

CONSEQUÊNCIAS VASCULARES E CIRCULATÓRIAS DA ATEROSCLEROSE. O MODELO CAROTÍDEO / VASCULAR AND CIRCULATORY CONSEQUENCES OF ATHEROSCLEROSIS. THE CAROTID MODEL *

Luis Mendes Pedro¹

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença generalizada da parede arterial que, no entanto, tem uma expressão clínica focal atingindo de forma particularmente grave alguns territórios como as artérias cerebrais, coronárias, abdominais e dos membros inferiores.

No território cerebrovascular, um dos locais mais envolvidos é a bifurcação da carótida primitiva onde, para além dos mecanismos patogénicos sistémicos, há a considerar factores hemodinâmicos especiais decorrentes da morfologia particular desta bifurcação e do alargamento do segmento inicial da carótida interna (bulbo carotídeo).

A bifurcação carotídea configura um modelo adequado ao estudo da aterosclerose uma vez que é superficial e acessível ao estudo, a doença apresenta elevada prevalência (20-40%), a lesão é em regra circunscrita, não se estendendo distalmente, e a repercussão no órgão-alvo (sintomatologia / métodos de imagem) encontra-se bem padronizada. Por outro

lado, persistem controvérsias no diagnóstico e na terapêutica da doença carotídea oclusiva pelo que a necessidade de investigação se mantém de forma activa.

Um desses tópicos controversos diz respeito à indicação terapêutica nos doentes assintomáticos e com estenoses graves (>60%), em que o tratamento cirúrgico por endarterectomia é benéfico na prevenção do acidente vascular cerebral (AVC). No entanto, o benefício absoluto é pequeno sendo necessário operar um grande número de doentes (*number need to treat*- NNT), com um risco cirúrgico baixo, para prevenir apenas um AVC¹. Permanece, assim, a necessidade de identificar o subgrupo de placas associadas a maior risco dentro do universo alargado de todas as lesões assintomáticas para que a intervenção incida apenas naquele grupo, diminuindo o NNT para prevenir AVC e deste modo poupar doentes ao risco cirúrgico e também reduzir a utilização de recursos de saúde.

Outra área controversa refere-se à modalidade terapêutica. Nos últimos

*Este texto tem como base a conferência “Consequências vasculares e circulatórias da aterosclerose” integrada na Sessão de apresentação do livro *Bioquímica em Medicina* de J. Martins e Silva e Carlota Saldanha. Lisboa, Maio de 2010.

¹ Professor associado da Faculdade de Medicina de Lisboa. Assistente graduado de Cirurgia Vascular do Hospital de Santa Maria. Cirurgião vascular do Instituto Cardiovascular de Lisboa.

anos foi introduzido o tratamento endovascular como uma alternativa à cirurgia convencional mas vários estudos de nível I não conseguiram provar a superioridade (nem a equivalência) do *stenting* carotídeo em relação à endarterectomia a qual mostrou sistematicamente um risco neurológico peri-operatório inferior. No entanto, alguns trabalhos sugeriram uma relação da taxa de AVC “peri-*stenting*” com as características da placa de ateroma e mostraram que as lesões mais hipoecogénicas se associavam a complicações embólicas mais frequentes².

Estas duas áreas parecem constituir na actualidade as necessidades de investigação mais relevantes relacionadas com a caracterização da placa de ateroma.

PLACA DE ATEROMA DA BIFURCAÇÃO CAROTÍDEA

As características macroscópicas e histológicas das placas de ateroma são bem conhecidas após múltiplos estudos realizados nos territórios coronário e carotídeo e menos frequentemente nas artérias periféricas.

As lesões ateroscleróticas da bifurcação carotídea apresentam características genéricas semelhantes às de outros territórios, nomeadamente nas artérias coronárias. Com efeito, estudos que tiveram por base a análise patológica das lesões subjacentes à oclusão carotídea mostraram claramente que as placas apresentavam as características de instabilidade previamente identificadas naquelas que constituíam as lesões-alvo de acidentes coronários agudos^{3,4}. Deste modo, não parece haver razão para se con-

siderarem diferenças significativas, do ponto de vista histo-patogénico e morfológico, entre as lesões dos vários territórios excepto, naturalmente, no que diz respeito ao diâmetro dos vasos em causa e da quantidade de aterotrombose necessária à sua oclusão aguda.

