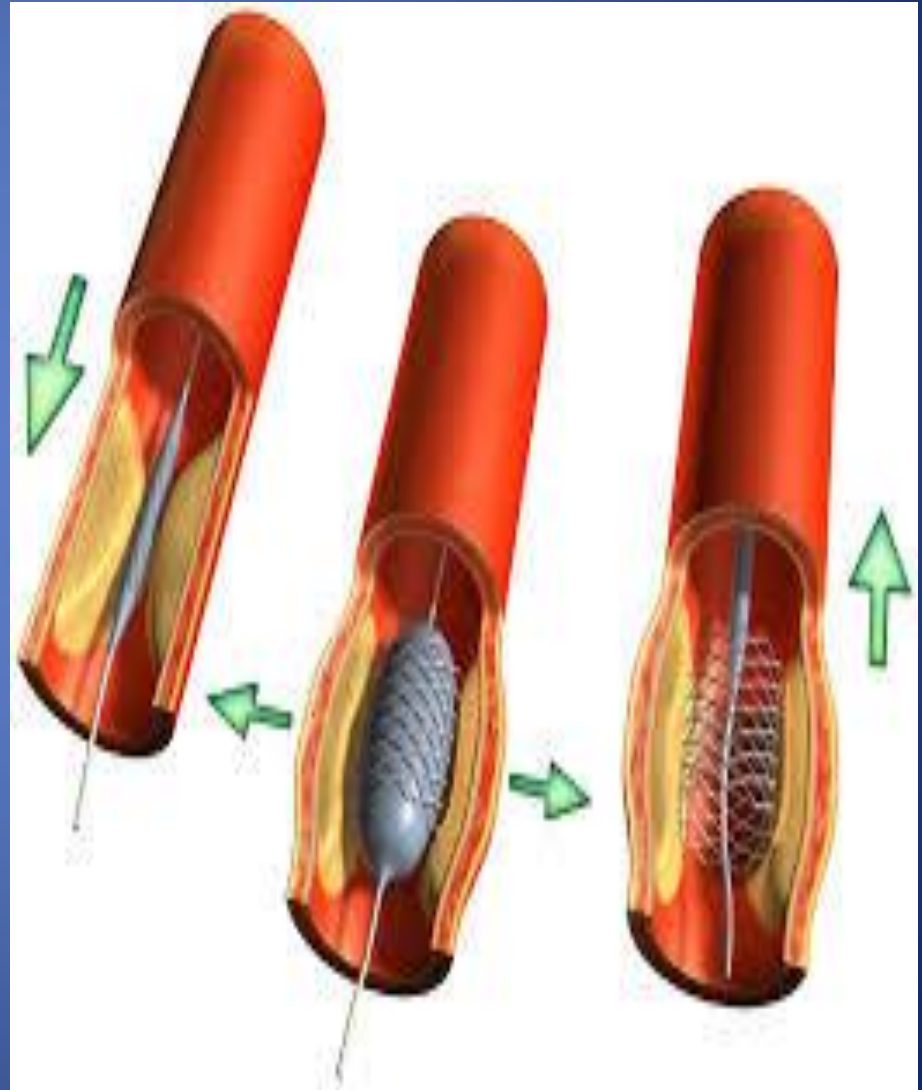
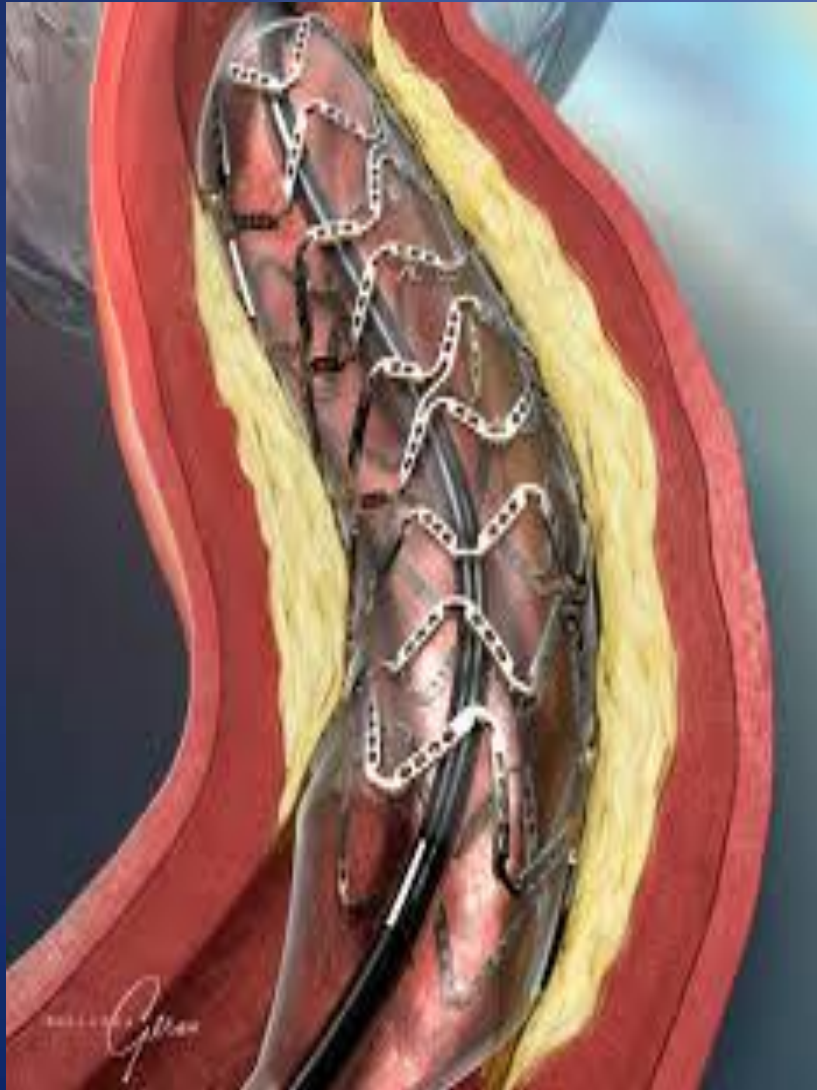
- Sem manifestações em repouso

