

FERNANDO BATIGÁLIA

**ESTUDO ESTEREOLÓGICO DOS VASA VASORUM
EM ARTÉRIAS CORONÁRIAS COM DIFERENTES
GRAUS DE ATEROSCLEROSE**

São José do Rio Preto

2003

FERNANDO BATIGÁLIA

**ESTUDO ESTEREOLÓGICO DOS VASA VASORUM
EM ARTÉRIAS CORONÁRIAS COM DIFERENTES
GRAUS DE ATEROSCLEROSE**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Doutor no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

Co-Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Azoubel

São José do Rio Preto

2003

Batigália, Fernando

Estudo estereológico dos vasa vasorum em artérias coronárias com diferentes graus de aterosclerose / Fernando Batigália.
São José do Rio Preto, 2003
437 p.; 29 cm

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP)
Área de Concentração: Medicina e Ciências Correlatas

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy
Co-Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Azoubel

1. Estereologia; 2. Vasa Vasorum; 3. Túnica Externa;
4. Coronária; 5. Aterosclerose

DEDICATÓRIA

À minha esposa Vanessa, contínuo foco de luz e completude e que agora me oferece, materializada, a expressão de nosso amor: Helena.

A meus pais, Douglas e Romélia, fontes perenes de abnegação e amparo, e a meus irmãos, Douglas e Flávio, amigos de sempre.

À minha cunhada que vitoriosamente vem empunhando, resoluto, animoso escudo ante a enfermidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela benção da inteligência em tudo imanente.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy, pelo voto de confiança, pela caminhada aprazível na construção do saber e pelo exemplo contínuo de vida.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Azoubel, pela palavra cândida, pela atitude resoluta e pelo incentivo sempre presentes.

Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile, pela insigne persistência na melhoria educacional e pela vivaz aplicação da máxima de “acreditar e fazer”.

Ao Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga, pela eterna cordialidade, pelo modelo de dedicação e pelo notável empenho no registro fotomicrográfico.

Ao Prof. Dr. Miguel Angel Sala DiMatteo, pelos profícuos diálogos via Internet e pela evidente prontidão em sempre servir, orientar e formar.

À Profa. Dra. Patrícia Maluf Cury, pela constante afabilidade em auxiliar e pela laudável presteza nos diagnósticos histopatológicos.

Ao Prof. Dr. José Antonio Cordeiro, pela recepção sempre calorosa e pelas inolvidáveis semanas de análise estatística.

Ao Prof. Dr. Hécio José Lins Werneck, pelo exemplo de assídua contenda no aperfeiçoamento educacional e pelo consentimento em consultar sua biblioteca particular.

À Profa. Adília Maria Pires Sciarra, pelo exemplo de luta e professorado, pela afeição filial e pela relevância nos apontamentos em língua inglesa.

Ao Prof. José Maria Pereira de Godoy, pelas infindáveis discussões metodológicas e pela amizade fraternal, e ao acadêmico Rudolf Krawczenko Feitoza de Oliveira, pela tradução de textos em língua alemã.

Às Professoras Vânia Del'Arco Paschoal e Glória Elisa Florido Mendes, pela prestativa simpatia e alocações de incentivo.

Ao Conselho de Pós-graduação da FAMERP, na pessoa dos Profs. Drs. Emmanuel de Almeida Burdmann, Waldir Antonio Tognola, Dorotéia Rossi Silva Souza e José Paulo Cipullo, pelo proveitoso convívio e pelas orientações oportunas enquanto Membro do Conselho.

Às Secretarias de Pós-graduação da FAMERP (na pessoa dos Srs. secretários José Antonio Silistino, Fabiana Cristina de Godoy e Rosemeire Cleide Souza Desidério), da Disciplina de Patologia da FAMERP (na pessoa das Sras. Secretárias Ivone Módulo da Costa, Eurenice Aparecida Cardoso Moreira, Eliane de Oliveira e Cecília Mendes Pereira), e da Biblioteca da FAMERP (na pessoa das Sras. Cláudia Araújo Martins, Rosângela Maria M. Kavanami, Sônia Helena Marcelo Simões e Zélia Cristina Regis), pela amabilidade ao auxiliar e prover.

Aos técnicos do Setor de Multimídia da FAMERP, Srs. Luís Henrique Oliveira Ferreira e Edílson Solim, pela presteza e proficiência na aplicação de recursos de Informática a este trabalho.

Aos técnicos do Laboratório de Histotecnologia da FAMERP (na pessoa dos Srs. Domingos Zanchetta Neto, Zanclayr Alves Santana e Alessandro Catelan R. Martins), e do Laboratório de Patologia da FAMERP (na pessoa do Sr. Marcos Roberto Rossignelli de Oliveira) pela cortesia e excelência na confecção das lâminas histológicas.

Ao Prof. Dr. José Victor Maniglia, por acreditar e dispor providentemente meu recente ingresso nesta Instituição mesmo ante contumaz dificuldade.

EPÍGRAFE

“O teu obstáculo é a tua vontade”.

Provérbio Hindu

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
EPÍGRAFE	iv
SUMÁRIO	v
LISTA DE FIGURAS	xvi
LISTA DE QUADROS E TABELAS	xxiv
LISTA DE QUADROS	xxiv
LISTA DE TABELAS	xxxiii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xxxix
RESUMO	xli

ABSTRACT	xliii
1. INTRODUÇÃO	2
1.1 – A Doença Arterial Coronária no Mundo	2
1.2 – Histologia da Parede Vascular	4
1.3 – Vasa Vasorum.....	5
1.3.1 – Definição.....	5
1.3.2 – Diferenças Histológicas entre Artérias e Veias	9
1.3.3 – Tipos de Vasa Vasorum.....	10
1.3.3.1 – Capilares	10
1.3.3.2 – Metarteríolas	12
1.3.3.3 – Arteríolas	13
1.3.3.4 – Vênulas	16
1.4 – Aterosclerose Coronariana.....	18
1.4.1 – Conceito	18
1.4.2 – Etiologia e Patogenia	20
1.4.3 – Funções do Endotélio Vascular	21
1.4.4 – Lesão Inicial Aterosclerótica	22
1.4.5 – Processo Inflamatório Aterosclerótico.....	26
1.4.6 – Formação das “Células Espumosas”	29
1.4.7 – Placa Fibrosa Aterosclerótica	32
1.4.8 – Formação das “Lesões Avançadas”	34
1.4.9 – História Natural e Aspectos Histopatológicos	38
1.4.10 – Classificação Histopatológica.....	42
1.4.11 – Vasa Vasorum Coronários e Aterosclerose	44
1.4.11.1 – Evidências de Associação com Aterosclerose.....	44
1.4.11.2 – Angiogênese dos Vasa Vasorum e Túnica Externa Coronária.....	48

1.4.11.3 – Importância Clínica e Implicações Terapêuticas	52
1.5 – Objetivos	55
1.5.1 – Objetivos Gerais	55
1.5.2 – Objetivos Específicos	55
2. MATERIAL E MÉTODO	58
2.1 – Dados Gerais e Antropométricos das Autópsias	58
2.2 – Técnica de Autópsia	60
2.3 – Técnica de Biópsia Coronária	63
2.4 – Técnicas Histológicas	66
2.4.1 – Plano Geral de Processamento Histológico	66
2.4.2 – Fixação	68
2.4.3 – Inclusão	68
2.4.4 – Microtomia	69
2.4.5 – Desparafinização, Hidratação e Coloração	70
2.4.6 – Montagem	71
2.4.7 – Microscopia de Luz	71
2.4.8 – Técnicas de Mensuração, Identificação e Registro Fotográfico de Estruturas Histológicas	72
2.4.8.1 – Mensuração do Diâmetro do Lúmen Coronário	72
2.4.8.2 – Número e Frequência Relativa de Diâmetros do Lúmen Coronário “Elipsóides” e “Achatados”	77
2.4.8.3 – Mensuração da Espessura da Túnica Média Coronária	77
2.4.8.4 – Mensuração da Espessura da Túnica Externa Coronária	79
2.4.8.5 – Técnica de Identificação dos Tipos de Vasa Vasorum	80
2.4.8.6 – Técnica de Registro Fotomicrográfico	81

2.5 – Técnicas Estereológicas	82
2.5.1 – Grade Estereológica Adotada	82
2.5.2 – Método de Desenho dos Vasa Vasorum na Grade Estereológica.....	83
2.5.3 – Método de Contagem de Pontos dos Desenhos Estereológicos	87
2.5.4 – Cálculo da Calibração da Câmara Clara segundo Magnificação Adotada	88
2.5.5 – Cálculo da Distância entre Pontos Contíguos da Grade Estereológica segundo Magnificação Adotada.....	88
2.5.6 – Compilação dos Valores Numéricos dos Diâmetros dos Lúmens Coronários.....	90
2.5.7 – Compilação dos Valores Numéricos das Espessuras das Túnicas Média e Externa Coronárias	90
2.5.8 – Parâmetros Estereológicos adotados para o Estudo dos Vasa Vasorum.....	91
2.5.8.1 – Densidade de Volume e Densidade do Tecido Conectivo.....	91
2.5.8.2 – Densidade de Superfície	92
2.5.8.3 – Diâmetro Médio do Lúmen.....	92
2.5.8.4 – Espessura da Parede.....	93
2.5.9 – Programa Estereológico Adotado e Compilação de Dados Estereológicos.....	93
2.6 – Técnica de Diagnóstico Histopatológico Coronariano	94
2.6.1 - Classificação Histopatológica Adotada.....	95
2.6.2 – Dados Referentes à Análise Quantitativa das Biópsias das Artérias Coronárias.....	95
2.6.2.1 – Número de Biópsias de acordo com o Grau de Aterosclerose Coronariana.....	95
2.6.2.2 – Frequência Relativa de Biópsias por Grau de Aterosclerose Coronariana.....	96
2.6.2.3 – Distribuição dos Graus de Aterosclerose Coronariana por Região Coronária Biopsiada	96
2.6.2.4 – Número de Campos Microscópicos Observados para cada Grau de	

Aterosclerose Coronariana.....	97
2.7 – Técnicas Estatísticas	97
2.7.1 – Força de Associação entre Variáveis nas Regiões de Biópsia Coronária	97
2.7.1.1 – Coeficiente de Correlação Linear de Pearson.....	99
2.7.1.2 – Análise de Componentes Principais	100
2.7.2 – Força de Concordância entre Variáveis no Diagnóstico do Grau Histopatológico de Aterosclerose Coronariana	100
2.7.2.1 – <i>Kappa</i> Não Ponderado	101
2.7.2.2 – <i>Kappa</i> Ponderado.....	101
2.7.3 – Análise de Variância (Teste F) com Teste de Múltiplas Comparações de Tukey-Kramer.....	102
2.7.4 – Teste H de Kruskal-Wallis com Pós-Teste de Comparações Múltiplas de Dunn.....	105
3. RESULTADOS	108
3.1 – Dados Referentes à Morfologia e Quantificação do Diâmetro do Lúmen Coronário e Quantificação da Espessura da Túnica Média dos Fragmentos Coronários Estudados	108
3.2 – Valores Absolutos e Média Aritmética do Diâmetro do Lúmen Coronário e da Espessura da Túnica Média Coronária nos Ramos Interventriculares Anterior e Posterior por Grau de Aterosclerose Coronariana	121
3.3 – Dados Referentes à Análise Quantitativa dos Vasa Vasorum das Artérias Coronárias.....	126
3.4 – Dados Referentes à Análise Estereológica dos Vasa Vasorum das Artérias Coronárias.....	166

3.5 – Dados Referentes à Aplicação das Técnicas Estatísticas de Correlação Linear de Pearson e Análise de Componentes Principais	190
3.5.1 – Correlação Linear dos Dados Antropométricos das Autópsias entre si.....	190
3.5.2 – Correlação Linear entre Número de cada Tipo de Vasa Vasorum em cada Região de Biópsia e Corantes Histológicos.....	190
3.5.3 – Correlação Linear entre Diâmetro do Lúmen Coronário e Espessura da Túnica Média Coronária	190
3.5.4 – Análise de Componentes Principais entre Diâmetro do Lúmen Coronário e Espessura da Túnica Média Coronária	192
3.5.5 – Correlação Linear entre Diâmetro do Lúmen Coronário e Número Absoluto de cada Tipo de Vasa Vasorum.....	195
3.5.6 – Correlação Linear entre Espessura da Túnica Média Coronária e Número Absoluto de cada Tipo de Vasa Vasorum.....	196
3.5.7 – Análise de Componentes Principais entre Diâmetro do Lúmen Coronário e Espessura da Túnica Média Coronária com Freqüência Absoluta de cada Tipo de Vasa Vasorum em cada Região de Biópsia.....	197
3.5.8 – Correlação Linear entre Número de cada Tipo de Vasa Vasorum e Parâmetros Estereológicos de cada Tipo de Vasa Vasorum.....	199
3.5.9 – Análise de Componentes Principais entre Número de cada Tipo de Vasa Vasorum e Parâmetros Estereológicos de cada Tipo de Vasa Vasorum.....	199
3.5.10 – Correlação Linear entre Diâmetro do Lúmen Coronário, Espessura da Túnica Média Coronária e Parâmetros Estereológicos de cada Tipo de Vasa Vasorum.....	205
3.5.11 – Análise de Componentes Principais entre Diâmetro do Lúmen Coronário, Espessura da Túnica Média Coronária, Número Absoluto de cada Tipo de Vasa Vasorum e Parâmetros Estereológicos de cada Tipo de Vasa Vasorum em cada Região de Biópsia.....	205
3.5.12 – Análise de Componentes Principais entre Parâmetros Estereológicos de cada Tipo de Vasa Vasorum entre si.....	208
3.5.13 – Correlação Linear entre Todos os Dados Quantitativos do Ramo Interventricular Anterior com Todos os Dados Quantitativos do Ramo	

Interventricular Posterior	211
3.6 – Dados Referentes à Aplicação da Estatística <i>Kappa</i> no Diagnóstico Histopatológico do Grau de Aterosclerose das Biópsias Coronárias	212
3.6.1 – Diagnóstico Histopatológico Inicial e Reavaliação Diagnóstica das Lâminas Histológicas Seleccionadas Coradas em Hematoxilina-Eosina em suas Respectivas Regiões de Biópsia.....	212
3.6.2 – Concordância entre Diagnóstico Histopatológico Inicial e Reavaliação Diagnóstica de acordo com o Grau Aterosclerótico das Lâminas Histológicas Seleccionadas Coradas em Hematoxilina-Eosina.....	213
3.6.3 – Diagnóstico Histopatológico Inicial e Reavaliação Diagnóstica das Lâminas Histológicas Seleccionadas Coradas em Tricrômico de Masson em suas Respectivas Regiões de Biópsia.....	213
3.6.4 – Concordância entre Diagnóstico Histopatológico Inicial e Reavaliação Diagnóstica de acordo com o Grau Aterosclerótico das Lâminas Histológicas Seleccionadas Coradas em Tricrômico de Masson	215
3.6.5 – Resultados do <i>Kappa</i> Não Ponderado	215
3.6.5.1 – Para as Lâminas Coradas em Hematoxilina-Eosina	215
3.6.5.2 – Para as Lâminas Coradas em Tricrômico de Masson	216
3.6.6 – Resultados do <i>Kappa</i> Ponderado	216
3.6.6.1 – Para as Lâminas Coradas em Hematoxilina-Eosina	216
3.6.6.2 – Para as Lâminas Coradas em Tricrômico de Masson	216
4. DISCUSSÃO	218
4.1 – Aterosclerose Coronariana e Fatores de Risco Potenciais.....	218
4.2 – Locais mais Comuns de Oclusão Coronariana Aterosclerótica.....	221
4.3 – Técnica de Biópsia Coronária.....	222