Face ao exposto, algumas lesões exibem características de estabilidade mas outras apresentam o perfil oposto, com aspectos morfológicos macro e microscópicos que foram inquestionavelmente relacionados com o maior risco de ocorrência de eventos clínicos agudos. Este padrão da placa “activa” (ou seja, da placa com rotura, com aterotrombose ou com vulnerabilidade à rotura e à aterotrombose) é conhecido e as suas características essenciais são um centro lipídico-necrótico de grande dimensão, a localização juxta-luminal do centro lipídico-necrótico com capa fibrosa superficial fina, rota ou inexistente, a presença de erosão ou ulceração na superfície da lesão, a hemorragia intra-placa e a trombose superficial bem como o aumento de células inflamatórias, em particular nas zonas de transição da placa para a parede arterial (*shoulder*).

IDENTIFICAÇÃO DA PLACA CAROTÍDEA “ACTIVA”

A identificação da lesões “activas” tem constituído um objectivo de investigação importante e foram utilizadas várias técnicas, algumas das quais se encontram ainda em desenvolvimento.

Com efeito, as primeiras informações sobre a caracterização das lesões tiveram proveniência da angiografia

que, sendo uma luminografia, cedo se revelou insuficiente no estudo estrutural das lesões. A ultrassonografia mantém-se como uma técnica muito relevante na actualidade e múltiplas investigações estão em curso com as novas gerações de angio-ressonância magnética (angio-RM), angio-tomografia computadorizada (angio-TC), espectroscopia e tomografia de emissão de positrões (combinada com a tomografia computadorizada – PET/CT).

Na actualidade começa a considerar-se, para além de uma imagiologia morfológica da aterosclerose, uma imagiologia “biológica” ou “bio-imagem”, uma vez que os modernos métodos de apreciação permitem avaliar também mecanismos e características funcionais e fisiopatológicas das lesões^{5,6}.

A ultrassonografia permanece, no entanto, como uma técnica de grande utilidade prática uma vez que é não-invasiva, barata, de uso alargado e com potencial de difusão das suas formas de análise mais sofisticada.

A ULTRASSONOGRAFIA NA IDENTIFICAÇÃO DA PLACA CAROTÍDEA “ACTIVA”

Na actualidade, considerar a ultrassonografia carotídea como instrumento de caracterização das placas de ateroma implica falar de ultrassonografia de alta definição com análise computadorizada das imagens das lesões. Esta, é necessária para promover a standardização das imagens das lesões e assegurar a sua comparabilidade, bem como para efectuar técnicas avançadas de processamento.

Após a standardização da imagem é efectuado o estudo da ecoge-

nicidade global da placa a partir do histograma de distribuição dos *pixels* da respectiva área determinando parâmetros como a *grey-scale median* (GSM) e a percentagem de *pixels* “hipoecogénicos” (P40), ou seja abaixo do percentil 40 da escala de cinzentos (níveis 0-255)⁷. Estes parâmetros foram relevantes na associação com o risco clínico como foi demonstrado em estudos anteriores⁸.

De facto, as lesões mais hipoecogénicas (*echolucent*) são mais frequentemente sintomáticas e a ecolucência corresponde a maior teor de lípidos, de hemorragia intra-placa, de DNA e proteínas (celularidade e inflamação) e a menor conteúdo de cálcio⁹⁻¹³ o que está de acordo com o conhecimento do perfil histológico e bioquímico da placa “activa”¹³.

No entanto, a placa “activa” apresenta outras características para além do seu aspecto ecográfico global, nomeadamente a inter-relação espacial entre os diferentes componentes da lesão e em particular nas que têm uma estrutura heterogénea. Assim, foi efectuada uma expansão da análise ultrasonográfica com a introdução de equivalentes ecográficos dos parâmetros morfológicos da placa “activa”⁸⁻¹⁴ e que são resumidos no Quadro I.

