

Vulnerabilidade da doença aterosclerótica de carótidas: mudança de paradigmas?

Vulnerability of atherosclerotic carotid disease: changing paradigms?

LUCIANO C. ALBUQUERQUE*
RUBIÃO HOEFEL FILHO**
MAURÍCIO B. MARQUES***
LUIS E. ROHDE****

RESUMO

Objetivo: Esta revisão enfoca os aspectos clínicos da doença obstrutiva de carótidas, as indicações atuais de intervenção cirúrgica, e os conceitos emergentes de vulnerabilidade e caracterização morfológica da placa.

Fonte de dados: Foram acessadas publicações contidas nas bases de dados do Medline entre 1986 e 2006. Foram selecionados artigos originais e revisões sistemáticas relevantes sobre o tema, priorizados a partir do preconizado pela Medicina Baseada em Evidências, excluindo-se relatos ou séries de casos.

Síntese dos dados: Diversas são as evidências de que marcadores inflamatórios sorológicos, e determinadas características morfológicas da placa de carótida, expressas em métodos de imagem, podem associar-se aos eventos isquêmicos cerebrais.

Conclusão: A identificação das placas vulneráveis de carótida poderá modificar as indicações vigentes de intervenção, atualmente baseadas apenas no percentual angiográfico de estenose.

UNITERMOS: DOENÇA DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS; TRANSTORNOS CEREBROVASCULARES; ENDARTERECTOMIA DAS CARÓTIDAS; MARCADORES BIOLÓGICOS; SEPSIS SYNDROME; ATHEROSCLEROSE.

ABSTRACT

Objective: This review approaches clinical aspects of carotid disease, the current indications of surgical intervention, and the concepts about vulnerable lesion, and morphologic characterization of the plaque.

Data base: Papers from Medline database between 1986 and 2006 were consult. Original contributions and systematic reviews were selected with Evidence Based Medicine criteria, excluding case report or brief communications.

Findings: There are several evidences that sorological markers and same morphological characteristics of atheroma, showed at imaging, can be correlated with ischemic cerebral events.

Conclusion: The vulnerable carotid plaque identification could change current indication of intervention, still based on angiographic grade of stenosis.

KEY WORDS: CAROTID ARTERY DISEASES; CEREBROVASCULAR DISORDERS; ENDARTERECTOMY, CAROTID; BIOLOGICAL MARKERS; SEPSIS SYNDROME; ATHEROSCLEROSIS.

* Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. Mestre em Cardiologia pela UFRGS. Cirurgião Cardiovascular do Hospital São Lucas da PUCRS.

** Chefe do Centro de Diagnóstico por Imagem do Hospital São Lucas da PUCRS. Professor Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da PUCRS.

*** Mestrando do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da PUCRS. Radiologista do Laboratório de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada do Hospital São Lucas da PUCRS.

**** Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do RS. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS. Professor do Curso de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS. Cardiologista e Ecocardiografista do Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

INTRODUÇÃO

A doença obstrutiva cerebrovascular (DOC) representa atualmente uma prioridade em saúde pública nos países desenvolvidos, devido à expressiva prevalência na população adulta, à gravidade dos eventos isquêmicos e ao alto potencial de incapacitação da vida produtiva⁽¹⁾. Cerca de 30% de todos os casos de acidente vascular encefálico (AVE) podem ser atribuídos à doença aterosclerótica da bifurcação carotídea, pelos mecanismos de trombose aguda, ou mais comumente de embolização distal⁽²⁾.

A despeito dos significativos avanços ocorridos na terapia medicamentosa da DOC, a endarterectomia de carótida (EC) permanece como importante medida de profilaxia do AVE, e tratamento de eleição nas lesões obstrutivas graves, mesmo na ausência de sintomas hemisféricos ipsilaterais. Enquanto nos anos 70 a EC popularizou-se enormemente como método preferencial de tratamento da isquemia cerebral, somente nos anos 80 e 90, a partir dos resultados de vários ensaios clínicos, foi possível a determinação precisa dos subgrupos de pacientes que realmente se beneficiavam da estratégia cirúrgica. Estes achados resultaram no estabelecimento das indicações consensuais vigentes de EC, baseadas exclusivamente no percentual de estenose.

Entretanto, o aprimoramento dos métodos de imagem não invasivos, como a ultrassonografia e a angiografia por ressonância nuclear magnética, tem proporcionado maior conhecimento da estrutura morfológica da placa de carótida, e sua possível associação com desfechos clínicos. A capacidade destes métodos em identificar sinais de instabilidade, a partir da análise do conteúdo e da superfície da placa, tem sido recentemente testada em diversos estudos de correspondência histológica.

De fato, o conceito de vulnerabilidade da placa aterosclerótica, inicialmente introduzido na doença obstrutiva coronária, revela que lesões vulneráveis são caracterizadas pela presença de necrose no núcleo da placa, de sítios com grande conteúdo lipídico e pouco celularizados, de áreas de hemorragia intraplaca, de afilamento da capa fibrosa, e de crescimento excêntrico, um fenômeno denominado remodelamento positivo. Os eventos isquêmicos são determinados pela ruptura da capa fibrosa, que expõe o conteúdo trombogênico da placa ao contato com o sangue, e independem do grau de estenose ou da significância hemodinâmica das lesões⁽³⁾.