4.4 – Técnicas Histológicas	226
4.4.1 – Fixação	226
4.4.2 – Inclusão	228
4.4.2.1 – Desidratação	228
4.4.2.2 – Diafanização	228
4.4.2.3 – Impregnação	229
4.4.2.4 – Emblocamento	230
4.4.3 – Microtomia	230
4.4.4 – Desparafinização e Hidratação	232
4.4.4.1 – Coloração	232
4.4.5 – Montagem	235
4.4.6 – Microscopia de Luz	235
4.5 – Técnica de Diagnóstico Histopatológico	241
4.5.1 – Importância da Análise Histopatológica das Lesões Ateroscleróticas e Classificação segundo Sary (1999)	241
4.5.2 – Aspectos Histopatológicos das Lesões Ateroscleróticas segundo a Classificação de Sary (1999)	244
4.5.3 – Outros Métodos de Diagnóstico Histopatológico da Doença Aterosclerótica Coronariana	250
4.6 – Técnicas Estereológicas	255
4.6.1 – Método Estereológico	255
4.6.1.1 – Definição	255
4.6.1.2 – Fundamentos	257
4.6.1.3 – Aplicações da Estereologia	260
4.6.2 – Microscópio de Câmara Clara	261
4.6.3 – Grade Estereológica Utilizada	262
4.6.4 – Parâmetros Estereológicos Utilizados	267
4.6.4.1 – Densidade de Volume dos Vasa Vasorum e Densidade do Tecido Conectivo da Túnica Externa Coronária	268
4.6.4.2 – Densidade de Superfície dos Vasa Vasorum	269

4.6.4.3 – Diâmetro Médio do Lúmen dos Vasa Vasorum	270
4.6.4.4 – Espessura da Parede dos Vasa Vasorum.....	270
4.6.4.5 – Parâmetros Estereológicos Considerados e Fisiopatologia dos Vasa Vasorum na Aterosclerose Coronariana	272
4.6.5 – Tamanho Amostral	272
4.6.6 – Método de Escolha dos Campos Microscópicos	275
4.6.7 – Método de Contagem de Pontos Utilizado	276
4.6.8 – Programa Estereológico Utilizado	278
4.7 – Tamanho Amostral do Estudo	279
4.8 – Análise Estatística dos Graus Ateroscleróticos	280
4.8.1 – Análise Multivariada.....	281
4.8.2 – Análise de Componentes Principais	283
4.8.3 – Interpretação dos Resultados de uma Matriz de Correlações	285
4.9 – Análise do Diâmetro do Lúmen Coronário.....	287
4.9.1 – Análise Histológica e Outros Métodos de Estimacão do Diâmetro do Lúmen Coronário	287
4.9.2 – Análise da Técnica de Mensuração do Diâmetro do Lúmen Coronário.....	292
4.9.3 – Análise do Formato do Diâmetro do Lúmen Coronário	293
4.9.4 – Análise dos Resultados do Diâmetro do Lúmen Coronário	294
4.10 – Análise da Espessura da Túnica Média Coronária	297
4.10.1 – Análise da Técnica de Mensuração da Espessura da Túnica Média Coronária	297
4.10.2 – Análise dos Resultados da Espessura da Túnica Média Coronária	298
4.11 – Análise Quantitativa dos Vasa Vasorum Coronários	300
4.11.1 – Análise do Número Absoluto de Vasa Vasorum na Aterosclerose Coronariana.....	300
4.11.2 – Análise de Métodos de Imagem sobre o Número Absoluto dos Vasa Vasorum Coronários	302

4.11.3 – Análise dos Resultados do Número Absoluto de Vasa Vasorum Coronários.....	303
4.12 – Análise Estereológica dos Vasa Vasorum Coronários	305
4.12.1 – Análise Estereológica dos Vasa Vasorum Coronários a partir de Modelos Experimentais	305
4.12.2 – Análise dos Resultados do Tamanho dos Vasa Vasorum Coronários	307
4.12.3 – Análise dos Resultados do Tamanho dos Vasa Vasorum na Fisiopatologia do Infarto Agudo do Miocárdio	309
4.12.4 – Análise dos Resultados da Densidade de Volume dos Vasa Vasorum Coronários.....	312
4.12.5 – Análise dos Resultados da Densidade do Tecido Conectivo da Túnica Externa Coronária	313
4.12.6 – Análise dos Resultados da Densidade de Superfície dos Vasa Vasorum Coronários.....	314
4.12.7 – Análise dos Resultados do Diâmetro Médio do Lúmen dos Vasa Vasorum Coronários	315
4.13 – Análise dos Resultados de Correlação Linear e de Análise de Componentes Principais entre Número Absoluto dos Vasa Vasorum, Diâmetro do Lúmen Coronário, Espessura da Túnica Média Coronária, Parâmetros Estereológicos dos Vasa Vasorum, Sexo e Idade.....	317
4.13.1 – Análise dos Resultados Estatísticos entre Número Absoluto dos Vasa Vasorum, Diâmetro do Lúmen Coronário, Espessura da Túnica Média Coronária, Densidades de Volume e de Superfície dos Vasa Vasorum e Densidade do Tecido Conectivo da Parede Coronária	317
4.13.2 – Análise dos Resultados Estatísticos entre Número Absoluto dos Vasa Vasorum, Diâmetro do Lúmen Coronário, Espessura da Túnica Média Coronária, Densidade de Volume e de Superfície dos Vasa Vasorum, Densidade do Tecido Conectivo da Parede Coronária e Sexo.....	321
4.13.3 – Análise dos Resultados Estatísticos entre Número Absoluto dos Vasa Vasorum, Diâmetro do Lúmen Coronário, Espessura da Túnica Média Coronária,	

Densidade de Volume e de Superfície dos Vasa Vasorum, Densidade do Tecido Conectivo da Parede Coronária e Idade.....	324
4.14 – Análise dos Resultados da Aplicação da Estatística <i>Kappa</i> no Diagnóstico Histopatológico das Biópsias Coronárias	326
4.14.1 – Importância da Aplicação da Estatística <i>Kappa</i> no Presente Estudo.....	326
4.14.2 – Resultados do <i>Kappa</i> Não Ponderado	327
4.14.3 – Resultados do <i>Kappa</i> Ponderado	328
4.15 – Expectativas e Futuras Pesquisas Concernentes ao Vasa Vasorum na Doença Aterosclerótica Coronariana	328
5. CONCLUSÕES	335
6. REFERÊNCIAS	338
7. BIBLIOGRAFIAS CONSULTADAS	362
8. APÊNDICE	366
9. ANEXOS	396

LISTA DE FIGURAS

- Figura 01. Tipos de vasa vasorum da túnica externa coronária. As arteríolas e vênulas apresentam subtipos histológicos identificáveis à microscopia de luz.....8
- Figura 02. Capilar (seta) visibilizado na túnica externa coronária em aumento de 370 X à microscopia de luz, e corado em tricrômico de Masson. Notar hemáceas ocupando o seu lúmen e a ausência de túnica média.....11
- Figura 03. Metarteríola da túnica externa coronária à microscopia de luz (centro), em aumento de 370 X, e corada em tricrômico de Masson. Notar a camada única de células musculares lisas na túnica média (setas). Comparar com um capilar de maior diâmetro, caracteristicamente desprovido de túnica média (seta curva).....13
- Figura 04. Pequena arteríola (seta curva) corada em tricrômico de Masson à microscopia de luz (magnificação de 370 X). Notar a túnica média com duas camadas circulares de células musculares lisas (setas).....15
- Figura 05. Grande arteríola corada em hematoxilina-eosina, em aumento de 370 X. Notar a túnica média com 3 camadas concêntricas de células musculares lisas (setas) e túnica externa espessa. Comparar com um capilar adjacente (cabeça de seta).....15
- Figura 06. Vênula coletora em aumento de 370 X, corada em tricrômico de Masson. Notar a camada única de células musculares lisas na túnica média (setas).....17
- Figura 07. Vênula muscular em aumento de 370 X, corada em hematoxilina-eosina. Notar a presença de duas camadas de células musculares lisas em sua túnica média (setas).....18
- Figura 08. Representação esquemática da lesão inicial aterosclerótica.....26
- Figura 09. Representação esquemática do processo inflamatório aterosclerótico.....29

Figura 10. Representação esquemática da formação das "células espumosas".....	32
Figura 11. Representação esquemática da formação da placa fibrosa aterosclerótica.....	34
Figura 12. Representação esquemática da formação das "lesões ateroscleróticas avançadas" e de trombose.....	38
Figura 13. Secção dos arcos costais para abordagem do pericárdio.	61
Figura 14. Técnica de abertura do pericárdio fibroso e da lâmina parietal do pericárdio seroso.	62
Figura 15. Exposição do coração para a realização de biópsias das artérias coronárias.	62
Figura 16. Técnica de biópsia do ramo interventricular anterior (seta) e de sua veia homônima (seta curva).....	64
Figura 17. Técnica de biópsia do ramo interventricular posterior (seta) e de sua veia homônima (seta curva).....	64
Figura 18. Ressecção “em bloco” dos vasos sanguíneos coronários (setas) e do tecido adiposo pericoronário.....	65
Figura 19. Uso de régua plástica milimetrada para a determinação da distância de 1,5 cm entre as biópsias coronárias.....	66
Figura 20. Secção de cada biópsia coronária (oriunda de uma região específica de biópsia) em 4 fragmentos consecutivos de 4 µm de espessura cada.	67

Figura 21. Microscópio Zeiss Jena [®] com câmara clara utilizado para estudo histológico e estereológico dos vasa vasorum da túnica externa coronária.	72
Figura 22. Escala micrométrica utilizada para a mensuração dos diâmetros e da espessura da túnica média coronária (magnificação de 370 X).	73
Figura 23. Mensuração do diâmetro vertical do lúmen coronário (magnificação de 29,6 X).....	74
Figura 24. Mensuração do diâmetro horizontal do lúmen coronário (magnificação de 29,6 X).....	74
Figura 25. Mensuração do diâmetro diagonal esquerdo do lúmen coronário (magnificação de 29,6 X).	75
Figura 26. Mensuração do diâmetro diagonal direito do lúmen coronário (magnificação de 29,6 X).	75
Figura 27. Escala micrométrica “em quadrantes” para a mensuração de diâmetros “achatados” do lúmen coronário (magnificação de 370 X).....	76
Figura 28. Uso da escala micrométrica “em quadrantes” para a mensuração de diâmetros “achatados” (magnificação de 29,6 X).	76
Figura 29. Túnica média coronária, limitada pelas membranas elásticas interna (setas retas) e externa (setas curvas), e túnica externa coronária (seta dupla), delimitada a partir da espessura da túnica média. Observar os vasa vasorum da túnica externa coronária (magnificação de 370 X).....	78
Figura 30. Fragmento de biópsia coronária em aumento de 29,6 X para completa visibilização da túnica média coronária. As setas duplas indicam as 8 regiões aleatórias (de	

posição aproximadamente cardinal) para as mensurações da espessura da túnica média coronária, mensuradas no aumento de 400 X.....	79
Figura 31. Vasa vasorum com “falso duplo lúmen” não foram considerados para estudo	81
Figura 32. Grade estereológica de Merz [®]	82
Figura 33. Método de escolha dos campos microscópicos na túnica externa coronária para o desenho dos vasa vasorum na grade estereológica. As letras e setas indicam a seqüência de visibilização adotada para as partes superior, inferior e laterais da túnica externa.	84
Figura 34. Equipamento para estudo estereológico: microscópio Zeiss Jena [®] com câmara clara, lápis preto Faber-Castell [®] número 2B, luminária com lâmpada de 60 W/120 V e grade estereológica de Merz [®] reproduzida em papel sulfite modelo A4 (210X297 mm).....	85
Figura 35. Método de posicionamento da grade de Merz [®] na túnica externa coronária para o desenho dos tipos de vasa vasorum. A espessura total (seta dupla superior) e o limite externo da túnica externa (seta pontilhada) foram obtidos a partir da mensuração da espessura da túnica média (seta dupla inferior) por meio da escala micrométrica Zeiss [®]	86
Figura 36. Áreas de intenso descolamento da túnica externa coronária (setas duplas) não foram consideradas para estudo estereológico dos vasa vasorum da túnica externa	87
Figura 37. Possíveis correlações estatísticas entre as variáveis do estudo.	98
Figura 38. Número de vasa vasorum por autópsia.....	127

Figura 39. Quantidade de vasa vasorum resultante da diferença entre as variações máxima e mínima de vasa vasorum em cada grau histopatológico de aterosclerose coronariana.....	128
Figura 40. Percentagem de cada tipo de vasa vasorum nas 10 autópsias.	129
Figura 41. Aspecto da quantidade de vasa vasorum presente na túnica externa coronária dos fragmentos de biópsia com grau “normal” de aterosclerose coronariana.	138
Figura 42. Aspecto da quantidade de vasa vasorum presente na túnica externa coronária dos fragmentos de biópsia com grau “I” de aterosclerose coronariana.	138
Figura 43. Aspecto da quantidade de vasa vasorum presente na túnica externa coronária dos fragmentos de biópsia com grau “II” de aterosclerose coronariana.	139
Figura 44. Aspecto da quantidade de vasa vasorum presente na túnica externa coronária dos fragmentos de biópsia com grau “III” de aterosclerose coronariana.	139
Figura 45. Aspecto da quantidade de vasa vasorum presente na túnica externa coronária dos fragmentos de biópsia com grau “IV” de aterosclerose coronariana.	140
Figura 46. Aspecto da quantidade de vasa vasorum presente na túnica externa coronária dos fragmentos de biópsia com grau “V” de aterosclerose coronariana.....	140
Figura 47. Percentagem de cada tipo de vasa vasorum por grau de aterosclerose coronariana.....	141
Figura 48. Parâmetros estereológicos médios de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “I”	181
Figura 49. Parâmetros estereológicos médios de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “III”	183

Figura 50. Parâmetros estereológicos médios de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “V” .	185
Figura 51. Densidade volumétrica média (em mm ³) de cada tipo de vasa vasorum nos graus ateroscleróticos “I”, “III” e “V” .	186
Figura 52. Densidade média do tecido conectivo (em mm ³) de cada tipo de vasa vasorum nos graus ateroscleróticos “I”, “III” e “V” .	187
Figura 53. Diâmetro médio do lúmen (em µm) de cada tipo de vasa vasorum nos graus ateroscleróticos “I”, “III” e “V” .	188
Figura 54. Espessura média da parede (em µm) de cada tipo de vasa vasorum nos graus ateroscleróticos “I”, “III” e “V” (seqüência 1 = grau aterosclerótico “I”; seqüência 2 = grau aterosclerótico “III”; seqüência 3 = grau aterosclerótico “V”).	189
Figura 55. Gráfico de dispersão entre diâmetro do lúmen coronário e espessura da túnica média coronária nas regiões proximal, média e distal das biópsias coronárias coradas em hematoxilina-eosina ou em tricrômico de Masson, evidenciando correlações negativas.	191
Figura 56. Gráfico de dispersão para a análise do primeiro (Fap1) e do segundo (Fap2) componentes principais que contrapõem o diâmetro do lúmen coronário à espessura da túnica média coronária (no caso, na região proximal de biópsia do ramo interventricular anterior).	193
Figura 57. Gráfico de dispersão entre o primeiro (Fad1) e o segundo (Fad2) componentes principais que contrapõem o diâmetro do lúmen coronário e a espessura da túnica média coronária (no caso, na região distal de biópsia do ramo interventricular anterior).	194