A determinação dos parâmetros relevantes na associação com sintomatologia neurológica apropriada e a análise do respectivo “peso” estatístico levou à criação do “Índice de Actividade” (Fig. 1). Cada lesão é classificada de acordo com os vários parâmetros eco-morfológicos e no final é atribuído um *score* relacionado com o risco dessa lesão ser sintomática (“activa”) (Fig. 2).

O Índice de Actividade foi testado em estudo transversal (*cross-sectio-*

Quadro I – Equivalência das características morfológicas de instabilidade entre a análise macroscópica e histológica e o estudo ultrassonográfico das placas de ateroma da bifurcação carotídea

Parâmetro histológico	Equivalente ultrassonográfico	
	P. Homogênea	P. Heterogênea
Centro lipídico/necrótico volumoso	Hipoecogenicidade	Hipoecogenicidade % Área hipoecogénica
Centro lipídico/necrótico próximo do lúmen.	–	Área hipoecogénica juxta-luminal
Hemorragia intra-placa	Hipoecogenicidade	Hipoecogenicidade
Capa fibrosa fina.	Capa ecogénica fina ou não visível % Capa ecogénica	Capa ecogénica fina ou não visível % Capa ecogénica
Disrupção da superfície da placa.	Disrupção da superfície da placa, ulceração	Disrupção da superfície da placa, ulceração

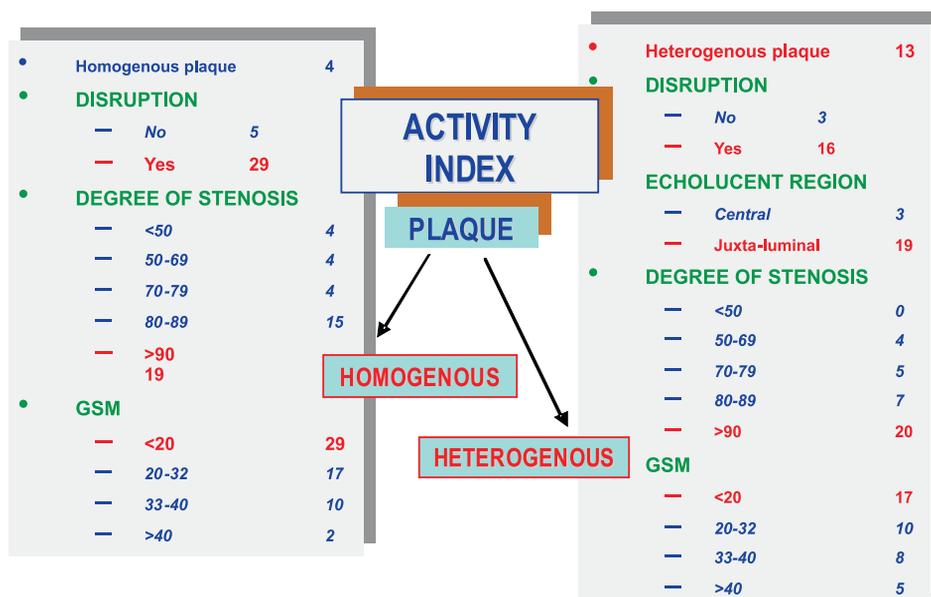


Fig. 1 – Determinação do Índice de Actividade (L. M. Pedro *et al.* Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;24:492)