Além disso, a evidência do envolvimento de mecanismos inflamatórios na aterosclerose, tem contribuído para a modificação de paradigmas etiopatogênicos, substituindo-se o modelo tradicional do acúmulo progressivo e concêntrico de lipídeos na parede arterial, pelo conceito de que a inflamação desempenha um papel central na formação e progressão do ateroma. Atualmente, sabe-se que uma agressão sistemática promove respostas compensatórias que alteram a homeostase do endotélio, sobretudo através da ativação de leucócitos e plaquetas, e da alteração de permeabilidade. As células endoteliais secretam moléculas vasoativas de adesão, citocinas e fatores de crescimento, entre outras substâncias, as quais, se o processo de agressão não é bloqueado, continuam a serem produzidas indefinidamente. Igualmente, a resposta inflamatória induz à migração e à proliferação de células musculares lisas para a porção subintimal, através de mediadores químicos liberados por macrófagos modificados pela captação de lipídeos (células espumosas), e por subtipos específicos de linfócitos T. Nesta fase, o crescimento intraparietal da área de inflamação ocorre no sentido oposto à luz da artéria, em direção à adventícia, sempre estimulando a liberação de enzimas proteolíticas da matriz intersticial, de citocinas, e de fator de crescimento tumoral, o que eventualmente pode induzir necrose focal. Além disso, o processo de acúmulo dos macrófagos está relacionado ao aumento da concentração plasmática de interleucinas, proteína C reativa, e de outros marcadores inflamatórios, propostos atualmente como sinalizadores da presença ou da instabilidade clínica na aterosclerose, tanto em nível local quanto sistêmico.

Esta revisão tem o propósito de analisar os estudos recentes e de relevância, relacionados à vulnerabilidade na doença aterosclerótica de artérias carótidas, expressa em seus aspectos epidemiológicos, clínicos, imuno-inflamatórios, histológicos, e de métodos de imagem, discutindo as possíveis implicações terapêuticas, ou eventuais modificações de paradigmas relacionados às indicações atuais de intervenção.

ASPECTOS CLÍNICOS E INDICAÇÕES DE INTERVENÇÃO

A ateromatose da bifurcação carotídea é a causa de 1/3 dos casos de infarto cerebral, e importante fator de prevenção primária e secundária do AVE. Além disso, a prevalência documen-

tada de estenose assintomática igual ou superior a 50%, nos adultos após 65 anos, tem oscilado entre 7 a 10% nos homens e entre 5 a 7% nas mulheres, embora a ocorrência de estenose inferior a 49% seja 10 vezes mais freqüente⁽⁴⁾.

Na doença obstrutiva de carótida, os sintomas geralmente estão relacionados à ocorrência de macro ou microembolizações, que determinam isquemia territorial resultante. A magnitude dos quadros isquêmicos dependerá de mecanismos compensatórios, relacionados ao estado hemodinâmico geral do paciente e dos ramos colaterais a partir do polígono de *Willis*. Caracteristicamente, os fenômenos tromboembólicos provenientes da bifurcação carotídea causam déficit hemisférico focal, manifestando-se por amaurose ipsilateral, hemiparesia ou hemiplegia contralateral, de predomínio braquial, ou por dificuldades de expressão, como afasia, disfasia, ou disartria, quando é acometido o hemisfério cerebral dominante. Embora raros, sintomas como tontura, vertigem, alterações posturais ou síncope podem ocorrer, e geralmente sugerem comprometimento concomitante do território vértebro-basilar. Nos extremos do amplo espectro clínico da doença cerebrovascular, podemos ter desde queixas como formigamento leve e recidivante da mão, até um quadro de hemiplegia súbita e irreversível.

A nomenclatura das síndromes isquêmicas cerebrais leva em consideração a reversibilidade e o tempo de evolução do déficit neurológico. Quando a síndrome clínica apresenta reversão completa em até 24 horas, sem deixar seqüelas, denomina-se ataque isquêmico transitório (AIT), o qual apresenta um risco de 30% de recorrência, ou de evolução para AVE. Se não existe reversão neste período, pode-se caracterizar o infarto cerebral, independentemente da recuperação futura, ou do grau de seqüela neurológica. Entretanto, atualmente, esta divisão tem sido flexibilizada, pela possibilidade de documentação de mínimas áreas de lesão tecidual. Nos EUA, estima-se que a inclusão da ressonância nuclear magnética de difusão cerebral na abordagem inicial dos eventos cerebrovasculares, deverá resultar em redução da taxa anual de AITs na ordem de 33%, e aumento de 7% na incidência de infarto cerebral⁽⁵⁾. Enquanto nos casos de AIT, a endarterectomia possa ser realizada em qualquer momento a partir do diagnóstico, em casos de AVE há necessidade de pelo menos 2 a 3 semanas até a intervenção, pelos risco de hemorragia

intracerebral grave, motivo pelo qual a cirurgia no AVE agudo é habitualmente contra-indicada.

A. Pacientes sintomáticos

Em pacientes sintomáticos, a EC pode ser realizada com o objetivo de impedir o AVE quando a expressão clínica é o ataque isquêmico transitório (AIT), ou com o objetivo de salvar parênquima cerebral sob risco de novo infarto, e restaurar a qualidade de vida, nos casos de AVE já estabelecido. Dos diversos ensaios clínicos que têm procurado comparar os resultados da intervenção cirúrgica com o tratamento farmacológico, dois atualmente consubstanciam o consenso internacional, o *North American Syntomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)* e o *European Carotid Surgery Trial (ECST)*.

No estudo *NASCET*, publicado em 1991, pacientes com estenose de carótida = a 70% à angiografia, que tinham sofrido isquemia transitória ou AVE não incapacitante nos últimos 120 dias, foram randomizados para receberem terapia antiagregante plaquetária associada ou não à endarterectomia carotídea. Em 659 casos analisados, a incidência em 2 anos de AVE ipsilateral incapacitante foi significativamente maior no grupo clínico (26%) do que no grupo cirúrgico (9%), com uma redução do risco relativo. Recentemente, os pesquisadores do *NASCET* publicaram os resultados da EC em pacientes com estenose carotídea considerada moderada, entre 30 e 69%. Nos casos de obstruções entre 30 e 49% nenhum benefício foi acrescentado com a intervenção cirúrgica, em relação à terapia medicamentosa, mas em pacientes com estenose entre 50 e 69%, houve um benefício estatisticamente significativo no grupo da EC, embora de menor magnitude do que o observado nos indivíduos com estenose grave. A redução do risco absoluto de AVE ipsilateral com a EC foi de 4,4% em 90 dias ($p = 0,045$), mantendo-se este benefício em 8 anos de seguimento, o que justifica o procedimento, desde que a taxa acumulada de AVE e óbito intra-hospitalar não exceda aos 3% descritos⁽⁶⁾.