- Figura 58. Gráfico logarítmico (lgDINCAP) evidenciando a correlação negativa entre diâmetro do lúmen coronário (DiaAntPrx) e número de vasa vasorum (no caso, capilares ou NCantPrx) na região de biópsia proximal do ramo interventricular anterior, nos sujeitos das 10 autópsias.....195
- Figura 59. Gráfico logarítmico (lgEsNCAP) evidenciando a correlação positiva entre a espessura da túnica média coronária (EspAntPrx) e o número de vasa vasorum (no caso, capilares ou NCantPrx) na região de biópsia proximal do ramo interventricular anterior, nos sujeitos das 10 autópsias.....196
- Figura 60. Gráfico de dispersão para a análise do primeiro (Fpd1) e do segundo (Fpd2) componentes principais que contrapõem o diâmetro do lúmen coronário à espessura da túnica média coronária e ao número de cada tipo de vasa vasorum, com correlações negativas explicadas pelo sexo.....198
- Figura 61. Gráfico de dispersão do primeiro (Fdnum1) e do segundo (Fdnum2) componentes principais que contrapõem as densidades volumétrica e superficial de cada tipo de vasa vasorum ao número de cada tipo de vasa vasorum, com correlações positivas explicadas pelo sexo.201
- Figura 62. Gráfico de dispersão da análise dos componentes principais que contrapõem a densidade do tecido conectivo (DCCP, no caso dos capilares) ao número de cada tipo de vasa vasorum (no caso dos capilares), na região de biópsia distal do ramo interventricular posterior202
- Figura 63. Gráfico de dispersão da análise de componentes principais entre diâmetro médio do lúmen de cada tipo de vasa vasorum (no caso, as metarteríolas, ou DMMAM) e o número de cada tipo de vasa vasorum (no caso, as metarteríolas, ou NVMAMm), na posição de biópsia média do ramo interventricular anterior.....203
- Figura 64. Gráfico de dispersão da análise de componentes principais entre a espessura de parede de cada tipo de vasa vasorum (no caso, as grandes arteríolas, ou EPGAAM) e o

número de cada tipo de vasa vasorum (no caso, as grandes arteríolas, ou NGAAMm), na posição de biópsia média do ramo interventricular anterior.....	204
Figura 65. Gráfico de dispersão para a análise do primeiro (FanPx1) e do segundo (FanPx2) componentes principais que contrapõem todos os dados quantitativos entre si, no caso na região de biópsia proximal do ramo interventricular anterior..	207
Figura 66. Gráfico de dispersão da análise de componentes principais entre a densidade de superfície de cada tipo de vasa vasorum (no caso, as grandes arteríolas, ou DSGAP) e o diâmetro do lúmen coronário (DiaPDmed) na posição de biópsia distal do ramo interventricular posterior, evidenciando correlações negativas entre o diâmetro do lúmen coronário e os graus histopatológicos de aterosclerose coronariana.....	208
Figura 67. Gráfico de dispersão para a análise do primeiro (Fdns1) e do terceiro (Fdns3) componentes principais que contrapõem a densidade do tecido conectivo aos demais parâmetros estereológicos de cada tipo de vasa vasorum, cujas correlações negativas puderam ser satisfatoriamente explicadas pelo sexo.....	210
Figura 68. Representação esquemática dos planos de um sistema-teste (no caso a grade de Merz [®]) sobre cada superfície de corte de um tecido a ser estudado.....	263
Figura 69. Representação espacial da grade de Merz [®] (e conseqüentemente de seu conteúdo) a partir da análise bidimensional de linhas, pontos ou planos-teste em cada superfície de corte de um tecido.....	264
Figura 70. Desenho esquemático da parede arterial coronária ilustrando a drenagem venosa da placa aterosclerótica, a sustentar a hipótese de hemorragia venular transmural precoce por um aumento crítico no tamanho venular, secundário a um regime de elevada pressão no interior das vênulas de regiões da parede coronária com placas ateroscleróticas na túnica interna.....	312

LISTA DE QUADROS E TABELAS

LISTA DE QUADROS

Quadro 01. Dados de identificação dos indivíduos submetidos a autópsia.....	58
Quadro 02. Horário respectivo de cada óbito e de cada autópsia, características profissionais e morfológicas, fatores de risco para aterosclerose coronariana e causa mortis dos indivíduos submetidos a autópsia.....	59
Quadro 03. Valor numérico absoluto e percentual de diâmetros coronários do tipo “elipsóide” e “achatado”.....	77
Quadro 04. Número de biópsias de acordo com o grau considerado de aterosclerose coronariana.....	95
Quadro 05. Percentagem de biópsias por grau de aterosclerose coronariana.....	96
Quadro 06. Distribuição dos graus de aterosclerose considerados em regiões biopsiadas dos ramos interventriculares anterior e posterior (n=60).....	96
Quadro 07. Número de campos microscópicos observados por grau aterosclerótico (em cada lâmina histológica foram considerados para análise 20 campos microscópicos).....	97
Quadro 08. Quantidade de vasa vasorum por autópsia e percentagem correspondente do total de vasa vasorum.....	126
Quadro 09. Quantidade total de cada tipo de vasa vasorum e percentagens correspondentes em todas as biópsias coronárias.....	127

Quadro 10. Percentagem de cada tipo de vasa vasorum encontrado em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	141
Quadro 11. Quantidades máxima e mínima de vasa vasorum por fragmento de biópsia de acordo com o grau de aterosclerose coronariana.	142
Quadro 12. Quantidade de vasa vasorum visibilizada em 20 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina (n=10) ou em tricrômico de Masson (n=10) no grau “normal” de aterosclerose coronariana.....	142
Quadro 13. Quantidade de vasa vasorum visibilizada em 100 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina (n=50) ou em tricrômico de Masson (n=50) no grau “I” de aterosclerose coronariana.....	143
Quadro 14. Quantidade de vasa vasorum visibilizada em 20 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina (n=10) ou em tricrômico de Masson (n=10) no grau “II” de aterosclerose coronariana.....	143
Quadro 15. Quantidade de vasa vasorum visibilizada em 28 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina (n=14) ou em tricrômico de Masson (n=14) no grau “III” de aterosclerose coronariana.....	143
Quadro 16. Quantidade de vasa vasorum visibilizada em 28 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina (n=14) ou em tricrômico de Masson (n=14) no grau “IV” de aterosclerose coronariana.....	144
Quadro 17. Quantidade de vasa vasorum visibilizada em 44 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina (n=22) ou em tricrômico de Masson (n=22) no grau “V” de aterosclerose coronariana.....	144
Quadro 18. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da primeira autópsia.	144

Quadro 19. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular anterior da primeira autópsia	145
Quadro 20. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da primeira autópsia.	145
Quadro 21. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da primeira autópsia.....	145
Quadro 22. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “normal”) do ramo interventricular posterior da primeira autópsia.....	146
Quadro 23. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da primeira autópsia.....	146
Quadro 24. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular anterior da segunda autópsia.....	146
Quadro 25. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular anterior da segunda autópsia.....	147
Quadro 26. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular anterior da segunda autópsia.....	147
Quadro 27. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “normal”) do ramo interventricular posterior da segunda autópsia.....	147
Quadro 28. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “normal”) do ramo interventricular posterior da segunda autópsia.....	148

Quadro 29. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “normal”) do ramo interventricular posterior da segunda autópsia.	148
Quadro 30. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular anterior da terceira autópsia.	148
Quadro 31. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular anterior da terceira autópsia.	149
Quadro 32. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da terceira autópsia.	149
Quadro 33. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular posterior da terceira autópsia.	149
Quadro 34. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular posterior da terceira autópsia.	150
Quadro 35. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular posterior da terceira autópsia.	150
Quadro 36. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular anterior da quarta autópsia.	150
Quadro 37. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular anterior da quarta autópsia.	151
Quadro 38. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular anterior da quarta autópsia.	151
Quadro 39. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da quarta autópsia.	151

Quadro 40. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da quarta autópsia.	152
Quadro 41. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da quarta autópsia.	152
Quadro 42. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular anterior da quinta autópsia.	152
Quadro 43. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “II”) do ramo interventricular anterior da quinta autópsia.	153
Quadro 44. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “II”) do ramo interventricular anterior da quinta autópsia.	153
Quadro 45. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular posterior da quinta autópsia.	153
Quadro 46. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “II”) do ramo interventricular posterior da quinta autópsia.	154
Quadro 47. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular posterior da quinta autópsia.	154
Quadro 48. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “III”) do ramo interventricular anterior da sexta autópsia.	154
Quadro 49. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da sexta autópsia.	155

Quadro 50. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da sexta autópsia.....	155
Quadro 51. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “II”) do ramo interventricular posterior da sexta autópsia.....	155
Quadro 52. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da sexta autópsia.....	156
Quadro 53. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da sexta autópsia.....	156
Quadro 54. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular anterior da sétima autópsia.....	156
Quadro 55. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular anterior da sétima autópsia.....	157
Quadro 56. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “II”) do ramo interventricular anterior da sétima autópsia.....	157
Quadro 57. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular posterior da sétima autópsia.....	157
Quadro 58. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular posterior da sétima autópsia.....	158
Quadro 59. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da sétima autópsia.....	158
Quadro 60. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular anterior da oitava autópsia.....	158

Quadro 61. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular anterior da oitava autópsia.	159
Quadro 62. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular anterior da oitava autópsia.	159
Quadro 63. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da oitava autópsia.	159
Quadro 64. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “IV”) do ramo interventricular posterior da oitava autópsia.	160
Quadro 65. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da oitava autópsia.	160
Quadro 66. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da nona autópsia.	160
Quadro 67. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da nona autópsia.	161
Quadro 68. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da nona autópsia.	161
Quadro 69. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da nona autópsia.	161
Quadro 70. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da nona autópsia.	162

Quadro 71. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da nona autópsia.	162
Quadro 72. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da décima autópsia.	162
Quadro 73. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “V”) do ramo interventricular anterior da décima autópsia.	163
Quadro 74. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular anterior da décima autópsia.	163
Quadro 75. Quantidade de vasa vasorum na biópsia proximal (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da décima autópsia.	163
Quadro 76. Quantidade de vasa vasorum na biópsia média (grau aterosclerótico “I”) do ramo interventricular posterior da décima autópsia.	164
Quadro 77. Quantidade de vasa vasorum na biópsia distal (grau aterosclerótico “normal”) do ramo interventricular posterior da décima autópsia.	164
Quadro 78. Soma da contagem de pontos de cada tipo de vasa vasorum em cada parâmetro estereológico, considerando-se todos os graus de aterosclerose coronariana.	166
Quadro 79. Avaliação e reavaliação diagnóstica histopatológica de 30 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina escolhidos aleatoriamente (de acordo com a região de biópsia) para a aplicação da estatística <i>kappa</i>	212
Quadro 80. Concordância entre avaliação e reavaliação diagnóstica histopatológica de 30 fragmentos de biópsia corados em hematoxilina-eosina escolhidos aleatoriamente.	213

Quadro 81. Avaliação e reavaliação diagnóstica histopatológica de 48 fragmentos de biópsia corados em tricrômico de Masson escolhidos aleatoriamente (de acordo com a região de biópsia) para a aplicação da estatística *kappa*.....214

Quadro 82. Concordância entre avaliação e reavaliação diagnóstica histopatológica de 48 fragmentos de biópsia corados em tricrômico de Masson escolhidos aleatoriamente. Os números em negrito indicam os resultados discordantes entre a primeira e a segunda avaliações.....215

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Valores numéricos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen coronário dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia proximal do ramo interventricular anterior de cada uma das autópsias realizadas	109
Tabela 02. Valores numéricos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen coronário dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia média do ramo interventricular anterior de cada uma das autópsias realizadas.....	110
Tabela 03. Valores numéricos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen coronário dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia distal do ramo interventricular anterior de cada uma das autópsias realizadas	111
Tabela 04. Valores numéricos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen coronário dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia proximal do ramo interventricular posterior de cada uma das autópsias realizadas	112
Tabela 05. Valores numéricos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen coronário dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia média do ramo interventricular posterior de cada uma das autópsias realizadas.....	113
Tabela 06. Valores numéricos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen coronário dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia distal do ramo interventricular posterior de cada uma das autópsias realizadas.....	114
Tabela 07. Valores numéricos e média aritmética (em mm) da espessura da túnica média coronária dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia proximal do ramo interventricular anterior de cada uma das autópsias realizadas.....	115

Tabela 08. Valores numéricos e média aritmética (em mm) da espessura da túnica média coronária dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia média do ramo interventricular anterior de cada uma das autópsias realizadas.....	116
Tabela 09. Valores numéricos e média aritmética (em mm) da espessura da túnica média coronária dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia distal do ramo interventricular anterior de cada uma das autópsias realizadas.	117
Tabela 10. Valores numéricos e média aritmética (em mm) da espessura da túnica média coronária dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia proximal do ramo interventricular posterior de cada uma das autópsias realizadas.	118
Tabela 11. Valores numéricos e média aritmética (em mm) da espessura da túnica média coronária dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia média do ramo interventricular posterior de cada uma das autópsias realizadas.....	119
Tabela 12. Valores numéricos e média aritmética (em mm) da espessura da túnica média coronária dos 4 fragmentos consecutivos da biópsia distal do ramo interventricular posterior de cada uma das autópsias realizadas.....	120
Tabela 13. Valores absolutos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen coronário de cada 4 fragmentos consecutivos de biópsia coronária (após 4 mensurações aleatórias) e da espessura média (com seus respectivos desvios padrões) da túnica média de cada 4 fragmentos consecutivos de biópsia (após 8 mensurações aleatórias) nos diferentes graus de aterosclerose coronariana.....	121
Tabela 14. Valores absolutos e média aritmética (em mm) do diâmetro do lúmen do ramo interventricular anterior e do ramo interventricular posterior expressos em mm no aumento de 32 X.....	125

Tabela 15. Quantidade de vasa vasorum a cada 4 fragmentos seqüenciais de uma mesma biópsia coronária com suas respectivas medianas, quantidades máxima e mínima de vasa vasorum em cada grau considerado de aterosclerose coronariana e percentagem da quantidade total de vasa vasorum encontrada em cada grau de aterosclerose coronariana.....	130
Tabela 16. Número absoluto e mediana de capilares por fragmento de biópsia em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	132
Tabela 17. Número absoluto e mediana de vênulas coletoras por fragmento de biópsia em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.	133
Tabela 18. Número absoluto e mediana de vênulas musculares por fragmento de biópsia em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.	134
Tabela 19. Número absoluto e mediana de metarteríolas por fragmento de biópsia em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.	135
Tabela 20. Número absoluto e mediana de pequenas arteríolas por fragmento de biópsia em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.	136
Tabela 21. Número absoluto e mediana de grandes arteríolas por fragmento de biópsia em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.	137
Tabela 22. Médias aritméticas (em mm) do diâmetro do lúmen coronário e da espessura da túnica média coronária em cada grau de aterosclerose coronariana.....	165
Tabela 23. Soma da contagem de pontos dos desenhos dos capilares efetuados sobre a grade estereológica de Merz [®] em cada grau aterosclerótico e suas respectivas medianas.	167

Tabela 24. Soma da contagem de pontos dos desenhos das vênulas coletoras efetuados sobre a grade estereológica de Merz [®] em cada grau aterosclerótico e suas respectivas medianas.	168
Tabela 25. Soma da contagem de pontos dos desenhos das vênulas musculares efetuados sobre a grade estereológica de Merz [®] em cada grau aterosclerótico e suas respectivas medianas.	169
Tabela 26. Soma da contagem de pontos dos desenhos das metarteríolas efetuados sobre a grade estereológica de Merz [®] em cada grau aterosclerótico e suas respectivas medianas.....	170
Tabela 27. Soma da contagem de pontos dos desenhos das pequenas arteríolas efetuados sobre a grade estereológica de Merz [®] em cada grau aterosclerótico e suas respectivas medianas	171
Tabela 28. Soma da contagem de pontos dos desenhos das grandes arteríolas efetuados sobre a grade estereológica de Merz [®] em cada grau aterosclerótico e suas respectivas medianas	172
Tabela 29. Mediana do número de capilares por fragmento de biópsia e mediana da contagem estereológica de pontos dos capilares em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	173
Tabela 30. Mediana do número de vênulas coletoras por fragmento de biópsia e mediana da contagem estereológica de pontos das vênulas coletoras em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	174
Tabela 31. Mediana do número de vênulas musculares por fragmento de biópsia e mediana da contagem estereológica de pontos das vênulas musculares em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	174

Tabela 32. Mediana do número de metarteríolas por fragmento de biópsia e mediana da contagem estereológica de pontos das metarteríolas em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	175
Tabela 33. Mediana do número de pequenas arteríolas por fragmento de biópsia e mediana da contagem estereológica de pontos das pequenas arteríolas em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	175
Tabela 34. Mediana do número de grandes arteríolas por fragmento de biópsia e mediana da contagem estereológica de pontos das grandes arteríolas em cada grau considerado de aterosclerose coronariana.....	176
Tabela 35. Média aritmética dos parâmetros estereológicos dos capilares de acordo com o grau aterosclerótico considerado.	177
Tabela 36. Média aritmética dos parâmetros estereológicos das vênulas coletoras de acordo com o grau aterosclerótico considerado.....	177
Tabela 37. Média aritmética dos parâmetros estereológicos das vênulas musculares de acordo com o grau aterosclerótico considerado.....	178
Tabela 38. Média aritmética dos parâmetros estereológicos das metarteríolas de acordo com o grau aterosclerótico considerado.....	178
Tabela 39. Média aritmética dos parâmetros estereológicos das pequenas arteríolas de acordo com o grau aterosclerótico considerado.....	179
Tabela 40. Média aritmética dos parâmetros estereológicos das grandes arteríolas de acordo com o grau aterosclerótico considerado.....	179
Tabela 41. Média aritmética dos parâmetros estereológicos de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “normal”.....	180