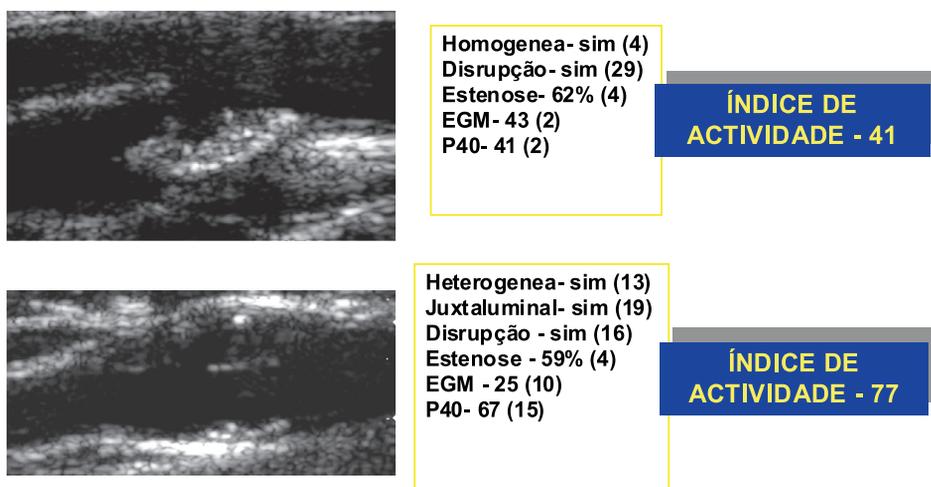


Fig. 2 – Classificação das placas e determinação do Índice de Actividade

nal) e mais tarde num estudo longitudinal (*natural history*) onde foi confirmada a sua capacidade de identificar o sub-grupo de placas assintomáticas que se vieram a tornar sintomáticas num período de seguimento de 4 anos (com elevada especificidade e menor sensibilidade)¹⁵.

DIRECÇÕES FUTURAS DA INVESTIGAÇÃO

A caracterização da placa por ultrassonografia mantém a sua importância como área de investigação e actualmente existem várias linhas de investigação em curso cujos objectivos básicos são os seguintes:

- Reconstrução tridimensional (3D) das imagens das placas¹⁶⁻¹⁹: pretende-se utilizar na análise ultrassonográfica toda a informação da imagem da placa de ateroma e não apenas um corte representativo como na análise bidimensional (2D).
- Criação de novo software apropriado para análise automática e semi-automática dos parâmetros relevantes no Índice de Actividade.
- Introdução de novos classificadores e novos instrumentos de processamento de imagem²⁰ que

possam mostrar maior rigor diagnóstico na identificação das lesões activas (incrementar a especificidade e sobretudo a sensibilidade do Índice de Actividade).

CONCLUSÕES

- O modelo carotídeo é adequado ao estudo da aterosclerose.
- A placa aterosclerótica pode associar-se a manifestações clínicas por estenose ou por aterotrombose associada a rotura da respectiva superfície.
- A identificação das lesões carotídeas “activas” permanece um tópico de investigação com relevância clínica.
- A ultrassonografia de alta definição com análise computadorizada das imagens das lesões permite uma avaliação objectiva da ecoestrutura das placas carotídeas.
- O Índice de Actividade constitui um instrumento útil na determinação da “actividade” das lesões.
- A caracterização das placas parece contribuir para a melhoria da selecção dos doentes para tratamento e também para escolha da melhor modalidade terapêutica em cada caso.