No estudo *ECST*, que incluiu pacientes sintomáticos com estenose também = 70%, 1811 casos alocados para estratégia cirúrgica, apresentaram redução relativa de risco de 84% para os desfechos AVE maior, comparados aos 1213 pacientes tratados clinicamente ($p < 0,001$), com maior benefício em estenoses superiores a 80%, e nos homens em relação às mulheres. Entretanto, o

método de medição do percentual de estenose foi diferente do utilizado no ensaio *NASCET*, superestimando a gravidade das lesões. Obstruções de 80% pelos critérios *ECST* equivaleriam a aproximadamente 60% de acordo com o *NASCET*⁽⁷⁾. Em adição, a análise final do estudo *ECST* também demonstrou o benefício da EC no grupo de pacientes com estenose estimada entre 50% e 69% à angiografia, e resultados na verdade piores do que a terapia antiplaquetária nas lesões menores que 30%, devendo nestes casos ser contraindicada⁽⁸⁾.

De interesse, o resultado dos ensaios *NASCET* e *ESCT* corroborou os achados do *Veterans Affairs Cooperative Study*, que, estudando 189 casos sintomáticos, com estenose igual ou superior a 50%, observou uma redução absoluta de risco na ordem de 11% nos pacientes submetidos à EC. Este benefício elevou-se para 17%, quando analisado somente o subgrupo com estenose = que 70% ($p = 0.004$)⁽⁹⁾.

B. Pacientes assintomáticos

Nos casos de doença obstrutiva assintomática de carótidas, é difícil determinar com precisão o número de AVEs que podem ser evitados pela EC na população geral. É estimado que aproximadamente 4% da população americana com idade entre 50 e 75 anos apresentem estenose carotídea entre 60 e 99%, sem manifestações de isquemia. Supondo-se que estas pessoas pudessem ser identificadas e submetidas à EC, a taxa de AVE poderia ser potencialmente reduzida de 11% para 5%, em 5 anos, evitando-se em torno de 120 casos de AVE, para cada 10.000 pacientes, a cada ano, o que seria uma medida benéfica de prevenção, ainda que elevado contingente de pacientes tivesse de ser operado para impedir um AVE⁽²⁾.

Os mais importantes ensaios clínicos testando os resultados da EC em pacientes assintomáticos são o *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) e o *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST).

No estudo ACAS, 1662 pacientes com estenose de no mínimo 60%, demonstrada por ultrassonografia ou arteriografia (com critério de medição do grau de estenose semelhante ao *NASCET*), foram randomizados a receberem terapia antitrombótica com ou sem EC, sendo acompanhados por 5 anos. No grupo clínico, a taxa de AVE ipsilateral foi de 11%, pouco mais do que o dobro da observada nos pacientes

operados (5%), o que aponta uma incidência anual de 2,2% de AVE. A redução de risco absoluto foi de 5,9%, e de risco relativo de 55% ($p < 0,004$), sendo este benefício mais significativo nos homens, pela elevada taxa de complicações observadas no sexo feminino (3,6% vs 1,2%). Possivelmente, a magnitude da diferença entre os grupos no estudo ACAS, tenha sido prejudicada em função da alta taxa de complicações maiores (2,3%), a maior parte das quais relativas à arteriografia (1,2%), e mais incidentes nas mulheres⁽¹⁰⁾. Atualmente, o estudo ACAS sustenta a recomendação da *American Heart Association* em indicar EC para pacientes com estenose superior a 60%, desde que a morbidade e a mortalidade não ultrapassem a 3%.

Recentemente concluído, o ensaio europeu ACST arrolou mais de 3000 casos assintomáticos, com estenose carotídea = a 70%, por US ou angiografia por ressonância nuclear magnética. Com critérios de elegibilidade mais liberais do que os utilizados no ACAS, de forma a aumentar a aplicabilidade de suas conclusões, os autores observaram que houve redução de 50% no risco relativo de AVE ipsilateral ou morte no grupo alocado para tratamento cirúrgico após o seguimento de 5 anos ($p < 0,001$). Estes resultados já incorporam a morbimortalidade hospitalar⁽¹¹⁾.

Preliminarmente aos estudos ACAS e ACST, outros ensaios haviam demonstrado resultados conflitantes. O *Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study*, que randomizou 158 pacientes a terapia com AAS ou a EC, teve de ser interrompido pela elevada ocorrência de infarto agudo do miocárdio no grupo cirúrgico⁽¹²⁾. O *Veterans Affairs Cooperative Study* incluiu 444 pacientes com estenose = 50%, e não demonstrou diferenças nos desfechos AVE maior e óbito em 30 dias, entre os grupos clínico e cirúrgico⁽¹³⁾. No ensaio *CASANOVA*, em 410 casos analisados, a EC também não se mostrou benéfica em comparação ao tratamento antitrombótico, embora a exclusão de pacientes com lesões = 90% tenha limitado de forma importante a validade do estudo⁽¹⁴⁾.