Tabela 42. Média aritmética dos parâmetros estereológicos de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “I”	180
Tabela 43. Média aritmética dos parâmetros estereológicos de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “II”	182
Tabela 44. Média aritmética dos parâmetros estereológicos de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “III”	182
Tabela 45. Média aritmética dos parâmetros estereológicos de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “IV”	184
Tabela 46. Média aritmética dos parâmetros estereológicos de cada tipo de vasa vasorum no grau aterosclerótico “V”	184

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ADP = adenosina bifosfato

ADPase = enzima catalisadora da adenosina bifosfato

apo(a) = apolipoproteína a

apoB = apolipoproteína B da molécula de LDL-colesterol

apo-B100 = apolipoproteína B100 da molécula de LDL-colesterol

apoE = apolipoproteína E

C5a = fração 5a do sistema complemento

cm = centímetro

cm² = centímetro quadrado

cm³ = centímetro cúbico

d = diâmetro médio do lúmen

Dc = densidade do tecido conectivo

E = espessura da parede

EDRF = fator relaxante derivado do endotélio ou óxido nítrico

EGF = fator de crescimento vascular endotelial

ELAMS = moléculas de adesão leucocitária endotelial

GPIb-IX = receptor glicoproteína de membrana

HDL-colesterol = lipoproteína de alta densidade

ICAM-1 = molécula de adesão intercelular-1

ICAM-2 = molécula de adesão intercelular-2

k = estatística *kappa*

kg = quilograma

LDL-colesterol = lipoproteína de baixa densidade

log = logaritmo

Lp(a) = lipoproteína “a”

m = metro

m² = metro quadrado

M-CSF = fator estimulador de colônias de macrófagos

MCP-1 = proteína-1 de recrutamento de monócitos

mm = milímetro

mm^2 = milímetro quadrado

mm^3 = milímetro cúbico

μm = micrômetro

PAF = fator ativador de plaquetas

PAI-1 = fator inibidor tipo I do fator ativador do plasminogênio tecidual

PDGF = fator de crescimento derivado das plaquetas

PGI_2 = prostaglandina I_2

r = correlação linear de Pearson

RNA = ácido ribonucleico

S_v = densidade de superfície

t-PA = fator ativador do plasminogênio tecidual

TXA_2 = tromboxano A_2

VCAM-1 = molécula de adesão da célula vascular-1

V_v = densidade de volume

VWF = fator de von Willebrand

X = vezes (aumento em microscopia de luz)

% = percentagem

RESUMO

ESTUDO ESTEREOLÓGICO DOS VASA VASORUM EM ARTÉRIAS CORONÁRIAS COM DIFERENTES GRAUS DE ATEROSCLEROSE

Introdução: Cerca de 50% dos casos de doença arterial coronária aterosclerótica (15% das mortes masculinas e 25% femininas) não são explicados pelos clássicos fatores de risco. Vasa vasorum coronários podem associar-se à aterosclerose coronariana; contudo, sua anatomia e fisiopatologia não estão completamente elucidadas.

Objetivos: Realizar estudo estereológico dos vasa vasorum da túnica externa de artérias coronárias autopsiadas buscando correlação entre vasa vasorum, fisiopatologia do infarto do miocárdio e graus histopatológicos de aterosclerose.

Material e Método: Em dez autópsias consecutivas de adultos (5 homens, 5 mulheres, 35 a 83 anos, congelados a 4° C) efetuaram-se biópsias proximal, média e distal dos ramos interventriculares anterior e posterior em cada autópsia, a cada 1,5 cm, totalizando 6 biópsias por autópsia. Cada fragmento foi processado histologicamente com cortes sucessivos de 4 µm de espessura, totalizando-se 4 fragmentos (24 fragmentos por autópsia). Os dois primeiros fragmentos foram corados em hematoxilina-eosina e os dois últimos em tricrômico de Masson. As lâminas histológicas foram diagnosticadas histopatologicamente quanto ao grau de aterosclerose coronariana pela classificação de Sary e examinadas em microscópio de luz Zeiss Jena® com câmara clara e escala micrométrica Zeiss® para delineamento dos vasa vasorum da túnica externa coronária e mensuração do diâmetro do lúmen coronário e espessura da túnica média coronária. Os pontos dos delineamentos dos vasa vasorum sobre a grade estereológica foram manualmente contados obtendo-se valores dos seguintes parâmetros estereológicos dos vasa vasorum: diâmetro do lúmen, espessura da parede, densidades volumétrica e superficial, e densidade do tecido conectivo da túnica externa. Os dados paramétricos foram analisados por correlação linear de Pearson e análise de componentes principais, a concordância no diagnóstico do grau aterosclerótico pela estatística *kappa*, e as diferenças

entre valores das variáveis a cada grau aterosclerótico por análise de variância ou teste de Kruskal-Wallis.

Resultados: Diâmetro do lúmen coronário correlacionou-se negativamente com espessura da túnica média coronária e número de vasa vasorum da túnica externa ($r > 0,50$; valor- $P < 0,05$), com correlações explicadas pelo sexo, idade e grau aterosclerótico ($r > 0,50$; valor- $P < 0,05$). Parâmetros estereológicos dos vasa vasorum correlacionaram-se negativamente com diâmetro do lúmen coronário e positivamente com espessura da túnica média coronária, com correlações explicadas pelo sexo e grau aterosclerótico ($r > 0,50$; valor- $P < 0,05$). O tamanho de todos os tipos de vasa vasorum aumentou proporcionalmente ao agravamento das lesões ateroscleróticas. Estatística *kappa* para lâminas histológicas coradas em hematoxilina-eosina ou tricrômico de Masson apresentou concordâncias variando de “substancial ou boa” a “quase perfeita ou ótima”. Todas as variáveis envolvidas apresentaram diferenças significativas a partir do grau “II” de aterosclerose coronariana.

Conclusões: Espessura da túnica média e número de vasa vasorum da túnica externa correlacionaram-se negativamente com diâmetro do lúmen coronário, com correlações explicadas pelo sexo e grau de aterosclerose. Parâmetros estereológicos dos vasa vasorum (exceto densidade do tecido conectivo da túnica externa) variaram proporcionalmente com a espessura da túnica média e com o número de vasa vasorum, e inversamente com o diâmetro do lúmen coronário, com correlações explicadas pelo grau histopatológico de aterosclerose. Ruptura venular em placas ateroscleróticas vulneráveis poderia propiciar infarto do miocárdio desde o grau “II” de aterosclerose.

Unitermos: Estereologia; Vasa vasorum; Túnica Externa; Túnica Adventícia; Coronária; Aterosclerose.

ABSTRACT

STEREOLOGICAL STUDY OF VASA VASORUM IN CORONARY ARTERIES WITH DIFFERENT DEGREES OF ATHEROSCLEROSIS

Introduction: About half of the cases of atherosclerotic coronary disease (a mean of 15% of women deaths and 25% of men) cannot be explained by most of the known risk factors. Coronary vasa vasorum are associated with coronary artery disease; however, their anatomy and physiopathology are not well clear.

Objective: The aim of this study was to carry out a post mortem stereological study of adventitial vasa vasorum in different histopathological degrees of coronary atherosclerosis intending to correlate vasa vasorum, myocardial infarction physiopathology and histopathological degrees of atherosclerosis.

Method: Ten consecutive autopsies of adults (5 men, 5 women, from 35 to 83 years-old, frozen at 4° C) were performed. Six proximal, medium and distal biopsies of the anterior and posterior interventricular coronary branches (at intervals of 1.5 cm) were performed per autopsy (a total of 60 coronary biopsy fragments). Fragments were processed by histological routine technique and cut in 4 fragments of 4 µm thickness. The first two consecutive histological fragments were stained by hematoxylin-eosin, and the two remaining by Masson's trichrome. The fragments were histopathologically analysed according to Stary's coronary atherosclerosis classification and examined by Zeiss Jena[®], a light microscope with a bright chamber attached a Zeiss[®] micrometer scale, to outline adventitial vasa vasorum as well as to measure the coronary intraluminal diameter and the medial thickness. Intersection points of vasa vasorum with Merz[®]'s grille were manually counted. For all types of vasa vasorum, points on Merz[®]'s grille were counted to obtain the following stereological parameters of vasa vasorum: diameter, wall thickness, volumetric and superficial density, and adventitial connective tissue density. Parametric data were analysed by Pearson's linear correlation and principal component analysis. Agreement in determining coronary atherosclerosis degree in laminas stained by hematoxylin-eosin or

Masson's trichrome was assessed by *kappa* statistics. Differences among variables at each atherosclerosis degree was assessed by analysis of variance or Kruskal-Wallis test.

Results: Coronary intraluminal diameter correlated negatively with coronary medial thickness and number of adventitial vasa vasorum ($r > 0.50$; P -value < 0.05). These correlations may be explained by sex, age and coronary atherosclerosis degree ($r > 0.50$; P -value < 0.05). All stereological parameters of vasa vasorum correlated negatively with coronary intraluminal diameter and positively with medial thickness, both explained by sex and atherosclerosis degree ($r > 0.50$; P -value < 0.05). The size of all types of vasa vasorum augmented proportionally to atherosclerosis histopathological degree aggravation. *Kappa* statistics for hematoxylin-eosin and Masson's trichrome presented agreements varying from "substantial or good" to "almost perfect or fine". All variables presented significant differences since the degree "II" of atherosclerosis.

Conclusions: Coronary medial thickness and number of vasa vasorum correlated negatively with coronary intraluminal diameter. These correlations may be explained by sex and coronary atherosclerosis degree. Stereological parameters of vasa vasorum (except coronary adventitial connective tissue density) correlated positively with number of adventitial vasa vasorum as well as medial thickness, and negatively with coronary intraluminal diameter. Both correlations were determined by degree of atherosclerosis. Venular rupture in vulnerable atherosclerotic plaques may be associated with myocardial infarction arising since the degree "II" of atherosclerosis.

Uniterms: Stereology; Vasa vasorum; External layer; Adventitia; Coronary; Atherosclerosis.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 – A Doença Arterial Coronária no Mundo

A doença cardiovascular aterosclerótica é a principal causa de morte nas sociedades ocidentais, sendo responsável por 48% de todos os óbitos^(1,2), além de ser considerada a causa primária de doença cardíaca e de acidente vascular cerebral⁽³⁾. Na população mundial, 80% das mortes súbitas de causa cardíaca são resultantes de doença aterosclerótica coronariana⁽⁴⁾, o que vem a destacar a aterosclerose como um dos maiores problemas enfrentados pela Saúde Pública, em virtude de sua elevada morbidade e mortalidade, por suas repercussões na qualidade de vida, pela redução da autonomia dos indivíduos acometidos e pelo impacto econômico que produz⁽⁵⁾. Em idosos, a doença cardiovascular – como complicação da aterosclerose – é hoje a causa mais importante de morbidade e mortalidade, especialmente em países desenvolvidos⁽⁶⁾. Nas regiões mais desenvolvidas do Brasil, a doença arterial coronária constitui-se, hoje, na primeira causa de morbidade e mortalidade⁽⁷⁾. Nas capitais brasileiras, o acidente vascular cerebral lidera a mortalidade por doenças cardiovasculares, apresentando uma prevalência de 11,6%, enquanto que a doença arterial coronária apresenta índices próximos a 9,8%⁽⁸⁾.

Na América do Norte, Japão e Europa, a aterosclerose coronariana permanece a principal causa de morte^(9,10). Nos Estados Unidos da América, atualmente de 7 a 10 milhões de pessoas possuem doença cardiovascular aterosclerótica sintomática, com um número muito maior de indivíduos com doença assintomática^(1,11). O resultado final expressa, aproximadamente, 1,5 milhões de casos de infarto do miocárdio e de 500.000 a 975.000 óbitos anuais, o que ocasiona um déficit econômico de 120 bilhões de dólares ou o equivalente a 3% do produto interno bruto norte-americano^(1,11,12). Nesse país, a doença arterial coronária atinge uma prevalência de 3,1% e um impacto econômico – entre assistência médica e pesquisas científicas – estimado em 43 bilhões de dólares⁽¹²⁾. De maneira genérica, pode-se afirmar que cinquenta por cento de todas as mortes nos Estados Unidos da América atribuem-se à aterosclerose, com metade destas ocasionadas por infarto agudo do miocárdio ou por morte súbita na cardiopatia isquêmica, com o restante se devendo à ocorrência de acidentes vasculares cerebrais, ruptura de aneurisma, oclusão mesentérica e gangrena das extremidades⁽¹³⁾.

Estudos epidemiológicos têm identificado vários fatores de risco de cunho genético e ambiental associados à aterosclerose⁽²⁾, com possibilidade de prevenção da doença arterial coronária aterosclerótica a partir de resultados de estudos clínico-epidemiológicos bem planejados e de resultados confiáveis⁽¹⁴⁾. Neste contexto, a melhor estratégia atual para se prevenir a doença arterial coronária tem consistido no controle dos fatores de risco que predizem a probabilidade de se desenvolver doença clínica⁽¹⁵⁾. Embora os tratamentos invasivos para a aterosclerose coronariana sejam de rápida execução e de reduzida relação custo-benefício, existe a real desvantagem de que o substrato fisiopatológico da doença persiste, possibilitando a ocorrência de novas obstruções arteriais. Drogas redutoras do colesterol, por sua vez, apresentam efeitos colaterais importantes tais como náuseas, edema e constipação intestinal, o que com frequência ocasionam interrupção do tratamento⁽¹⁶⁾. Também uma substancial proporção dos pacientes coronariopatas não apresenta os fatores de risco tradicionais tais como hipertensão arterial, tabagismo, obesidade, hipercolesterolemia ou predisposição genética⁽³⁾. Um enorme investimento em pesquisa vem sendo feito para se otimizar a terapêutica da doença aterosclerótica coronariana e para se identificar novos fatores de risco, bem como a maneira de se lidar com eles, no intuito de se reduzir a incidência e a prevalência da aterosclerose coronariana⁽¹⁷⁾.

Ainda que atualmente se possa detectar uma diminuição na incidência de eventos coronários agudos (como o infarto do miocárdio e a angina instável) com conseqüente redução da mortalidade da doença arterial coronária⁽¹⁸⁾, milhões de pessoas em todo o mundo não têm acesso a qualquer tipo de atendimento primário ou a campanhas de informação⁽¹⁹⁾. Tal fato tem refletido um perfil atual diferente da doença arterial coronária em comparação às décadas anteriores, podendo-se notar um aumento da mortalidade em mulheres e de faixa etária acima dos 60 anos. Tais achados vêm a preceder e definir novas estratégias de assistência primária, de pesquisa para o entendimento da evolução natural da doença arterial coronária e de controle dos fatores de risco à população-alvo⁽¹²⁾.

1.2 – Histologia da Parede Vascular

A parede dos vasos sanguíneos do sistema circulatório apresenta uma estrutura básica comum que inclui três diferentes camadas concêntricas de tecido denominadas túnicas⁽²⁰⁾; seus nomes, de dentro para fora em relação ao lúmen são túnica interna, túnica média e túnica externa^(21,22). Contudo, a parede dos vasos sanguíneos com um diâmetro de lúmen vascular menor que 100 µm não são mais visíveis macroscopicamente, sendo considerados integrantes da rede microvascular⁽²³⁾. Os constituintes básicos das paredes dos vasos sanguíneos são células endoteliais, células musculares lisas e matriz extracelular, esta composta de tecidos conectivos elástico e tecido conectivo colágeno e de proteoglicanos^(2,24).