CLAUDICAÇÃO

- Dor nas pernas e dificuldade de andar

indicativo de má perfusão de membros inferiores

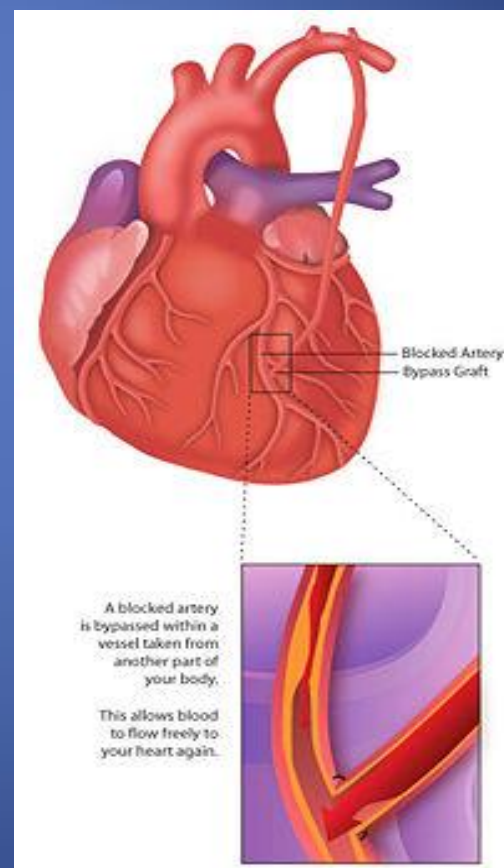
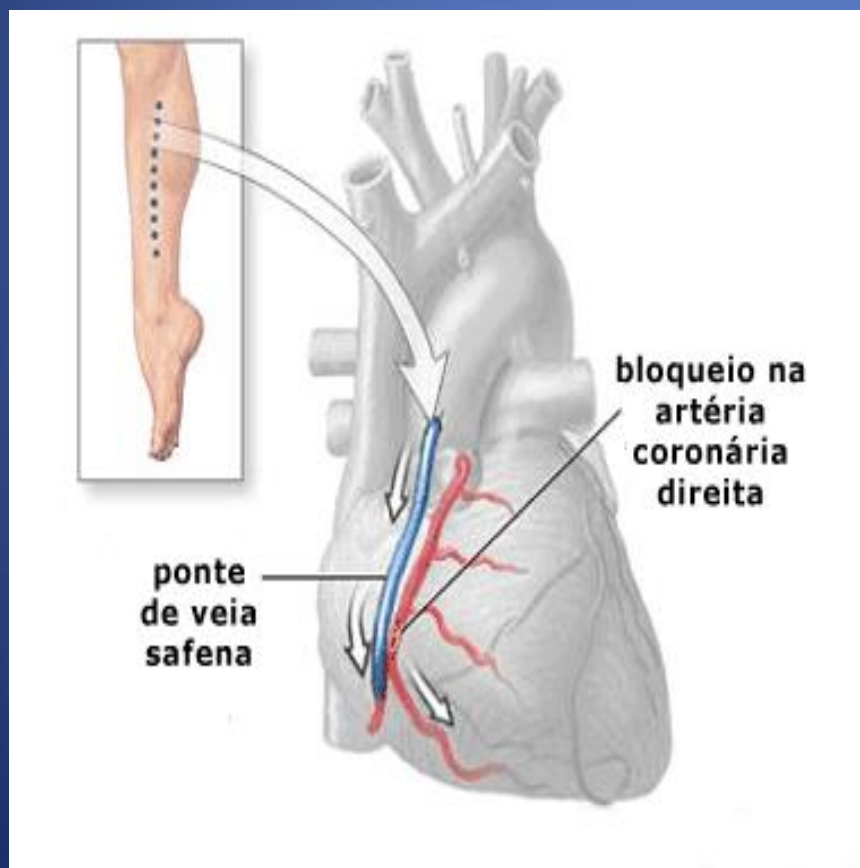
ANGIOPLASTIA / STENT