Recentemente, o estudo *Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Ipsilateral Hemispheric Ischaemic Events* (ACSRS), acompanhou por 5 anos a evolução de 1115 pacientes assintomáticos, com estenose = 50% pelos critérios do *ECST*, quanto a ocorrência de fenômenos isquêmicos. Elevação da creatinina sérica, história de AITs em hemisfério contralateral, e maior percentual de

estenose (=70%), foram preditores independentes de risco, e triplicaram a taxa de eventos (7.3% vs 2.3%), achados que sugerem o possível envolvimento de outras variáveis, além do percentual da estenose, na gênese dos eventos isquêmicos, em placas já existentes⁽¹⁵⁾.

A Tabela 1 sumariza as indicações atualmente aceitas para EC, de acordo com o percentual de estenose, e o ensaio clínico correspondente.

TABELA 1 – Indicações atuais de endarterectomia carotídea.

Classe clínica	Indicação ^(*)	Ensaio
Sintomáticos	Lesão ≥ 70%	NASCET6, ECST7
	Lesão ≥ 50 e < 70%	NASCET6, ECST8, VACS9
Assintomáticos	Lesão ≥ 60%	ACAS10
	Lesão ≥ 70%	ACST11

(*) Considerando-se risco de óbito e/ou AVE perioperatório = 3%.
NASCET: North American Symptomatic Carotid Trial; ECST: European Carotid Surgery Trial; VACS: Veterans Affairs Cooperative Study; ACAS: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study; ACST: Asymptomatic Carotid Surgery Trial.

A VULNERABILIDADE NA DOENÇA DE CARÓTIDAS

A. Aterosclerose e inflamação

Historicamente concebida como uma condição decorrente do acúmulo progressivo de lipoproteínas do colesterol, atualmente sabe-se que a aterosclerose é uma doença inflamatória crônica do sistema arterial.

No modelo atual de aterogênese, a alteração da homeostase do endotélio, a partir de agressores de ação local ou sistêmica, como acúmulo de lipoproteínas, estresse mecânico (hipertensão arterial, intervenções percutâneas), toxinas do fumo ou substâncias oxidantes, agentes infecciosos, doenças autoimunes, homocisteinemia, entre outros, constitui o evento inicial da formação e da progressão da placa⁽¹⁶⁾. Primeiramente ocorre perda do caráter antiagregante às células circulantes, a partir da produção de moléculas de adesão, integrinas e selectinas, pelas células endoteliais. Estas substâncias modulam o recrutamento e a agregação de monócitos, macrófagos, linfócitos e plaquetas, que produzem alteração da permeabilidade do endotélio. A migração das células brancas para dentro da parede arterial se acompanha da liberação de agentes pró-inflamatórios, sobretudo de interleucinas, fator de

necrose tumoral, CD40 ligante, ciclooxigenase-2 e metaloproteinasas. O estado de inflamação se retroalimenta positivamente, adquirindo alcance sistêmico, com liberação adicional de citocinas pelos leucócitos, maior agregação de partículas de LDL oxidado na superfície endotelial, produção e liberação hepática de substâncias inflamatórias, como a proteína C reativa (PCR), ativação da cascata inflamatória sistêmica e do sistema do complemento. A presença de macrófagos modificados pela fagocitose de partículas lipídicas antigênicas, denominados células espumosas (*foam cells*), no espaço subendotelial, e sua coalescência na matriz intersticial, tipificam histologicamente a placa nesta fase, possivelmente guardando relação direta com o grau de desestabilização da doença⁽¹⁷⁾.

Com a manutenção do estímulo pró-inflamatório, dá-se início à fase proliferativa, em um primeiro momento com marcada síntese de colágeno, a partir da ativação de fibroblastos, de modo a formar a capa fibrosa. Esta fase é marcada pela produção intensa de interleucinas, fator de necrose tumoral alfa e beta, fator de crescimento plaquetário, fator de crescimento fibroblástico, e pela formação da placa madura, a qual geralmente tem crescimento excêntrico e sofre um processo dinâmico de remodelamento positivo⁽¹⁸⁾. Alterações da composição da matriz extracelular, principalmente pela ação das enzimas proteolíticas metaloproteinasas de matriz extracelular, determinam degradação do colágeno, aumento da síntese de elastina, e menores níveis de hidroxiapatita, e têm sido relacionadas a lesões vulneráveis⁽¹⁹⁾. Podem ocorrer graus variáveis de calcificação, a qual sugere-se conceder estabilidade à placa, formação de lagos lipídicos ou necróticos pouco celularizados, que, ao contrário, parecem predispor a eventos, principalmente quando associados ao adelgaçamento da capa fibrosa⁽²⁰⁾. Por outro lado, pesquisadores como Trostorf e cols. têm demonstrado que o afinamento da capa fibrosa, embora não seja um pré-requisito essencial para a ruptura da placa, está relacionado ao grau de apoptose das células musculares lisas, e associado à presença de sintomas (Figura 1)⁽²¹⁾.

O desenvolvimento da placa de ateroma também compromete progressivamente a propriedade anticoagulante da superfície endotelial. Atividade inflamatória local estimulando agregação plaquetária, aumento da fosfolipase A2, vasoconstricção mediada por angiotensina II, endotelinas, e serotonina, ação trombogênica de

tromboxane e leucotrienos, além de toxinas do tabaco, e a ação das metaloproteínases de matriz extracelular, são os principais fatores promotores de um estado pró-trombótico, que, nas lesões avançadas e/ou vulneráveis, está associado à hemorragia intraplaca, ruptura da capa fibrosa, trombose e embolização⁽¹⁸⁾.

Figura 1 - Patogênese da placa aterosclerótica: A) lesão inicial; B) remodelamento positivo e afinamento da capa fibrosa; C) Ruptura da capa fibrosa sem hemorragia intraplaca; D) Hemorragia intraplaca determinando ruptura da capa fibrosa. Adaptado de Rohde LE e Lee RT⁽¹⁸⁾.