O revestimento interno denominado túnica interna (ou túnica íntima) compreende única camada achatada de células epiteliais (ou endotélio), uma quantidade variável de tecido conectivo e uma membrana elástica interna^(16,25). As células endoteliais constituem um epitélio do tipo simples pavimentoso que reveste o lúmen vascular e que repousa sobre uma membrana basal, composta de tecido conectivo colágeno tipo IV, sintetizado pelas células endoteliais^(26,27). Tais células são alongadas de tal forma que seu eixo longo é quase paralelo ao eixo longo do vaso sanguíneo em que se encontram, o que permite que cada célula endotelial circunde o lúmen vascular, desempenhando um papel importante na troca de produtos químicos, células e microorganismos entre o sangue, a parede vascular e os tecidos corporais⁽²⁰⁾. Uma camada subendotelial localiza-se profundamente às células endoteliais, sendo constituída de tecido conectivo colágeno frouxo e de poucas células musculares lisas dispersas e dispostas longitudinalmente⁽²²⁾. Abaixo desta camada subendotelial existe uma membrana elástica interna que separa as túnicas interna e média⁽²³⁾ constituída de elastina disposta em uma rede de fibras elásticas⁽²⁸⁾, o que permite a difusão de nutrientes em direção às regiões mais externas da túnica interna^(29,30).

A túnica média ou sistema muscular intermediário é composta, na maioria dos casos, de elastina e de fibras musculares lisas orientadas concentricamente ao redor do lúmen vascular^(16,25,31). Entremeadas com as camadas de musculatura lisa existem fibras elásticas, tecido conectivo colágeno tipo III e proteoglicanos, formando lamelas no interior da substância fundamental amorfa secretada pelas células musculares lisas. Tais células são unidas por junções comunicantes e revestidas por uma lâmina densa (ou lâmina basal),

exceto nos locais em que junções comunicantes estão presentes⁽²⁹⁾. As células musculares lisas também sintetizam o tecido conectivo colágeno tipo III existente na túnica média, além de fibronectina, glicosaminoglicanos e elastina^(26,27,32,33). A parte mais externa da túnica média abriga uma faixa de fibras elásticas denominada membrana elástica externa, e que a separa da túnica externa^(23,30).

A túnica externa (ou túnica adventícia) reveste os vasos sangüíneos^(16,31), tornando-se contínua com o tecido conectivo presente ao redor do vaso que a contém⁽³⁰⁾. O seu principal componente são as fibras colágenas⁽²⁹⁾. Constitui-se de fibroblastos, fibras colágenas do tipo I⁽²⁶⁾ e fibras elásticas orientadas longitudinalmente, formando uma camada delgada de tecido conectivo fibroelástico que se mistura ao tecido conectivo das estruturas circunjacentes⁽²⁷⁾. Também possui vasos linfáticos, fibras nervosas amielínicas e musculatura lisa em vasos de grande calibre^(23,30,31). Na túnica externa de vasos sangüíneos de médio e grande calibres existe uma rede de microvasos sangüíneos denominada vasa vasorum⁽²⁾. Tais vasos suprem a túnica externa e a porção externa da túnica média^(22,25), uma vez que os tecidos de suas paredes não podem ser mantidos por simples difusão a partir de seus lúmens. Nas artérias de médio calibre, a túnica externa possui aproximadamente a mesma espessura que a túnica média, sendo mais espessa do que na túnica externa das artérias de grande calibre⁽²⁹⁾.

1.3 – Vasa Vasorum

1.3.1 – Definição

A permeabilidade da túnica interna e o gradiente de perfusão sangüínea através da parede das artérias são distintos em diversas regiões da própria artéria devido a diferenças de espessamento de parede, organização celular e pressão parcial de oxigênio intramural⁽³⁴⁾. Em artérias, veias e vasos anastomóticos de grande e médio calibres⁽²¹⁾, a túnica interna e as camadas de células musculares lisas da túnica média localizadas próximas ao lúmen vascular dependem primariamente da difusão direta de oxigênio proveniente do lúmen para as suas necessidades nutricionais^(26,35). Tal difusão é facilitada por orifícios (ou fenestrações) presentes na membrana elástica interna⁽²⁴⁾, o que propicia a

oxigenação da maior parte da túnica média devido à alta pressão parcial de oxigênio no lúmen arterial⁽³⁶⁾.

O processo de difusão a partir do lúmen vascular é incapaz de oferecer satisfatória oxigenação e aporte de nutrientes à porção mais externa da túnica média⁽²⁹⁾, em virtude da grande espessura da parede arterial⁽²⁶⁾. Uma vez que vasos sanguíneos e capilares linfáticos encontram-se presentes somente na camada mais externa das artérias^(27,37,38), a túnica externa é suprida com oxigênio e nutrientes por microvasos sanguíneos denominados vasa vasorum^(9,39) e que derivam do próprio vaso que os contém ou de vasos sanguíneos adjacentes^(21,27,40). Tais microvasos formam um plexo que se ramifica profusamente⁽²⁶⁾ na túnica externa e perfura a membrana elástica externa, enviando ramificações desde a metade até os dois terços mais externos da túnica média^(21,24,26,27,29). Normalmente, a pressão parcial de oxigênio intramural nos vasos sanguíneos é menor do que a alta pressão parcial de oxigênio existente no lúmen arterial, o que favorece o processo de difusão do lúmen para a túnica interna e para o terço proximal da túnica média⁽³⁶⁾, e o que faz com que somente ocasionalmente alguns vasa vasorum atravessem os dois terços externos da túnica média em direção à túnica interna⁽⁴⁰⁾. Deste modo, a nutrição de uma artéria é efetuada por difusão a partir do lúmen e por meio dos vasa vasorum da túnica externa⁽⁴¹⁻³⁾.

Etimologicamente, o termo vasa vasorum significa “vasos dos vasos”^(21, 24,39) ou, de forma menos literal, “vasos sanguíneos dos vasos sanguíneos”⁽⁴⁴⁾. Assim, os vasa vasorum podem considerados “vasos sanguíneos dentro de um vaso sanguíneo”⁽²⁷⁾. Os vasa vasorum compõem-se de capilares⁽⁴⁰⁾, arteríolas^(38,39) e vênulas^(32,33,52) (Figura 01), apresentando um diâmetro do lúmen menor que 100 µm, e portanto sendo visíveis apenas com o auxílio do microscópio⁽²³⁾. Nas artérias elásticas e em grandes artérias musculares, os vasa vasorum situam-se na túnica externa e na parte mais externa da túnica média⁽³⁶⁾, enquanto que nas veias podem localizar-se em toda a túnica média⁽⁹⁾ e, eventualmente, na túnica interna⁽²³⁾. Esta maior abundância de vasa vasorum na parede das veias é atribuída à escassez de oxigênio e nutrientes no sangue venoso⁽²⁶⁾. Em grandes veias, os vasa vasorum nutrem a túnica externa, enquanto que em veias de médio calibre que possuam uma parede desenvolvida (tais como as veias safena magna e femoral), os vasa vasorum suprem a túnica externa e pelo menos a metade externa da túnica média⁽⁹⁾. Os vasa vasorum são ricos em nervos, com exceção dos capilares e das vênulas pós-capilares⁽²³⁾.

As artérias coronárias podem ser consideradas como sendo vasa vasorum amplamente alargados⁽⁴⁵⁾ e, analogamente, possuem para o miocárdio uma função similar à dos vasa vasorum de sua parede arterial⁽²⁷⁾. Ambas as artérias coronárias fornecem vasa vasorum para a parte ascendente da aorta⁽³⁹⁾, anastomosam-se com os vasa vasorum dos outros grandes vasos cardíacos e, ao nível das áreas de reflexão do pericárdio seroso, com as artérias dos órgãos vizinhos⁽⁴⁶⁾. Além de estar presentes na túnica externa e na porção mais externa da túnica média, os vasa vasorum podem ser encontrados no tecido adiposo epicárdico periarterial, embora os vasos sanguíneos do tecido adiposo epicárdico não envolvam propriamente a parede arterial⁽⁴⁷⁾. Os vasa vasorum possuem finos nervos vasomotores e são acompanhados de pequenos vasos linfáticos⁽²¹⁾, e é sabido que a oclusão dos vasa vasorum resulta em mudanças degenerativas nas paredes dos vasos que suprem⁽⁴⁸⁾.

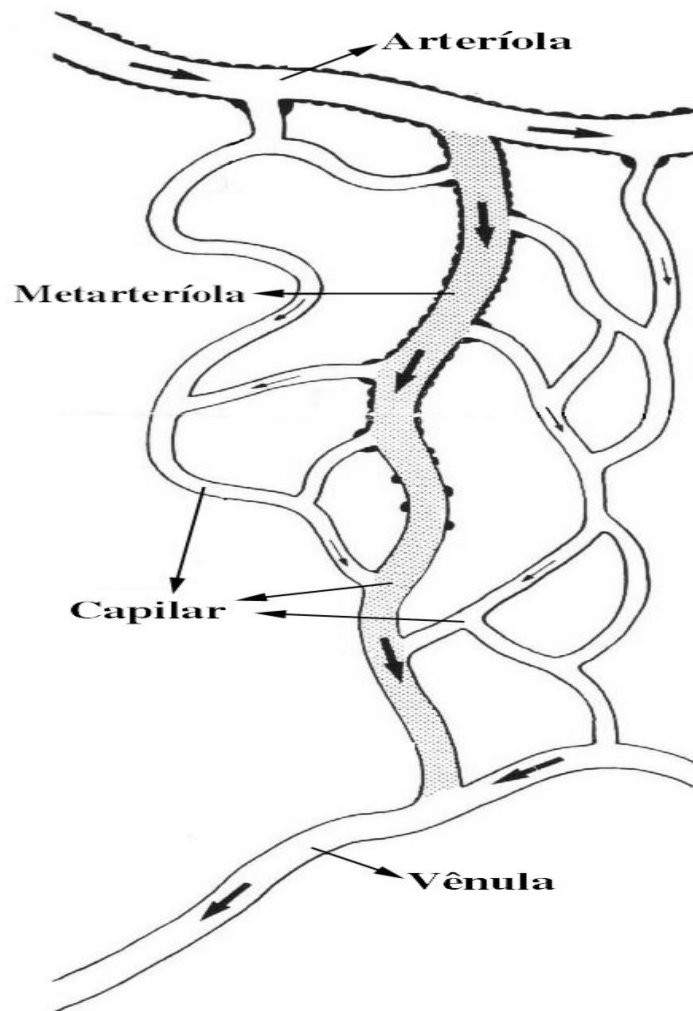


Figura 01. Tipos de vasa vasorum da túnica externa coronária. As arteríolas e vênulas apresentam subtipos histológicos identificáveis à microscopia de luz.

1.3.2 – Diferenças Histológicas entre Artérias e Veias

O leito vascular venoso é mais abundante do que o arterial, sendo as veias responsáveis por conter 64% a 80% do sangue circulante no organismo^(22,23,49), enquanto que as artérias contribuem com cerca de 13%, e a microcirculação com aproximadamente 7%⁽⁴⁹⁾. Com efeito, pode-se encontrar para cada artéria duas ou mais veias no mesmo território, e as que acompanham as artérias musculares (uma de cada lado) são denominadas veias acompanhantes ou satélites. A distribuição topográfica destas veias é mais variável em relação à das artérias, e anastomoses ocorrem mais amiúde entre elas. As artérias e veias – de qualquer calibre que sejam – apresentam as túnicas interna, média e externa, com a estrutura destas túnicas variando conforme o tamanho do vaso sanguíneo⁽⁵⁰⁾. As artérias são estreitas em relação ao diâmetro de seu lúmen e possuem mais células musculares lisas em suas paredes em relação às veias⁽²⁸⁾. Na maioria das artérias, a medida da espessura da parede aproxima-se da medida do diâmetro do lúmen⁽²⁶⁾, sendo assim a parede das artérias musculares muito mais espessa do que a das veias correspondentes⁽³⁹⁾. A túnica externa das veias e das artérias é contínua com o tecido conectivo colágeno de sustentação de outros vasos sanguíneos⁽²⁶⁾.

As veias possuem paredes mais finas^(23,44), um lúmen maior⁽²⁶⁾ e mais irregular⁽²³⁾ e que contém válvulas. As válvulas que consistem de delicadas projeções semilunares da túnica interna compostas de tecido fibroelástico revestido em ambos os lados por endotélio⁽⁴⁴⁾, e somente se encontram presentes em veias com mais de 2 mm de diâmetro⁽²²⁾. Como as paredes das veias são mais delgadas que as das artérias, as veias tendem a se apresentar achatadas quando vazias e cilíndricas quando túrgidas por sangue⁽⁵⁰⁾. As camadas muscular e elástica das veias não são tão bem desenvolvidas; contudo, a fina camada de células musculares lisas contráteis permite um certo grau de vasoconstrição⁽²⁰⁾. O tecido conectivo venoso é mais proeminente do que nas artérias^(22,30), o que propicia uma túnica externa mais espessa e proeminente⁽²²⁾. À semelhança das veias, as artérias são supridas por vasa vasorum, embora estes pequenos vasos nutritivos sejam mais abundantes nas veias⁽³⁹⁾.

Nas grandes veias, os vasa vasorum da túnica externa eventualmente podem alcançar a túnica interna⁽⁵⁰⁾. As veias de médio calibre, por sua vez, possuem uma túnica interna com endotélio, válvulas e mínima quantidade de tecido conectivo, além de uma

túnica média com vasa vasorum, células musculares lisas e tecido conectivo, e uma túnica externa com vasa vasorum, células musculares lisas e uma camada relativamente espessa de tecido conectivo⁽⁹⁾. Já as veias de pequeno e médio calibres caracterizam-se por uma túnica interna com revestimento endotelial pouco proeminente, podendo haver a formação local de pregas. Sua túnica média fina possui duas ou mais camadas de fibras musculares lisas circulares, enquanto que sua túnica externa mostra ser bem desenvolvida, composta de espessas fibras colágenas dispostas em sentido longitudinal e que se fundem com o tecido conectivo colágeno adjacente. As veias de pequeno calibre apresentam um diâmetro de 1 a 9 mm e, a título de comparação, incluem as veias de tamanho similar ao da veia jugular externa⁽²²⁾. As menores veias são conhecidas como vênulas, que se unem para formar plexos venosos⁽³⁹⁾.

1.3.3 – Tipos de Vasa Vasorum

1.3.3.1 – Capilares

Os capilares são vasos sangüíneos de paredes finas que conectam os lados arterial e venoso da circulação sangüínea, estando geralmente dispostos em redes comunicantes denominadas leitos capilares. Interpõem-se entre arteríolas e vênulas⁽²²⁾, de maneira que o sangue fluente seja conduzido aos leitos capilares pelas arteríolas e levado pelas vênulas em direção ao coração. À medida que o sangue é forçado através dos leitos capilares pela pressão hidrostática arterial ocorrem trocas de nutrientes com os tecidos circunvizinhos⁽³⁹⁾.

Constituem-se de única camada de células endoteliais pavimentosas, uma lâmina basal contínua⁽²³⁾ e uma fina camada de tecido conectivo rico em fibras de tecido conectivo colágeno⁽²⁰⁾. As células endoteliais são achatadas^(16,27) e curvilíneas (com o seu maior eixo situado na mesma direção do fluxo sangüíneo)⁽³⁰⁾ e com extremidades afiladas cujas margens são unidas por junções oclusivas⁽²⁹⁾. Os núcleos da célula endotelial salientam-se no lúmen capilar⁽²⁶⁾, e à delgada membrana basal dos capilares associam-se células especiais denominadas pericitos⁽⁵⁰⁾. Os pericitos localizam-se ao longo da superfície externa dos capilares, onde parecem circundá-los, apresentando prolongamentos primários e secundários que envolvem os capilares e formando junções comunicantes com as células

endoteliais⁽³⁰⁾. Os pericitos são achatados e possivelmente apresentam uma função contrátil⁽²⁶⁾.

O diâmetro dos capilares é, algumas vezes, semelhante ao das hemáceas contidas em seu interior⁽²⁶⁾, podendo oscilar de 5 μm ou menos^(23,50) até 40 μm ⁽²⁶⁾, quando abertos⁽⁵¹⁾. Capilares não possuem músculo liso nem túnica média⁽⁵²⁾ (Figura 02), estando a túnica externa também ausente⁽²⁶⁾ ou composta apenas de uma fina camada de tecido conectivo que se continua com o conectivo circundante⁽²³⁾. A quantidade e a natureza do tecido conectivo da túnica externa pode influir na troca de fluidos transcapilares⁽²³⁾. Em corte longitudinal, os núcleos dos capilares apresentam-se alongados, enquanto que em corte transversal expõem um formato mais arredondado⁽²⁶⁾, em “anel de sinete”⁽²⁸⁾ (Figura 02), podendo-se mesmo visibilizar 2 ou 3 células endoteliais⁽⁵²⁾.