PONTES

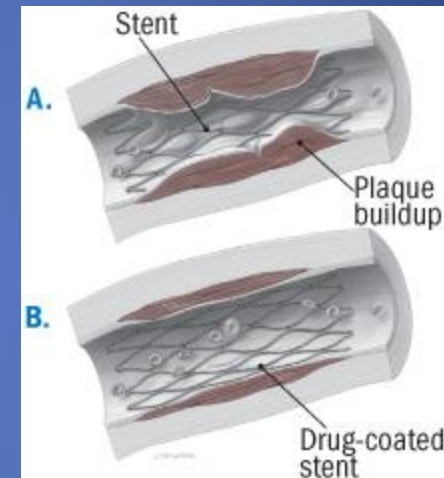
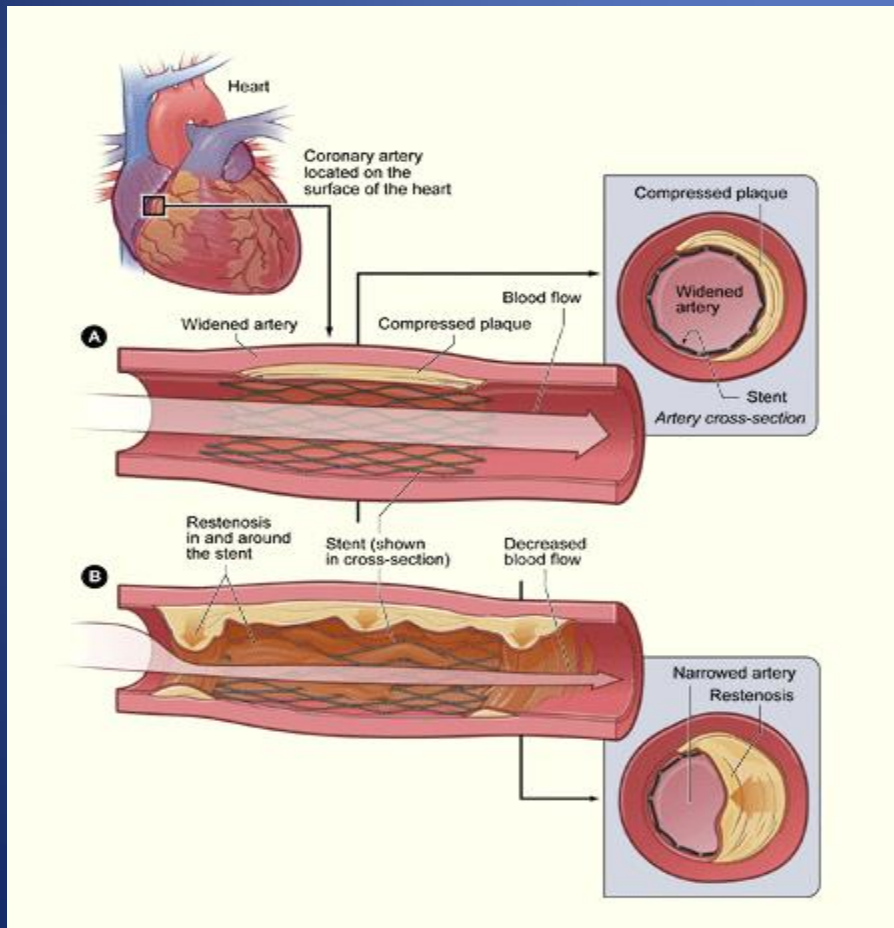
Enxerto de parte de um vaso para substituição do trecho obstruído da coronária