A Tabela 2 apresenta sucintamente os processos inflamatórios envolvidos na disfunção endotelial, e seus efeitos biológicos.

B. Marcadores inflamatórios

Na doença obstrutiva de carótida, trabalhos recentes têm procurado esclarecer o papel das várias substâncias envolvidas na formação, no crescimento e possivelmente na instabilização da placa. Embora Waddington e cols., estudando a oxidação de ácidos graxos na doença carotídea, não tenham conseguido demonstrar sua correlação direta com a instabilidade clínica⁽²²⁾, Nishi e cols observaram que níveis elevados de anticorpos antiLDL oxidado tiveram correspondência com maior infiltração de macrófagos na análise histológica de 44 espécimes de EC, sugerindo que este marcador possa conferir vulnerabilidade à placa⁽²³⁾. Incontroverso, entretanto, parece ser o papel protetor do HDL-colesterol na progressão da doença carotídea. Johnsen e cols., acompanhando por até 7 anos 1952 pacientes com doença carotídea diagnosticada por ultrassonografia, evidenciaram taxa menor de crescimento das lesões no grupo no quartil superior dos níveis de HDL⁽²⁴⁾.

TABELA 2 - Processos inflamatórios da disfunção endotelial, formação da placa aterosclerótica e principais efeitos biológicos.

Alteração da função	Principais mediadores diretos	Elementos celulares	Resposta inflamatória	Efeito biológico
Adesividade permeabilidade	Moléculas adesão Integrinas Selectinas LDL-OX MCP-1	Células endoteliais Monócitos Macrófagos Linfócitos T Plaquetas	Citoquinas IL 1,2,6,7,8,18 Interferon CD40L MMP COX2	- Recrutamento adicional de elementos celulares - Agregação LDL-OX - Ativação da cascata inflamatória - Ativação complemento - Seqüestro macrófagos (células espumosas) - Proliferação de CML
Proliferação celular	TNF-alfa IL-1 PDGF FGF MMP	Células musculares lisas	- Proliferação CML - Síntese colágeno (capa fibrosa) - Degradação matriz extracelular	- Formação placa madura - Remodelamento positivo
Trombogênese	Fosfolipase A2 Angiotensina II Endotelinas Serotonina Tromboxane Leucotrienos Toxinas do cigarro Oxidantes	Plaquetas Células endoteliais	- Perda das propriedades anticoagulantes - Estado trombogênico	- Hemorragia intraplaca - Ruptura da capa fibrosa - Trombose - Embolização

LDL-ox: LDL oxidado; MCP-1: fator quimiotático de monócitos; IL: interleucina; CD40L: CD40 ligante; MMP: metaloproteínases; COX: ciclooxigenase; TNF: fator de necrose tumoral; PDGF: fator de crescimento plaquetário; FGF: fator de crescimento fibroblástico; CML: células musculares lisas.

Outro sinalizador de interesse na resposta imunológica que acompanha o processo aterosclerótico é o complexo CD40 e CD40 ligante. Inicialmente relacionados à atividade exclusivamente linfocitária, estes marcadores já têm sua expressão documentada em outras células presentes na formação da placa de ateroma. Há evidências de que a interação CD40 e CD40L contribui para instabilização da placa, através da interação com células endoteliais, células musculares lisas, macrófagos e plaquetas, promovendo a liberação de citocinas, fator de necrose tumoral alfa, metaloproteinases de matriz extracelular e substâncias pró-coagulantes⁽²⁵⁾.

Estudos de correspondência histológica também têm se proposto ao estudo da eventual ação das metaloproteinases de matriz extracelular na aterosclerose de carótida. Sapienza e cols, analisando 53 casos consecutivos de EC, demonstraram que nos pacientes com lesões classificadas microscopicamente como instáveis, os níveis séricos de diversas metaloproteinases foram significativamente maiores do que nas lesões estáveis⁽²⁶⁾. A correlação entre os elementos celulares, sintomas e níveis de metaloproteinase de matriz tipo 8 e 9 também foi testada por Verhoeven e cols. em 404 pacientes submetidos à cirurgia de carótida. Nos casos com AIT ou AVE recentes, os níveis de metaloproteinases foram significativamente maiores do que os observados nos pacientes assintomáticos ($p < 0,001$)⁽²⁷⁾.

Outro grupo de substâncias com atividade comprovada na doença ateromatosa, tanto em nível tecidual quanto plasmático, são as interleucinas⁽²⁸⁾. Embora a maioria das interleucinas tenha papel pró-inflamatório, sendo as mais estudadas as interleucinas-1,-2,-6,-7,-8 e -18, alguns subgrupos parecem ter qualidades antiinflamatórias, o que determina uma modulação do efeito resultante e produz oscilações durante o curso da doença. Atividade marcadamente mais elevada da interleucina-18 foi observada por Mallat e cols. em placas de carótida sintomáticas ou ulceradas, em comparação a casos considerados estáveis⁽²⁹⁾. Recentemente, a relação entre elevados níveis de interleucina-18 circulante e adelgaçamento da capa fibrosa em placas de carótida foi demonstrada por Yamagami e cols, em 366 pacientes sem eventos cerebrovasculares prévios⁽³⁰⁾, achados comparáveis aos descritos por Elkind e cols., em relação a interleucina-2⁽³¹⁾.

Entretanto, dentre todas as substâncias inflamatórias associadas à aterogênese, a proteína C reativa (PRC) tem se afirmado como o mais importante biomarcador de eventos cardiovasculares, principalmente após a descoberta da forma de aferição ultrasensível (PCR-us)⁽³²⁾. A PCR é um polipeptídeo secretado pelo fígado principalmente em resposta à elevação dos níveis plasmáticos de interleucina-6, que apresenta ação comprovada na diferenciação dos macrófagos em células espumosas, na produção de moléculas de adesão e selectinas, no recrutamento local de monócitos, na ativação do complemento, na destruição celular mediada por linfócitos T, na potencialização dos efeitos da angiotensina II e na atenuação da produção e da ação do óxido nítrico⁽³³⁾.