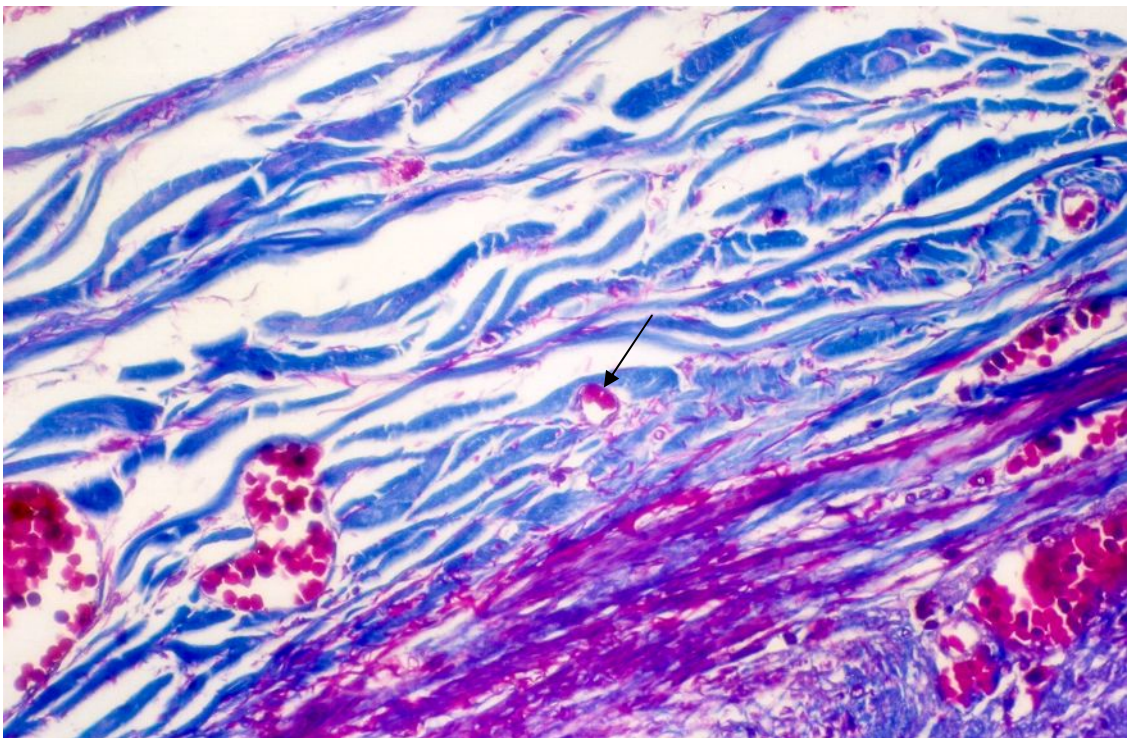


Figura 02. Capilar (seta) visibilizado na túnica externa coronária em aumento de 370 X à microscopia de luz, e corado em tricrômico de Masson. Notar hemáceas ocupando o seu lúmen e a ausência de túnica média.

1.3.3.2 – Metarteríolas

As metarteríolas são vasos sangüíneos estreitos que derivam das arteríolas menores⁽⁵²⁾ e que originam os capilares. Apresentam-se rodeadas de anéis de células musculares lisas denominados esfínteres pré-capilares, cuja constrição impede a entrada de sangue no leito capilar⁽²²⁾. Uma vez que as metarteríolas esvaziam o seu conteúdo sangüíneo nos capilares e nas vênulas, encontram-se capacitadas a funcionar como canais de desvio sangüíneo, o que faz com que o leito capilar receba sangue somente de maneira intermitente⁽⁹⁾ (Figura 03).

As metarteríolas possuem um diâmetro do lúmen que pode variar de 10 μm (na proximidade com os capilares) a 100 μm (na transição com as pequenas arteríolas)^(23,51,52). Diferem das arteríolas pelo fato de sua camada de músculo liso eventualmente não ser contínua⁽³⁰⁾. Possuem uma túnica interna com endotélio, uma túnica média com uma camada contendo grupos disseminados de células musculares lisas⁽⁵¹⁾ (Figura 03), e uma túnica externa com uma camada extremamente delicada de tecido conectivo⁽⁹⁾. As metarteríolas não possuem uma membrana elástica interna⁽⁵³⁾. Na túnica média, as células musculares lisas das metarteríolas encontram-se separadas (Figura 03), e cada uma dessas células circunda o endotélio de um capilar que nasce da metarteríola, controlando o fluxo de sangue no leito capilar provavelmente por um mecanismo esfínteriano⁽³⁰⁾.

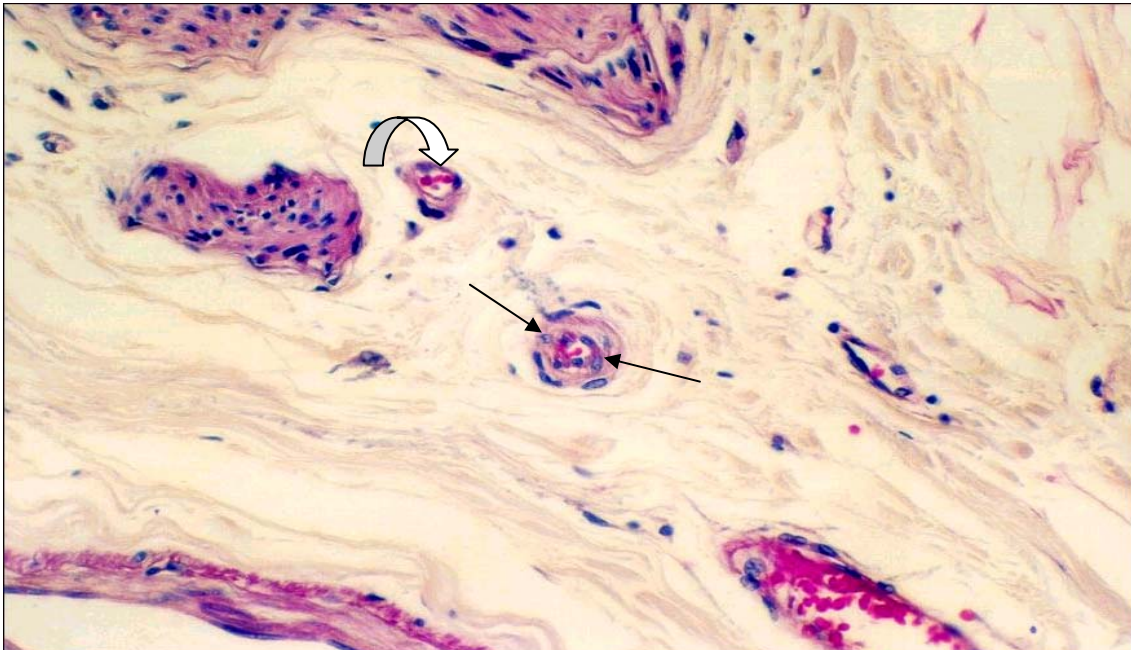


Figura 03. Metarteríola da túnica externa coronária à microscopia de luz (centro), em aumento de 370 X, e corada em tricrômico de Masson. Notar a camada única de células musculares lisas na túnica média (setas). Comparar com um capilar de maior diâmetro, caracteristicamente desprovido de túnica média (seta curva).

1.3.3.3 – Arteríolas

As arteríolas são as menores artérias, apresentando lúmens relativamente estreitos e paredes musculares espessas que regulam o grau de pressão dentro do sistema arterial^(22,39). As arteríolas caracterizam-se pela presença de uma membrana elástica interna fina⁽²³⁾ e nítida⁽⁹⁾, camadas regulares e concêntricas de músculo liso^(26,31,54) e espessura da parede semelhante ao diâmetro do lúmen arterial em cortes histológicos^(9,22,53). As arteríolas maiores possuem uma distinta membrana elástica interna, diferentemente do que ocorre nas vênulas⁽²⁷⁾. As arteríolas contêm mais músculo liso do que tecido elástico⁽⁴⁴⁾, e uma camada muscular lisa bem desenvolvida na túnica média permite uma vasoconstrição potente⁽²⁰⁾. As pequenas e as grandes arteríolas possuem de duas a seis camadas de células

musculares lisas^(29,30,52), enquanto que as arteríolas maiores (oriundas de artérias de pequeno calibre) podem apresentar mais de 40 camadas de células musculares lisas^(26,54).

O endotélio da túnica interna das arteríolas é sustentado por uma delgada camada subendotelial constituída de tecido conectivo colágeno tipo III e poucas fibras elásticas embebidas em substância amorfa. As pequenas arteríolas constituem-se de um endotélio com lâmina basal, uma camada subendotelial não proeminente e algumas fibras elásticas em vez de uma membrana elástica interna. Uma delgada e fenestrada membrana elástica interna está ausente em arteríolas de pequeno calibre, mas encontra-se presente em arteríolas de maior calibre. A túnica média compõe-se predominantemente de células musculares lisas dispostas de modo circular ou espiralado, com a presença de elastina limitada às lâminas interna e externa^(23,53). As arteríolas não possuem uma membrana elástica externa definida^(29,30), e a túnica externa mostra ser pouco desenvolvida e composta de tecido conectivo frouxo e de fibras nervosas^(9,30).

As arteríolas com um diâmetro do lúmen maior que 30 μm e menor que 100 μm , portanto visíveis apenas microscopicamente⁽²³⁾, são consideradas pequenas arteríolas^(22,23,53). Estas possuem uma túnica média composta de duas lâminas circulares de células musculares lisas^(23,26,30) (Figura 04) e membranas elásticas interna e externa pouco nítidas nas arteríolas menores que 50 μm ^(23,29,30,52). A espessura da parede das pequenas arteríolas pode equivaler à metade do diâmetro do lúmen⁽²³⁾, e tudo o que se pode notar da túnica interna são os núcleos das células endoteliais achatadas⁽²⁶⁾. A túnica externa das pequenas arteríolas apresenta uma bainha fina e mal definida de tecido conectivo⁽²⁹⁾ que se funde de maneira imperceptível com o tecido conectivo de sustentação adjacente⁽²⁶⁾.

As arteríolas maiores (ou grandes arteríolas) podem ser definidas como os vasos do sistema arterial com um diâmetro do lúmen entre 100 μm e 300 μm , sendo que as arteríolas com diâmetro do lúmen inferior a 100 μm podem ser visibilizadas somente com o auxílio do microscópio⁽²³⁾. Sua túnica interna é muito delgada e compreende um revestimento endotelial, um pequeno tecido de sustentação de tecido conectivo colágeno, uma fina membrana elástica interna (porém nítida)⁽⁹⁾ e uma membrana elástica externa. A túnica média das grandes arteríolas é quase totalmente composta de células musculares lisas apresentando de três a seis lâminas concêntricas, e a túnica externa pode ser quase tão espessa quanto a túnica média, fundindo-se com o tecido conectivo colágeno adjacente^(23,26,55) (Figura 05).

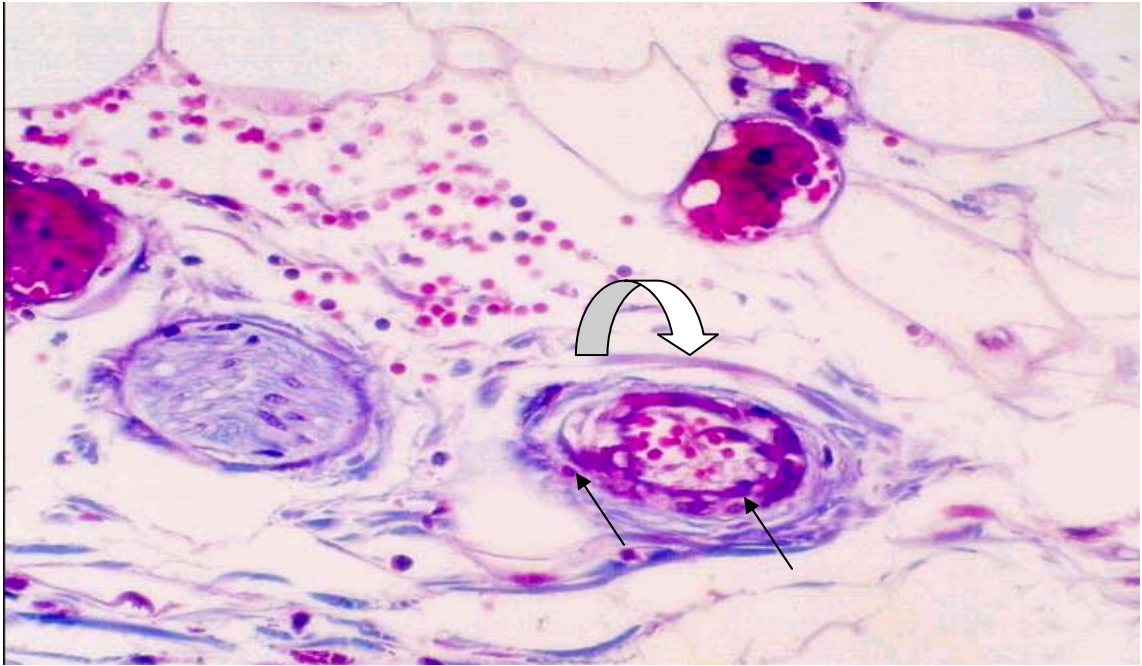


Figura 04. Pequena arteríola (seta curva) corada em tricrômico de Masson à microscopia de luz (magnificação de 370 X). Notar a túnica média com duas camadas circulares de células musculares lisas (setas). Ampliação de 40% no tamanho natural da foto.

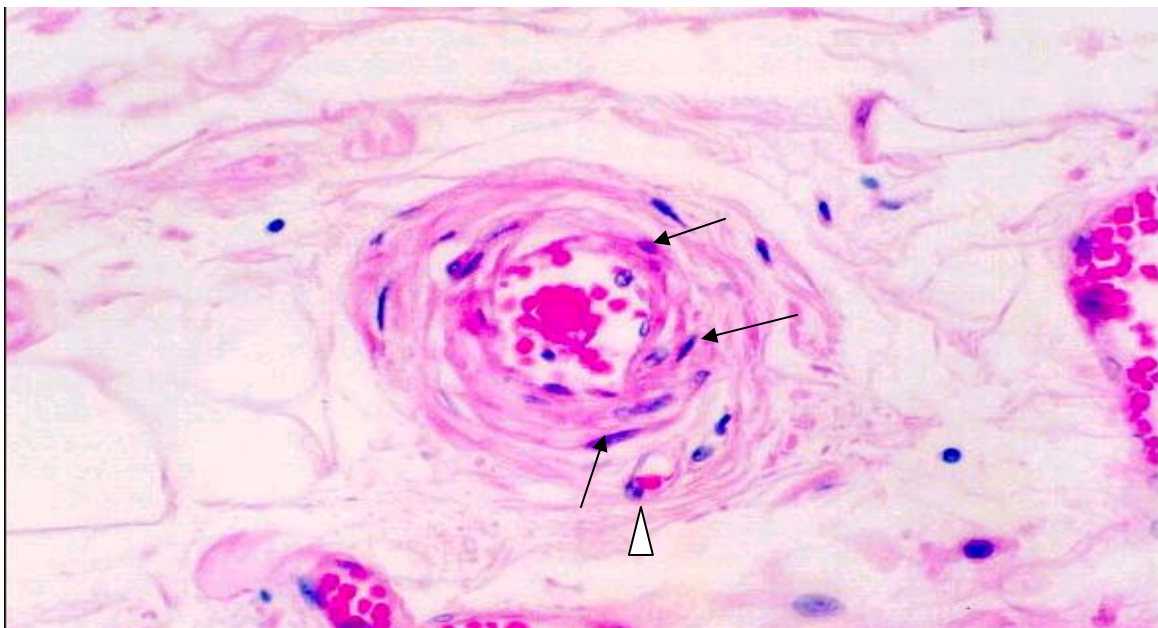


Figura 05. Grande arteríola corada em hematoxilina-eosina, em aumento de 370 X. Notar a túnica média com 3 camadas concêntricas de células musculares lisas (setas) e túnica externa espessa. Comparar com um capilar adjacente (cabeça de seta). Ampliação de 40% no tamanho natural da foto.