safena; mamária; radial



RE-ESTENOSE

Re-occlusão do trecho desobstruído por reação inflamatória em resposta a angioplastia

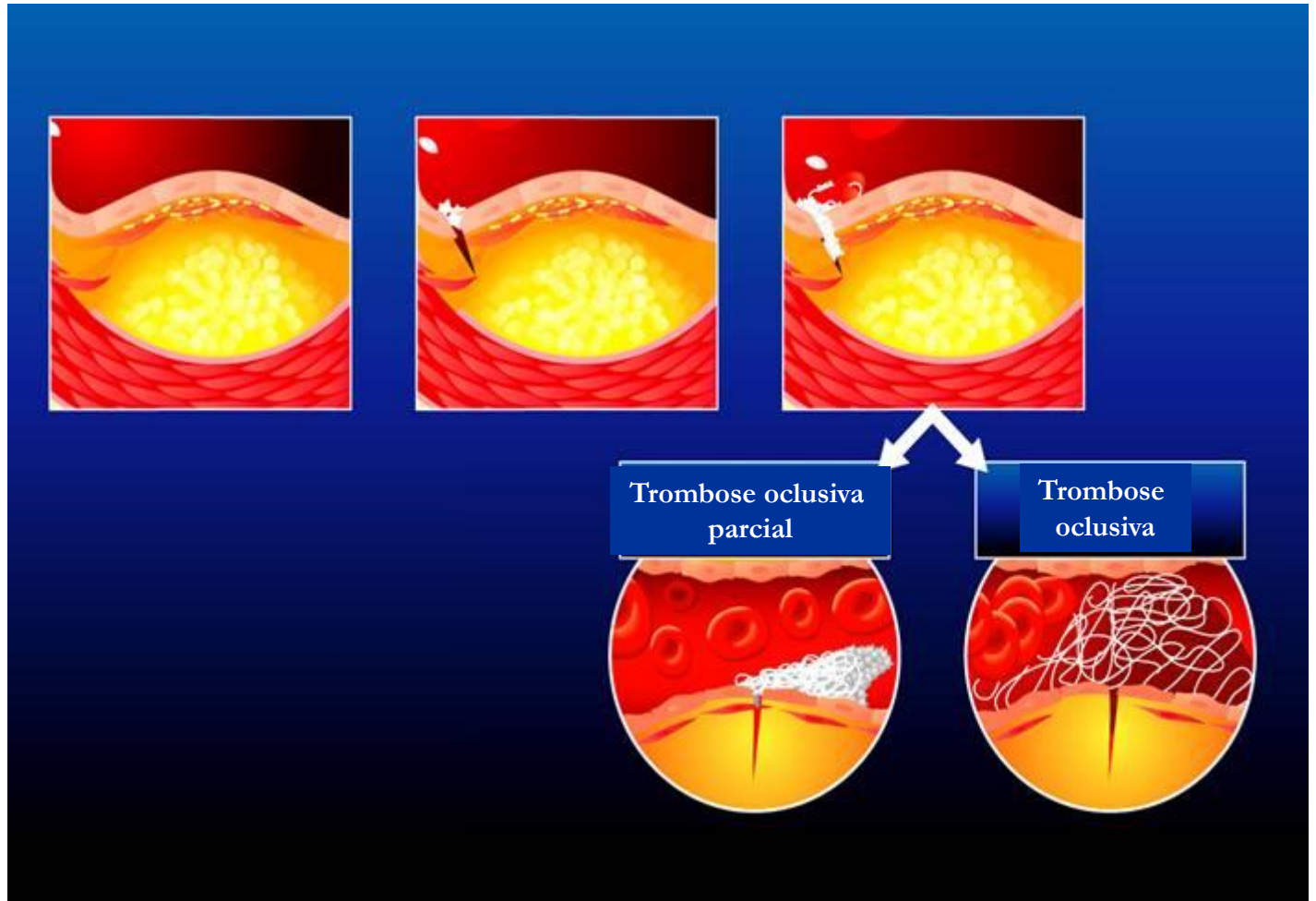


Utilização de stents farmacológicos
(drogas imunossupressoras)