A associação entre concentração plasmática de PCR-us, estrutura histológica e imunológica da placa de carótida, e presença de sintomas neurológicos foi criteriosamente investigada por Garcia e cols, em 62 pacientes submetidos a EC⁽³⁴⁾. A média de PCR-us foi significativamente superior nos casos sintomáticos e nos classificados como instáveis à histologia ($p < 0,001$), demonstrando-se também uma correlação positiva com a presença de macrófagos e linfócitos T na placa. Estes resultados corroboram o emprego da PCR-us como marcador de vulnerabilidade da doença carotídea.

Recentemente, a *American Heart Association* publicou revisão sistemática com as recomendações para uso clínico de vários marcadores inflamatórios na aterosclerose. Em relação à PCR-us, há claras evidências sim como adjuvante em pessoas com risco coronariano e cerebrovascular, estimado entre 10 a 20%, em 10 anos, pelo score de *Framingham*⁽³⁵⁾. Entretanto, a extensão deste *Guidelines* correspondente às doenças cerebrovasculares, demonstrou haver evidências insuficientes para o uso sistemático da PCR-us na prevenção primária do AVE. Na prevenção secundária, há reconhecido valor prognóstico quando associada a outros fatores, e seu papel como determinante de decisões terapêuticas ainda não está estabelecido⁽³⁶⁾.

Outra substância proposta como marcador inflamatório na doença cerebrovascular, é o fator quimiotático de monócitos 1, cuja expressão aumentada foi descrita em carótidas ateromatosas de humanos, em comparação às saudáveis, porém sua relação com desfechos agudos ainda não é clara⁽³⁷⁾.

C. Aspectos morfológicos do ateroma de carótida

Embora o percentual de estenose carotídea defina na atualidade as decisões terapêuticas, os eventos cerebrovasculares são determinados por placas vulneráveis, que em parte dependem de características morfológicas distintas. Nesse contexto, vários estudos têm proposto aprimoramentos nas técnicas de imagem, no sentido de identificar as placas de alto risco, a maioria dos quais utilizando a composição histológica como padrão ouro.

Além de possuir papel definido na determinação do grau de estenose e de ser considerada suficiente para a decisão de intervenção, a ultrassonografia tem contribuído substancialmente para a caracterização do conteúdo e da superfície da placa de carótida. Estágios iniciais da aterosclerose podem ser monitorados pela espessura ultrassonográfica da parede arterial, chamada espessamento médio-intimal, que, embora não defina se a infiltração é atribuída à íntima, ou por hipertrofia da média, é reconhecido marcador de evolução de lesões precoces⁽³⁸⁾. Por outro lado, várias evidências indicam que o afinamento da capa fibrosa, a presença de conteúdo "mole", ou de ulceração, conferem instabilidade à placa, e que a proximidade dos "lagos" de necrose do lúmen, principalmente se associado à infiltração de macrófagos, predispõe a eventos clínicos⁽³⁹⁾. Além disso, tanto em modelos utilizando a ultrassonografia de superfície, quanto em estudos mais recentes com reconstrução computadorizada ou ultrassonografia intravascular, as imagens de baixa ecogenicidade têm sido relacionadas ao conteúdo necrótico ou hemorrágico da placa⁽⁴⁰⁾, e o grau de calcificação considerado inversamente proporcional à estabilidade das lesões. É bem conhecido que, para estenoses de qualquer significado hemodinâmico, pacientes com placas menos ecogênicas apresentam maior incidência de infarto cerebral. Entretanto, a alta variabilidade intra e inter-observador, na aquisição convencional de imagens e nos critérios de caracterização morfológica da placa, impôs aperfeiçoamentos técnicos⁽⁴¹⁾. Utilizando a reconstrução computadorizada da imagem, com estratificação em "escala de cinza", Gronholdt e cols. analisaram prospectivamente 146 pacientes com doença de carótida, durante 4 anos, e observaram que a baixa ecogenicidade associou-se a valores mais baixos na escala, e foi preditor independente de AVE, embora apenas

no grupo de pacientes sintomáticos (n = 135)⁽⁴²⁾. Recentemente, Sztajzel e cols. acrescentaram o mapeamento de fluxo colorido, à escala de cinza estratificada, em 28 pacientes submetidos à EC, e obtiveram forte correspondência histológica quanto à determinação de áreas hemorrágicas, lagos de necrose e irregularidade da superfície⁽⁴³⁾.

A ressonância nuclear magnética (RNM) de alta resolução representa outro expressivo avanço na análise morfológica das placas de ateroma, através da evolução de modelos inicialmente *ex vivo*, que se mostraram inefetivos, para estudos de correspondência histológica e clínica *in vivo*. Von Ingersleben e cols compararam a imagem da bifurcação carotídea, obtida com a seqüência ponderada em T1, a cortes histológicos correspondentes, em pacientes submetidos à EC. Mesmo analisando apenas 8 espécimes, já obtiveram significativa correlação positiva na identificação de áreas de hemorragia, depósitos de lipídios, fibrose e calcificação. Posteriormente, o mesmo grupo testou a correspondência histológica das características da capa fibrosa - normal *versus* afilada *versus* rota - em 22 pacientes⁽⁴⁴⁾. Utilizando o mesmo protocolo de RNM, e considerando espessura = 0.25 mm da capa fibrosa como normal, o coeficiente de correlação observado foi de 0,88 (p = 0,01)⁽⁴⁵⁾.