1.3.3.4 - Vênulas

As vênulas podem ser identificadas pela irregularidade do lúmen em relação à parede vascular⁽²⁶⁾ e presença de maior quantidade de tecido conectivo em sua túnica externa^(22,23). Também caracterizam-se por uma parede muscular menos espessa que as veias e uma membrana elástica interna menos desenvolvida^(23,26). À semelhança dos capilares, os pericitos (ou células contráteis)⁽²⁹⁾ localizam-se ao longo da superfície externa das vênulas de menor calibre, onde parecem circundá-las, originando prolongamentos primários e secundários que envolvem as vênulas e formando junções comunicantes com as células endoteliais⁽³⁰⁾.

As vênulas pós-capilares ou pericíticas são formadas pela união de vários capilares, possuindo uma estrutura histológica semelhante àqueles, porém de maior diâmetro. Recebem, assim, sangue capilar e possuem um revestimento endotelial, uma membrana basal e pericitos, não havendo uma túnica média verdadeiramente dita^(23,29) e nem uma membrana elástica interna⁽²³⁾. As vênulas pós-capilares possuem de 10 µm a 50 µm de diâmetro de lúmen^(23,30,52). O endotélio é delgado e rodeado por pericitos e fibras reticulares, que são substituídas por células musculares lisas nas vênulas maiores, primeiro como células musculares dispersas e, depois, à medida que o diâmetro da vênula aumenta, as células musculares lisas tornam-se agrupadas, formando uma camada contínua presente nas veias coletoras⁽³⁰⁾. Há ausência de uma túnica média verdadeira nas vênulas pós-capilares, e a túnica externa mostra ser relativamente delgada⁽²³⁾.

As vênulas pós-capilares drenam para as vênulas seguintes na rede de retorno venoso conhecidas como veias coletoras, caracterizadas por um diâmetro maior que o das vênulas pós-capilares (ou seja, acima de 50 µm e até cerca de 100 µm), um maior número de pericitos de revestimento^(9,30) e uma camada única identificável de músculo liso⁽²⁹⁾. As vênulas coletoras contêm uma túnica interna com endotélio, membrana basal e fibras reticulares, podendo haver a presença de uma malha elástica que circunda o endotélio mas que não constitui uma membrana elástica interna propriamente dita⁽²³⁾. As células musculares lisas da túnica média estão organizadas frouxamente em uma única camada que também possui fibroblastos e fibras colágenas^(9,23,30) (Figura 06). A túnica externa, a mais espessa⁽²⁹⁾, é constituída de feixes de fibras colágenas dispostas longitudinalmente, de fibras elásticas e de esparsas células musculares lisas^(9,30). As vênulas coletoras drenam

para vasos de diâmetro progressivamente maior denominados vênulas musculares, cujas paredes contêm uma túnica interna claramente desprovida de fibras elásticas. As vênulas musculares possuem uma túnica média com duas camadas identificáveis de músculo liso^(23,26,29) (Figura 07), uma membrana elástica interna pouco definida, e uma túnica externa relativamente espessa⁽²³⁾.

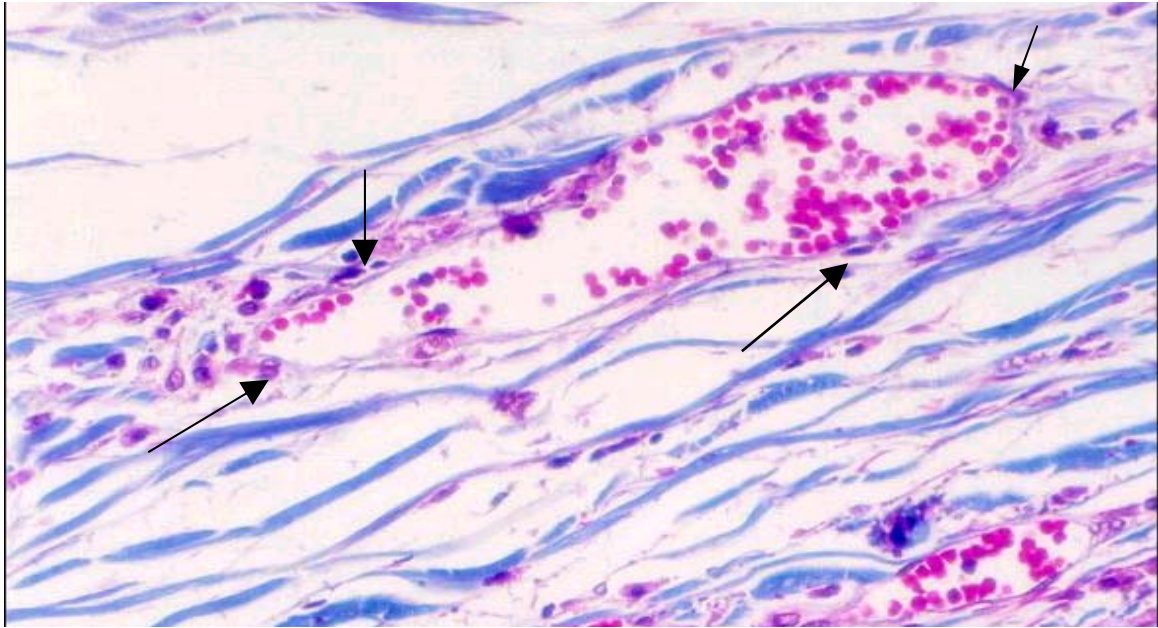


Figura 06. Vênula coletora em aumento de 370 X, corada em tricrômico de Masson. Notar a camada única de células musculares lisas na túnica média (setas). Ampliação de 40% no tamanho natural da foto.

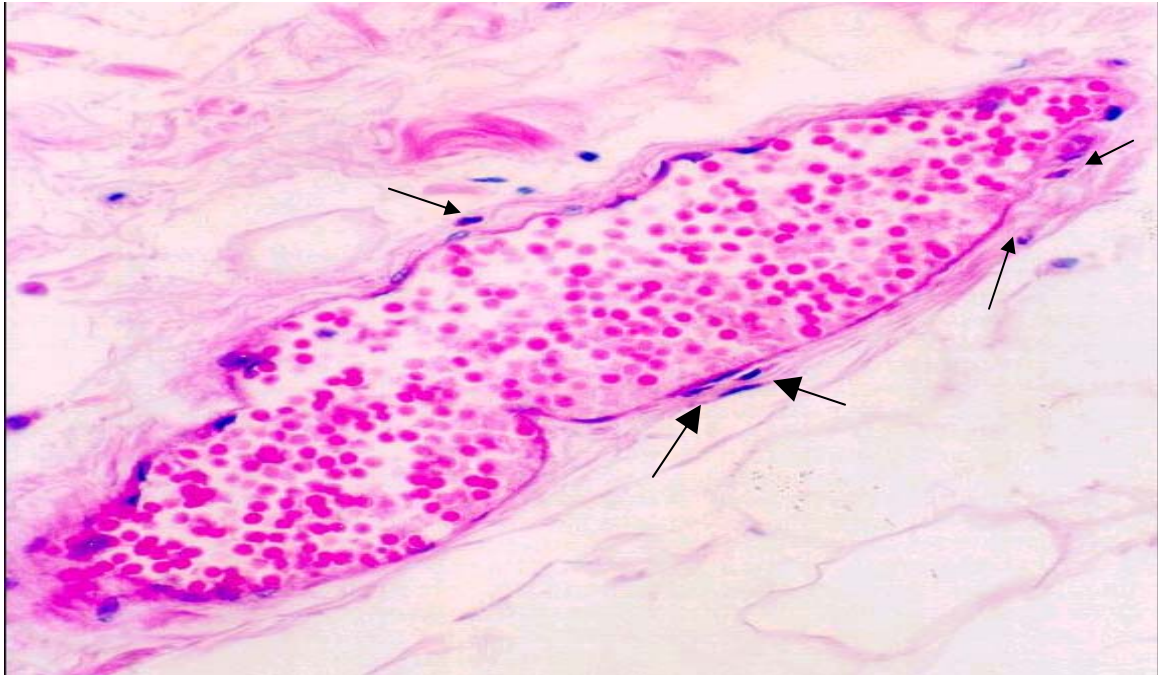


Figura 07. Vênula muscular em aumento de 370 X, corada em hematoxilina-eosina. Notar a presença de duas camadas de células musculares lisas em sua túnica média (setas). Ampliação de 40% no tamanho natural da foto.

1.4 – Aterosclerose Coronariana

1.4.1 – Conceito

A aterosclerose (sklerosis ou endurecimento) das artérias coronárias⁽³⁹⁾ é uma doença lentamente progressiva caracterizada pelo acúmulo de lipídios e elementos fibrosos nas paredes das artérias de médio e grande calibres^(2,11), cujo fator etiopatogênico básico consiste em uma lesão do tipo placar⁽¹¹⁾. A aterosclerose mostra ser uma forma de arteriosclerose que envolve a deposição de material gorduroso, principalmente nas paredes de artérias condutoras (musculares ou distribuidoras). O termo arteriosclerose significa espessamento e perda da elasticidade das paredes arteriais. Os três tipos de arteriosclerose são a aterosclerose⁽⁵¹⁾, a arteriosclerose de Monckeberg e a arteriolosclerose (esta associada principalmente à hipertensão arterial). De maneira genérica, a aterosclerose caracteriza-se

por placas fibrogordurosas elevadas na túnica interna, formadas a partir da deposição de lipídios, proliferação de células musculares lisas e síntese de matriz extracelular⁽¹³⁾.

O processo aterosclerótico se inicia por meio de lesão às células endoteliais com exposição do tecido conectivo subjacente. A conseqüente perda das propriedades anti-trombogênicas do endotélio resulta em um processo de agregação plaquetária, e as túnicas interna e média passam a ser infiltradas de lipídios. Espessamento da túnica interna ocorre, em seguida, por meio da adição de tecido conectivo colágeno e elastina. Plaquetas passam a liberar substâncias mitogênicas que estimulam a proliferação de células musculares lisas. Tal espessamento da túnica interna é também denominado placa ateromatosa e se agrava com danos repetidos ao endotélio vascular. Tal processo se torna mais lesivo em pequenos vasos, principalmente nas artérias coronárias, onde a oclusão local pode resultar em um infarto do miocárdio⁽²⁷⁾.

Assim, a aterosclerose coronariana pode ser entendida, em linhas gerais, como um processo morfológico angiopático que afeta a túnica interna de certas artérias, principalmente a artéria aorta e as suas três primeiras ordens de ramificação. O processo aterosclerótico na túnica interna inicia-se com lesões precursoras hiperplásicas e infiltrativas que progridem para um estado de placa fibrosa com estreitamento do lúmen gradativo até um estado de comprometimento vascular hemodinâmico, ocasionando isquemia ou necrose e sintomas de morte iminente. A fase precoce da formação da placa aterosclerótica encontra-se acompanhada por respostas adaptativas da parede arterial. Tal processo de remodelamento na parede da artéria acometida pode retardar o estreitamento do lúmen arterial até que o crescimento da placa aterosclerótica atinja um estágio tão avançado que os processos adaptativos não surtam mais efeito⁽⁵⁶⁾.

Em idade avançada, modificações fisiológicas regressivas não podem ser claramente distinguidas das modificações patológicas semelhantes que conduzem à arteriosclerose ou à aterosclerose. Modificações nos limites entre involução normal e condições patológicas incluem aumento na espessura da parede vascular, aumento no número das tramas de ligação entre fibras colágenas, diminuição relativa no retículo endoplasmático das células musculares lisas, espessamento irregular e desigual da túnica interna (por migração e proliferação do músculo liso e acúmulo de seus produtos), deposição de sais de cálcio e lipídios na túnica média das artérias musculares e separação

da membrana elástica interna. As artérias mais afetadas por aterosclerose são a aorta, coronárias e cerebrais⁽²³⁾.

1.4.2 – Etiologia e Patogenia

A teoria científica do século XIX sobre a patogenia da aterosclerose envolveu duas escolas de pensamento: a teoria lipídica de Virchow e a teoria de incrustação de Von Rokitansky⁽⁵⁷⁾. Virchow sugeriu que o acúmulo de lipídios na parede arterial seria secundário à sua passagem do sangue para o endotélio; a seguir, os lipídios formariam complexos com os glicosaminoglicanos. Von Rokitansky sugeriu que a deposição de fibrina e a subsequente organização pelos fibroblastos levariam ao espessamento da túnica interna; este processo de espessamento levaria a um acúmulo secundário de lipídios. Historicamente, essas hipóteses se destacaram para explicar a origem das lesões ateroscleróticas: segundo Von Rokitansky (1852), tais lesões seriam decorrentes de um processo de trombose mural não-oclusiva; para Virchow (1856), a aterosclerose seria uma espécie de inflamação crônica da parede arterial⁽²⁹⁾.

A combinação dessas duas hipóteses encerra o ponto-de-vista atual sobre o início do processo aterosclerótico⁽⁵⁸⁾. Assim, o mecanismo básico do processo aterosclerótico consiste em uma reação inflamatória crônica à injúria proposta há mais de um século e, recentemente, revisada e confirmada^(29,59). A aterogênese pode ser considerada uma resposta inflamatória protetora a uma agressão do endotélio^(29,60). De fato, a maioria das teorias postula alguma lesão do endotélio ou da musculatura lisa subjacente da parede arterial, seguida de migração lesional para a túnica interna e subsequente proliferação das células musculares lisas⁽¹³⁾.

A lesão vascular e a formação do trombo são eventos centrais no início e na evolução do processo aterosclerótico e no início das síndromes coronárias agudas. Lesão branda crônica do alinhamento endotelial coronário causada por distúrbios no padrão do fluxo sanguíneo, forças locais de cisalhamento aumentadas pela hipertensão, e fatores circulantes como hipercolesterolemia, lipoproteínas oxidadas, produtos finais glicosilados no diabetes, aminas vasoativas, possivelmente substâncias químicas irritantes existentes na

fumaça do tabaco, complexos imunes e infecção potencializam esta lesão crônica branda que, por sua vez, ocasiona o acúmulo de lipídios e macrófagos^(13,58). Uma vez que a lesão endotelial tenha ocorrido, plaquetas aderem-se ao local injuriado, iniciando um processo de coagulação para a prevenção de perda sangüínea. As células endoteliais injuriadas reagem liberando agentes quimiotáxicos e substâncias químicas que aumentam a permeabilidade do endotélio ao tecido adiposo e ao colesterol, o que permite a penetração desses elementos nas áreas mais profundas da túnica interna arterial⁽⁶¹⁾.

1.4.3 – Funções do Endotélio Vascular

O endotélio vascular possui complexos juncionais intercelulares (tipo tight junctions) que atuam como uma barreira permeável seletiva entre o sangue e os tecidos. O endotélio apresenta funções sensoriais e de execução, podendo gerar moléculas que regulam o processo de trombose, inflamação, tono e remodelamento vasculares⁽⁶²⁾. Os fatores de crescimento apresentam importante função na patogênese e desenvolvimento da aterosclerose, ao regularem a proliferação celular, migração, diferenciação e apoptose. O fator de crescimento endotelial vascular mostra ser um potente mitógeno para as células endoteliais, sendo que vários tipos celulares (tais como cardiócitos e células musculares lisas vasculares) podem sintetizá-lo. Também os megacariócitos, linfócitos, macrófagos e neutrófilos são fontes produtoras do fator de crescimento endotelial vascular. Níveis séricos elevados deste fator (produzido pelas células mononucleares sangüíneas periféricas) correlacionam-se positivamente com a extensão do dano miocárdico no infarto agudo do miocárdio⁽⁶³⁾.

O endotélio intacto apresenta características não trombogênicas. Os principais componentes anti-trombóticos das células endoteliais são os glicosaminoglicanos da superfície celular, a trombomodulina, a prostaciclina, o óxido nítrico, a ADPase e os ativadores do plasminogênio. Os glicosaminoglicanos e a trombomodulina mostram ser anti-coagulantes, sendo a trombomodulina a principal proteína de membrana celular nos capilares, correspondendo à quase totalidade das proteínas de superfície da membrana endotelial⁽⁶⁴⁾. A trombina liga-se à trombomodulina, que por sua vez sofre alterações na

conformação estrutural de sua molécula, perdendo assim a capacidade de ativar os fatores V, VIII e XIII da coagulação, de interagir com o fibrinogênio e de ativar as plaquetas. O complexo formado por ambas as proteínas intensifica a atividade da proteína C, que inativa os fatores Va e VIIa da coagulação⁽⁶⁵⁾. Em seguida, o complexo trombomodulina-trombina sofre interiorização celular e, nos lisossomos, a trombina é liberada e degradada, havendo assim um retorno da trombomodulina à superfície da membrana endotelial⁽⁶⁴⁾.