TROMBOSE ARTERIAL

- É gerada a partir da exposição do conteúdo subendotelial aos elementos do sangue
- Origina-se a partir de uma solução de continuidade na superfície do ateroma
- Ocorre ruptura e erosão da capa fibrosa

Da placa para trombose, evento chave: ruptura da placa

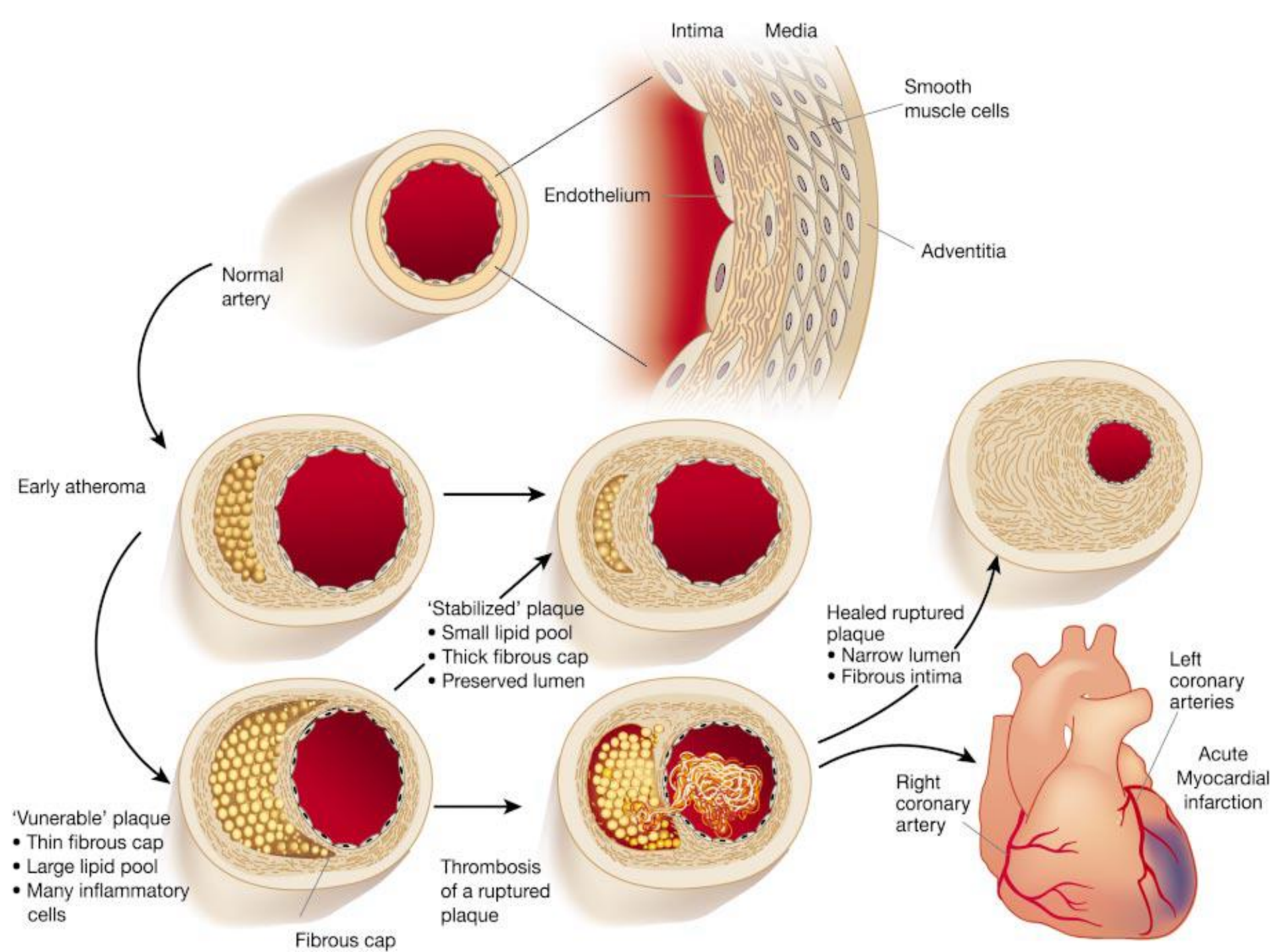


PROCESSOS PATOLÓGICOS

- Dislipidemia
- Diabetes
- Hipertensão
- Tabagismo
- Disfunção endotelial
- Estresse oxidativo
- Alteração propriedades hemostáticas
- Redução de vasodilatadores
- Elevação de vasoconstrictores



Figura 2 - Pareamento de corte histológico e imagem de TCO.