A composição da placa pode ser determinada por RNM utilizando uma combinação de seqüências de pulsos, que variam conforme o tipo de estrutura que se pretende identificar, havendo por isto diferentes classificações propostas. Modelos baseados na quantificação de tecidos têm-se mostrado acurados e reprodutíveis. Saam e cols estudaram com RNM 31 candidatos à EC, utilizando seqüências com ponderações em T1, T2, e *time-of-flight* (TOF). Na quantificação de centros lipídicos ou necróticos, perda de matriz extracelular, calcificação e fibrose, obtiveram correlação histológica entre 73% e 95% dos casos, propondo a inclusão da técnica em na avaliação prospectiva de placas ainda sem indicação de intervenção⁽⁴⁶⁾.

De particular interesse tem sido a detecção pela RNM, de áreas de hemorragia ou de trombos murais, frequentemente associados a placas complexas e eventos clínicos. Moody e cols. observaram que a presença de metahemoglobina produz uma amplificação do sinal na seqüência ponderada em T1, o que confere à área na qual existe hemorragia subaguda ou trombo recente, um as-

pecto de sinal hiperintenso. Dentre 63 placas que apresentaram brilho intenso na RNM, 44 apresentaram pelo menos um dos 4 critérios histológicos de hemorragia, conferindo ao método uma especificidade de 84% e um valor preditivo positivo de 93%, com mínima variabilidade interobservador⁽⁴⁷⁾. Em estudo seguinte, os mesmos autores correlacionaram o sinal hiperintenso na placa, à presença de sintomas ipsilaterais recentes. Dados da RNM de 120 pacientes com AIT ou AVE foram comparados aos de 14 controles normais, e também à carótida contralateral (assintomática) do mesmo paciente. O sinal hiperintenso esteve presente em 60% das carótidas sintomáticas, em 36% das carótidas assintomáticas, e em nenhum dos controles ($p < 0,001$)⁽⁴⁸⁾. A hipótese de que a hemorragia intraplaca estimula a progressão de placas existentes foi testada por Tanaya e cols., em 29 pacientes acompanhados por 18 meses. Neste período, a média de aumento do volume parietal, e do volume dos centros lipídicos, respectivamente, foi de 7% e 28% nos 14 casos com hemorragia intraplaca ao início do estudo, e de 0.15% e 5% nos controles sem hemorragia prévia ($p < 0,01$). Além disso, novas áreas de hemorragia foram observadas em 43% dos casos e em nenhum dos controles ($p = 0,006$)⁽⁴⁹⁾.

Futuramente, técnicas como o imageamento molecular da atividade dos macrófagos, de mensuração da angiogênese, da atividade enzimática intraplaca, da apoptose celular, e de partículas-alvo da atividade inflamatória, deverão incorporar o cenário dos métodos de imagem na aterosclerose⁽⁹⁾.

Na atualidade, os exames de uso corrente, na caracterização da placa de carótida, encontram-se descritos na Tabela 3.

TABELA 3 – Métodos de imagem e vulnerabilidade da doença carotídea.

Método	Característica
Ressonância magnética de alta resolução	Afilamento/ruptura da capa fibrosa
	Centro lipídico/necrótico
	Hemorragia intraplaca
	Trombos justaluminais
	Neovascularização
	Imageamento de macrófagos (?) Atividade enzimática (?)
Ultrassonografia	Afilamento/ruptura capa fibrosa
	Ulceração/erosão
	Ecoluscência do conteúdo da placa (hemorragia ou centro lipídico)

CONCLUSÃO

A aterosclerose de artérias carótidas tem adquirido grande relevância epidemiológica, pela alta prevalência na população idosa, e por ser causa freqüente de AVE. A endarterectomia cirúrgica se constitui o tratamento de escolha nas lesões graves, tendo sua indicação referendada hoje apenas pelo percentual de estenose.

Entretanto, o emergente conceito de vulnerabilidade da placa, incorporado a partir do conhecimento de vários mecanismos bioquímicos, metabólicos, inflamatórios, e autoimunes, presentes nas diferentes fases da aterogênese, tem estimulado o estudo de marcadores capazes de identificar as lesões de risco. Dentre os mediadores inflamatórios de expressão sistêmica, a PCR-us tem-se destacado como preditor da presença e da instabilidade de placas de carótida.

No âmbito dos métodos de imagem, a caracterização morfológica da placa tem sido prioritária no aprimoramento tanto da ultrassonografia quanto da RNM. A identificação da hemorragia intraplaca, de áreas hipocelularizadas de conteúdo rico em lipídios, de afilamento e/ou ruptura da capa fibrosa tem sido relacionadas como sinalizadores de risco iminente de eventos, principalmente através da RNM de alta resolução.

Por todos estes fatores, uma nova estratificação de risco aterotrombótico na doença carotídea, deverá envolver no futuro próximo, a combinação de marcadores inflamatórios sistêmicos, de imagem de alta resolução por RNM, de medidas da atividade molecular intraplaca, com o já consagrado percentual angiográfico de estenose, possivelmente redefinindo os critérios atuais de intervenção.

REFERÊNCIAS

1. Wolf PA. Fifty years at Framingham: contributions to stroke epidemiology. *Adv Neurol.* 2003;92:165-72.
2. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke.* 2001;32:280-99.
3. Falk E. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-71.
4. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992; 23:1752-60.
5. Ovbiagele B, Kidwell CS, Saver JL. Epidemiological impact in the United States of a tissue-based definition of transient ischemic attack. *Stroke.* 2003;34:919-24.

6. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M, et al., for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med.* 1998;339:1415-25.
7. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-43.
8. Rotwell PM, Gutnikov AS, Warlow CP, European Carotid Surgery Trialists' Collaboration. Reanalysis of the final results of the European Carotid Surgery Trial. *Stroke.* 2003;34:514-23.
9. Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al., for the Veterans Affairs Cooperative Studies program 309 Trialist Group. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. *JAMA.* 1991;266:3289-94.
10. Howard G, Baker WH, Chambless LE, et al. for Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study Investigators. An approach for the use of Doppler ultrasound as a screening tool for hemodynamically significant stenosis (despite heterogeneity of Doppler performance): a multicenter experience. *Stroke.* 1996;27:1951-7.
11. MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) collaborative group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1491-502.
12. Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group. Results of a randomized controlled trial of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Mayo Clin Proc.* 1992;67:513-8.
13. Hobson RW, Weiss DG, Fields WS, et al. for the Veterans Affairs Cooperative Study Group. Efficacy of carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1993;328:221-7.
14. The CASANOVA Study Group. Carotid surgery versus medical therapy in asymptomatic carotid stenosis. *Stroke.* 1991;22:229-35.
15. Nicolaides AN, Kakkos SK, Griffin M, et al. for the Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of stroke (ACSRS) Study Group. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005;30:275-84.
16. Landmesser U, Horning B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation.* 2004;109:1127-31.
17. Jander S, Sitzer M, Schumann R, et al. Inflammation in high-grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke.* 1998;29:1625-30.
18. Rohde LE, Lee RT. Pathophysiology of atherosclerotic plaque development and rupture: an overview. *Semin Vasc Med.* 2003;3:347-54.
19. Gonçalves I, Moses J, Dias N, et al. Changes related to age and cerebrovascular symptoms in the extracellular matrix of human carotid plaques. *Stroke.* 2003;34:616-22.
20. Adami IM, van der Geest RJ, Wasserman BA, et al. Automatic segmentation and plaque characterization in atherosclerotic carotid artery MR images. *MAGMA* 2004;16:227-34.
21. Trostdorf F, Buchkremer M, Harmjan A, et al. Fibrous cap thickness and smooth muscle cells apoptosis in high-grade carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:528-35.
22. Waddington EI, Croft KD, Sienuarine K, et al. Fatty acid oxidation products in human atherosclerotic plaque: na analysis of clinical and histopatological correlates. *Atherosclerosis.* 2003;167:111-20.
23. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1649-54.
24. Johnsen SH, Mathiesen EB, Fosse E, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol levels are protective against plaque progression. *Circulation.* 2005;112:498-504.
25. Schönbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001;89:1092-1103.
26. Sapienza P, di Marzo L, Borrelli V, et al. Metalloproteinases and their inhibitors are markers of plaque instability. *Surgery.* 2005;137:355-63.
27. Verhoeven B, Hellings WE, Moll F, et al. Carotid atherosclerotic plaque in patients with transient ischemic attacks and strokes have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients. *J Vasc Surg.* 2005;42:1077-81.
28. Von der Thüsen JH, Kuiper J, Van Berkel T, et al. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev.* 2003;55:133-66.
29. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of Interleukin-18 in human atherosclerotic plaque and relation to plaque instability. *Circulation.* 2001;104:1598-603.
30. Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, et al. Association of serum IL-18 levels with carotid intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Bol.* 2005;25:1458-62.
31. Elkind MS, Rundek T, Sciacca RR, et al. Interleukin-2 levels are associated with carotid artery intima-media thickness. *Atherosclerosis.* 2005;180:181-7.
32. Jialal I, Devaraj S, Vonugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherosclerosis? *Hypertension.* 2004;4:6-11.
33. Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Pathol.* 2001;116 Suppl: S108-15.
34. Garcia BA, Ruiz C, Chacon P, Sabin JÁ, Matas M. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis: risk marker for unstable carotid plaque. *J Vasc Surg* 2003;38:1018-24.
35. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson, JL, Cannon RO, Criqui M et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
36. Napoli MD, Schwaning M, Cappelli R, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and progress in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project Members. *Stroke* 2005;36:1316-29.
37. Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1991;88:1121-7.

38. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-406.
39. Golledge J, Greenhalgh RM, Davies AH. The symptomatic carotid plaque. *Stroke*. 2000;31:774-81.
40. Nissen SE, Yock P. Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications. *Circulation*. 2001;103:604-16.
41. Arnold JA, Modaresi KB, Thomas N, et al. Carotid plaque characterization by duplex scanning. Observer error undermine current clinical trials. *Stroke*. 1999;30:61-5.
42. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Schroeder TV, et al. Ultrasonic echolucent carotid plaques predict future strokes. *Circulation*. 2001;104:68-73.
43. Sztajzel R, Momjian S, Momjian-Mayor I, et al. Stratified gray-scale median analysis and color mapping of the carotid plaque: correlation with endarterectomy specimen histology of 28 patients. *Stroke*. 2005;36:741-5.
44. Von Ingersleben G, Schmiedl UP, Hatsukami TS, et al. Characterization of atherosclerotic plaques at the bifurcation: correlation of high-resolution MR imaging with histologic analysis: preliminary study. *Radiographics*. 1997;17:1417-23.
45. Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, et al. Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102:959-64.
46. Saam T, Ferguson MS, Yarnykh V, et al. Quantitative evaluation of carotid plaque composition by *in vivo* MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:234-9.
47. Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, et al. Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation*. 2003;107:3047-52.
48. Murphy RE, Moody AR, Morgan PS, et al. Prevalence of complicated carotid atheroma as detected by magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with suspected carotid artery stenosis and previous acute cerebral ischemia. *Circulation* 2003;107:3053-8.
49. Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*. 2005;111:2768-75.

Endereço para correspondência:
LUCIANO CABRAL ALBUQUERQUE
Centro Clínico do Hospital da PUCRS
Av. Ipiranga, 6690 - conj. 615
CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil
Fone/Fax: (0xx51)3336-8190
E-mail: alb.23@terra.com.br