REFERÊNCIAS

1. Schneider PA, Naylor AR. Asymptomatic carotid artery stenosis--medical therapy alone versus medical therapy plus carotid endarterectomy or stenting. *J Vasc Surg* 2010; 52(2):499-507.
2. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Gallimberti S, Mingazzini P, Nicolaidis AN, Griffin M, Raithel D, Reid DB, Valsecchi MG. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 2004; 110(6):756-762.
3. Lammie GA, Path MR, Sandercock PA, Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke* 1999; 30:1319-1325.
4. Torvik A, Svindland A, Lindboe CF. Pathogenesis of carotid thrombosis. *Stroke* 1989; 20:1477-1483.
5. Javier Sanz, Pedro R. Moreno and Valentin Fuster. The Year in Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1487-1498.
6. L. Hermusa, G.M. van Damb, C.J. Zeebregtsa. Advanced Carotid Plaque Imaging. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39:125-133.
7. L. M. Pedro, M. M. Pedro, I. Gonçalves, T. F. Carneiro, C. Balsinha, R. Fernandes e Fernandes and J. Fernandes e Fernandes. Placa de ateroma da bifurcação carotídea: como identificar a lesão "activa"? *Rev Port Cardiol* 1999; 18:699-708.
8. L. M. Pedro, M. M. Pedro, I. Gonçalves, T. F. Carneiro, C. Balsinha, R. Fernandes e Fernandes and J. Fernandes e Fernandes. Computer-assisted carotid plaque analysis: Characteristics of plaques associated with cerebrovascular symptoms and cerebral infarction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19:118-123.
9. Isabel Gonçalves, J. Moses, L.Mendes Pedro, N. Dias, J. Fernandes e Fernandes, J. Nilsson, M. Ares. Echolucency of carotid plaques correlates with plaque cellularity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 26:32-38.
10. Isabel Gonçalves I, M.W. Lindholm, L. M. Pedro, N.V. Dias, J. Fernandes e Fernandes, G.N. Fredrikson, J. Nilsson, J. Moses, M. P. Ares. Elastin and calcium rather than collagen or lipid content are associated with the echogenicity of human carotid plaques. *Stroke* 2004; 35:2795-2800.
11. Isabel Gonçalves, J. Moses, N. Dias, L. M. Pedro, J. Fernandes e Fernandes, J. Nilsson, M. Ares. Changes related to age and cerebrovascular symptoms in the extracellular matrix of human carotid plaques. *Stroke* 2003; 34:616-622.
12. Isabel Gonçalves, Mikko P. S. Ares, Anna Moberg. Jonatan Moses, Fong To, Luís M. Pedro, Nuno Dias, José Fernandes e Fernandes, Gunilla Nordin Fredrikson, Jan Nilsson, Stefan Jovinge, Eva Bengtsson. Elastin- and collagen-rich human carotid plaques have increased levels of the cysteine protease inhibitor cystatin C. *J Vasc Res* 2008; 45:395-401.
13. Isabel Gonçalves, Luís M. Pedro, Nuno Dias, Marie W. Lindholm, Gunilla Nordin Fredrikson, Jonatan Moses, Jan Nilsson, Mikko P. S. Ares e José Fernandes e Fernandes. Pode a ultrasonografia carotídea reflectir a composição da placa aterosclerótica vulnerável? *Angiologia e Cirurgia Vascul* 2007; 3(2):93-96.
14. L. M. Pedro, J. Fernandes e Fernandes, M. M. Pedro, I. Gonçalves, N. V. Dias, R. Fernandes e Fernandes, T. F. Carneiro, C. Balsinha. Ultrasonographic risk score of carotid plaques. *Eur Journal Vasc Endovasc Surg* 2002; 24:492-498
15. Luís M. Pedro, J. Fernandes e Fernandes, Rita Lopes, A.N. Nicolaidis, I. Gonçalves, Mónica M. Pedro, R. Fernandes e Fernandes. O Índice de Actividade como instrumento para a identificação de placas carotídeas activas: estudo prospectivo duplamente cego. *Angiologia e Cirurgia Vascul* 2007; 3:186.
16. José C. Seabra, Luís M. Pedro, J. Fernandes e Fernandes, João M. Sanches. A 3-D ultrasound-based framework to characterize the echo morphology of carotid plaques. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2009; 56:1442-1453.
17. José Seabra, João Sanches, Luís M. Pedro. Joint 3D Reconstruction and Segmentation of Carotid Arteries and plaques from US Image Sequences. In *Proceedings of RecPad 2007- 13ª Conferência Portuguesa de Reconhecimento de Padrões*, Lisbon, Portugal, 2007.
18. José Seabra, João Sanches, L. M. Pedro. Carotid Plaque 3D Compound Imaging and Echo-Morphology Analysis: a Bayesian Approach. In *Proceedings of EMBS 2007- 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Lyon, France, 2007.
19. José Seabra, João Sanches, Luís M. Pedro, J. Fernandes e Fernandes. Three-Dimensional Ultrasonic Assessment of Atherosclerotic Plaques. In *Proceedings of IbPRIA 2007*; (2):523-531.
20. José C. Seabra, Luís M. Pedro, J. Fernandes e Fernandes, João M. Sanches. Ultrasonographic characterization and identification of symptomatic carotid plaques. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2009; 56:1442-1453.