Como reduzir o risco da rutura da placa

Aumentando a estabilidade da placa

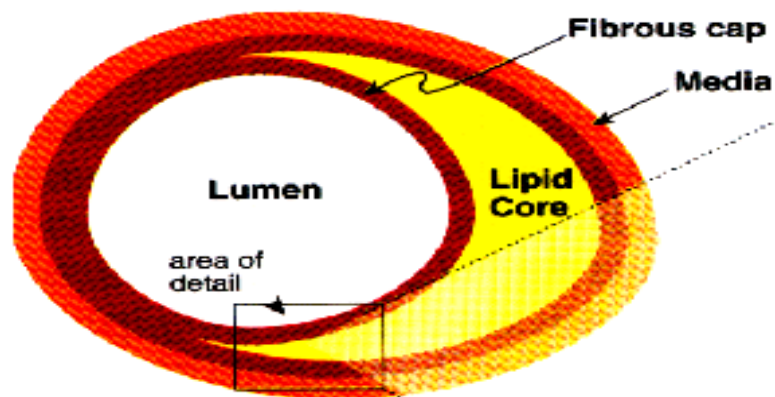
- Diminuindo o núcleo lipídico
- Diminuindo inflamação da parede vascular
- Aumentando a capa fibrótica

Diminuindo os fatores de risco

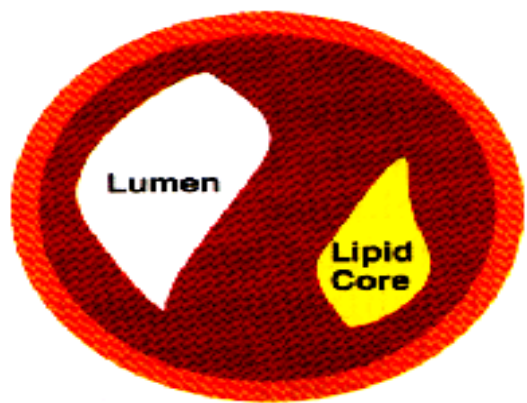
- Diminuindo o estresse mecânico
- Diminuindo pressão arterial
- Diminuindo frequência cardíaca
- Diminuindo inotropismo



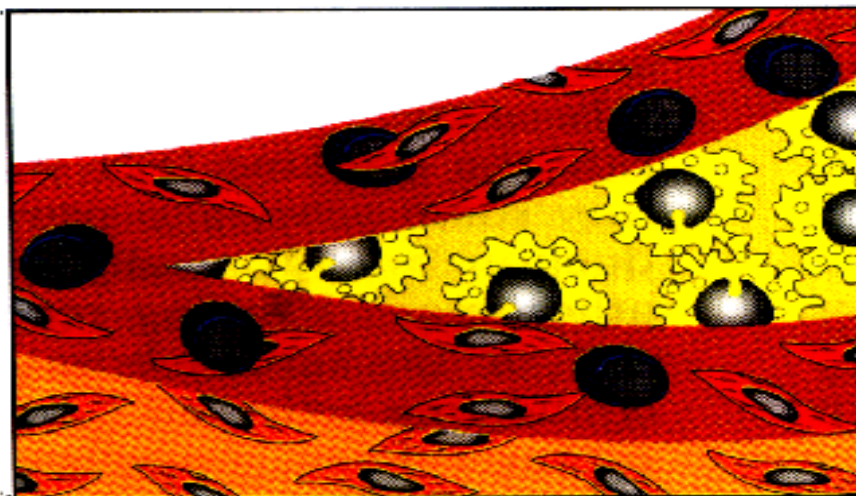
PLACA VULNERÁVEL X ESTAVEL



“Vulnerable” Plaque



“Stable” Plaque



- T-Lymphocyte
- Macrophage
Foam cell (Tissue Factor⁺)
- “Activated” intimal SMC (HLA-DR⁺)
- Normal Medial SMC

PLACA VULNERÁVEL X ESTÁVEL