A prostaciclina, o óxido nítrico e a enzima catalisadora da adenosina bifosfato (ou ADPase) são substâncias que inibem a agregação plaquetária, estimulam a desagregação das plaquetas e inibem a adesão plaquetária ou dos monócitos na superfície endotelial⁽⁶⁴⁾. Os ativadores do plasminogênio inibem a deposição de fibrina, em virtude de sua atividade fibrinolítica⁽⁶⁶⁾. A anti-trombina III, a proteína C e a proteína S são outras substâncias séricas que modulam ou inibem os fatores de coagulação ativados. A anti-trombina III inibe a trombina e os fatores XI e IXa, sendo altamente potencializada na presença de heparina. A proteína C mostra ser vitamina K-dependente e, quando ativada, inativa os fatores Va, VIIIa e estimula a fibrinólise. A proteína S – também vitamina K-dependente, é um co-fator necessário para a proteína C ativada⁽⁶⁴⁾.

1.4.4 – Lesão Inicial Aterosclerótica

Todos os tipos de injúria da parede arterial reduzem a eficácia da barreira endotelial e aumentam a permeabilidade do endotélio para lipoproteínas séricas e a vários tipos de fatores mitogénicos musculares lisos (incluindo o solúvel fator de crescimento plaquetário)^(61,67). Sete tipos de injúria à parede arterial têm sido reconhecidos: turbulência hemodinâmica, hipertensão arterial sistêmica e seus hormônios vaso-ativos correlacionados, agressões metabólicas (incluindo a hiperlipidemia e a homocisteinemia) e auto-imunes, viroses, produtos químicos industriais e obstrução da túnica externa dos vasos linfáticos⁽⁶⁸⁾. Mesmo uma competição entre a lipoproteína a [ou apo(a)] e o fator de ativação do plasminogênio na superfície da membrana endotelial são exemplos de agentes causadores de lesão endotelial. Quando de intensidade moderada, ocasionam um aumento

funcional da permeabilidade endotelial e mesmo uma perda das junções interendoteliais, quando intensos⁽⁶⁹⁾.

Tais agentes geram lesões degenerativas nas células endoteliais ou em junções intercelulares (perda do alinhamento das junções interendoteliais levando ao seu estreitamento) e promovem a penetração de macromoléculas do plasma na parede arterial de três maneiras: diretamente pelo citoplasma endotelial ou pelas junções intercelulares (ambos alterados) ou pelo transporte intra-citoplasmático de monócitos migrantes. Durante a injúria da parede arterial, as moléculas lipoproteicas atravessam maciçamente o endotélio por meio de três diferentes mecanismos: diretamente, em virtude da vacuolização do citoplasma endotelial, através das estreitas junções celulares (tipo gap junctions) que se desenvolvem entre as células endoteliais, e carregadas no interior do citoplasma de monócitos migrantes⁽⁶⁷⁾.

Dentre as principais forças físicas que atuam sobre o endotélio vascular, o impacto local do fluido sangüíneo (ou estresse de cisalhamento) altera a morfologia das células endoteliais⁽⁶¹⁾ (Figura 08). Deste modo, as células do endotélio situadas nas regiões tubulares das artérias – onde o fluxo de sangue é uniforme e laminar – apresentam um formato elipsóide e encontram-se alinhadas em direção ao fluxo sangüíneo. Já as células endoteliais localizadas nas regiões de ramificação arterial ou de curvaturas – onde o fluxo de sangue não é uniforme – possuem um formato poligonal e não apresentam uma orientação espacial particular. Estas áreas mostram um aumento de permeabilidade a macromoléculas de colesterol, tais como a molécula de LDL-colesterol (ou lipoproteína de baixa densidade), que passam a ser transportadas e retidas na matriz subendotelial⁽²⁾. As células endoteliais lesadas podem também ser estimuladas a expressar moléculas de aderência leucocitária e a secretar citocinas (substâncias quimiotáticas para leucócitos e para células musculares lisas), além de fatores de crescimento para todos os tipos celulares da parede arterial⁽⁷⁰⁾.

Além de haver a liberação de uma série de substâncias vasoativas na lesão do endotélio por estímulos físicos, químicos e hormonais⁽⁶⁴⁾, ocorre um aumento na síntese do fator tissular e da secreção do inibidor tipo 1 do fator ativador do plasminogênio. As células endoteliais lesadas possuem receptores que interagem com leucócitos e plaquetas, sintetizam as endotelinas e tornam-se mais permeáveis às proteínas plasmáticas, especialmente ao fibrinogênio, à imunoglobulina G e aos componentes do complemento.

As endotelinas ET-1, ET-2 e ET-3 mostram ser potentes vasoconstritores, além de apresentarem propriedades mitogênicas e estimularem a secreção do fator natriurético atrial, da aldosterona e de catecolaminas. A hipóxia e as substâncias vasoativas (tais como adrenalina, trombina, angiotensina, vasopressina e endotoxina) estimulam a expressão genética e a secreção das endotelinas^(64,71). Também a dislipidemia altera a integridade endotelial, sendo considerado importante fator na patogênese da aterosclerose (Ross, 1986). O comprometimento do endotélio e o desenvolvimento progressivo da lesão aterosclerótica favorecem a ativação plaquetária, leucocitária e dos sistemas intrínsecos e extrínsecos da coagulação⁽⁶⁴⁾.

Instalada a lesão endotelial, as moléculas de LDL-colesterol atravessam as junções entre as células endoteliais por difusão passiva (Figura 08), e sua retenção na parede vascular parece envolver interações entre o constituinte apolipoproteína B da molécula de LDL-colesterol (ou apoB) e proteoglicanos da matriz extracelular. Em adição à molécula de LDL-colesterol, outras lipoproteínas que contêm apolipoproteína B e um peptídeo adicional – denominadas apolipoproteína a [ou apo(a)] – e resíduos celulares podem se acumular na túnica interna e promover aterosclerose em virtude de seu efeito secundário sobre a fibrinólise e sobre o crescimento das células musculares lisas⁽²⁾. No interior do endotélio, as moléculas de LDL-colesterol não são rapidamente fagocitadas, o que sugere que ocorra uma modificação estrutural da molécula de LDL-colesterol dentro da parede arterial⁽⁷²⁾, incluindo-se oxidação lipídica, lipólise, proteólise e agregação. Uma das modificações mais significantes para a formação da lesão aterosclerótica inicial consiste na oxidação lipídica, como resultado da exposição ao estresse oxidativo das células vasculares⁽²⁾ (Figura 08).

A molécula de LDL-colesterol pode ser parcial ou totalmente oxidado pelas quatro principais células presentes nas lesões ateroscleróticas: macrófagos, linfócitos, células endoteliais e células musculares lisas^(64,73). Contudo, os macrófagos parecem ser as células mais ativas⁽⁶⁴⁾. Diversos graus de oxidação de LDL-colesterol podem existir, variando-se desde a peroxidação de alvos fosfolipídicos específicos na superfície dessa partícula – a chamada LDL minimamente oxidada (Figura 08) – até uma extensão oxidação dos lípidos internos e das proteínas da partícula de LDL-colesterol oxidada⁽⁷⁴⁾.

Como consequência da propagação destes processos, ocorre um acúmulo de subprodutos tóxicos, tais como os aldeídos malondialdeído e 4-hidroxinonal, que podem

servir como marcadores do processo de oxidação. Embora a partícula de LDL-colesterol minimamente oxidada possa ser reconhecida pelos receptores de apolipoproteína E (apoE) – sendo que a expressão desses receptores é regulada pelos níveis de colesterol intracelular – a modificação existente na proteína de LDL-colesterol oxidada impede a sua captação por esses receptores. Contudo, tal condição ocasiona alterações da carga da superfície da partícula de LDL-colesterol que suscitam o reconhecimento da mesma pelo receptor removedor (ou scavenger) dos macrófagos e monócitos. Este receptor, por sua vez, não é regulado pelos níveis intracelulares de colesterol, permitindo uma captação maciça de LDL-colesterol⁽⁷⁴⁾.

O mecanismo de oxidação da molécula de LDL-colesterol não se encontra ainda bem esclarecido, embora seja provável que venha a ocorrer no interior das células, em virtude da interação com radicais livres – tais como ânion superóxido ou peróxido de hidrogênio – ou com metabólitos das lipoperoxidases produzidos pelas células. Independentemente do mecanismo, o processo oxidativo modifica a apolipoproteína B100 (ou apo-B100), considerada a principal apoproteína da molécula de LDL-colesterol⁽³⁾. Assim, a teoria oxidativa da aterogênese encontra-se intimamente relacionada ao conceito de disfunção endotelial na formação da lesão aterosclerótica inicial. Parece haver, no processo de aterogênese, uma ação deficiente do fator vasorrelaxador derivado do endotélio^(74,75).

Deste modo, a produção de óxido nítrico estaria deficiente na aterosclerose, o que poderia amplificar as respostas vasoconstritoras e induzir um estímulo de proliferação das células musculares lisas. Contudo, a produção de óxido nítrico encontra-se normalizada ou mesmo aumentada na aterosclerose. A explicação para tal fato residiria na ocorrência de um aumento na destruição do óxido nítrico pelo radical superóxido, o que pôde ser comprovado pela melhora da disfunção endotelial após o uso de superóxido dismutase (antioxidante que remove o radical superóxido)^(74,75).

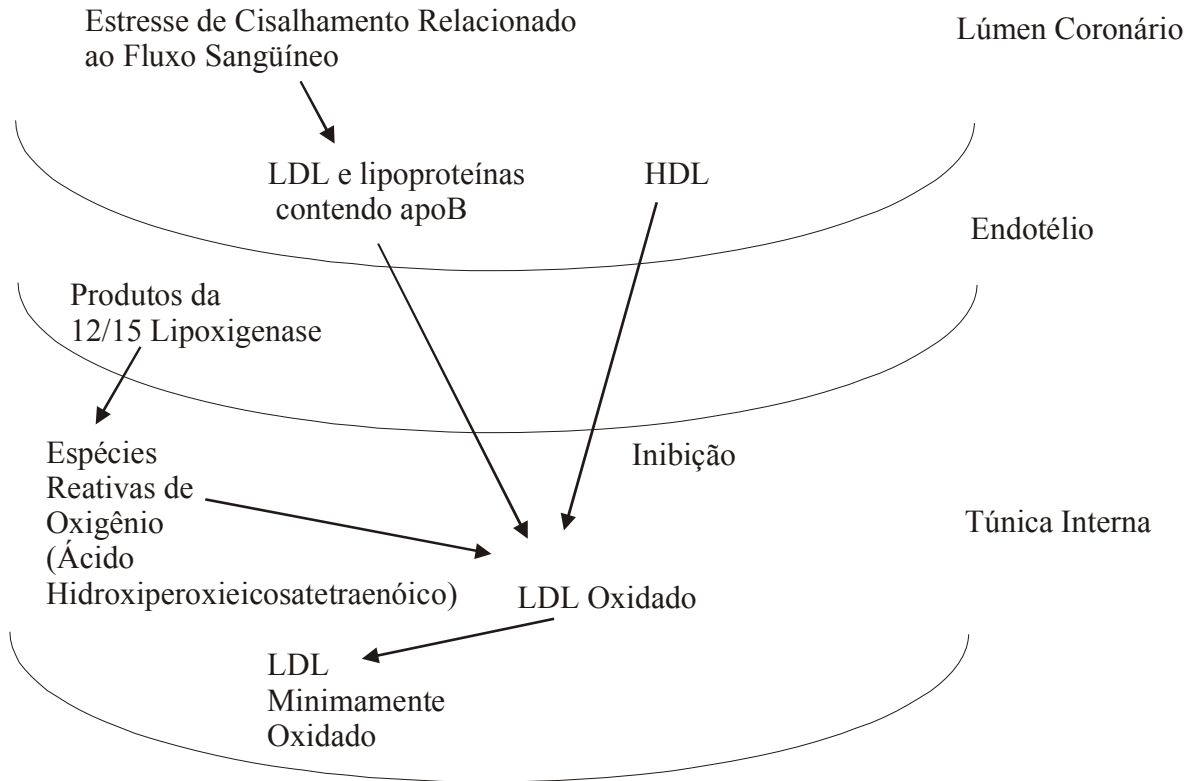


Figura 08. Representação esquemática da lesão inicial aterosclerótica.

1.4.5 – Processo Inflamatório Aterosclerótico

O acúmulo de LDL-colesterol minimamente oxidado estimula, de maneira excessiva, as células endoteliais a produzir moléculas pró-inflamatórias, incluindo moléculas de adesão e fatores de crescimento tais como o fator estimulante de colônias de macrófagos. LDL-colesterol oxidado pode também inibir a produção de óxido nítrico, um mediador químico com múltiplas propriedades anti-aterogênicas, incluindo vasorelaxamento (Figura 09). Outros fatores também encontram-se associados à modulação da inflamação na parede arterial, tais como forças hemodinâmicas, níveis de homocisteína, hormônios sexuais e infecção. Diabetes melito pode promover inflamação, principalmente pela formação de endoprodutos que interagem com receptores endoteliais^(2,76).

Os determinantes moleculares presentes na superfície dos leucócitos e de plaquetas que contribuem para o processo adesivo são conhecidos como moléculas de adesão e são reguladas por mediadores pró-inflamatórios. As moléculas de adesão denominadas integrinas encontram-se expressas na superfície dos leucócitos e necessitam de ativação por agentes quimiotáxicos para que desempenhem função competente. Tanto a presença de tecidos isquêmicos como pós-isquêmicos geram uma variedade de mediadores humorais da inflamação, incluindo-se os radicais livres derivados do oxigênio (por exemplo, o radical superóxido), o fator de ativação plaquetário (ou PAF), leucotrienos B₄ e C₄ e a fração 5a do sistema complemento (ou C5a)^(77,78). Tais mediadores apresentam uma atividade quimiotáxica importante e promovem a ativação e o recrutamento de leucócitos para o local inflamatório. Em seguida ocorre a adesão de leucócitos, facilitada pela modulação das moléculas de adesão expressas tanto na superfície da célula endotelial (tais como a molécula de adesão intercelular-1 ou ICAM-1, molécula de adesão da célula vascular-1 ou VCAM-1 e P-seletina) (Figura 09) quanto na superfície leucocitária (complexo CD11/CD18 e L-seletina)⁽⁷⁸⁾.

O primeiro passo no processo de adesão consiste na presença e recrutamento de leucócitos ao longo da superfície endotelial, o que é mediado por proteínas denominadas seletinas que se aglutinam às proteínas denominadas ligandinas nos leucócitos (Figura 09). A firme adesão de monócitos e linfócitos T ao endotélio pode ser mediada pela integrina VLA-4 presente nestas células, que interage com moléculas de adesão (VCAM-1) do endotélio⁽⁷⁹⁾ (Figura 09) e com uma molécula variante do tipo CS-1 da fibronectina, o que parece ter importância no processo de aterosclerose. A citocina M-CSF ou fator estimulador de colônias de macrófagos e a proteína-1 de recrutamento de monócitos (ou MCP-1) (Figura 09) estimulam a proliferação e a diferenciação de macrófagos e influenciam várias funções dos macrófagos, tais como a expressão de receptores de varredura⁽²⁾.

Assim, a adesão dos monócitos no endotélio está diretamente relacionada à presença de duas classes de proteínas presentes na célula endotelial: as seletinas (E-seletina e P-seletina) e as proteínas pertencentes a um grupo de imunoglobulinas que reúne a molécula de adesão da célula vascular-1 (ou VCAM-1), a molécula de adesão intercelular-1 (ou ICAM-1), a molécula de adesão intercelular-2 (ou ICAM-2) e moléculas de adesão leucocitária endotelial (ou ELAMS), dentre outras. Tais proteínas também promovem a

adesão de leucócitos polimorfonucleares e de linfócitos, o que intensifica o processo imuno-inflamatório. A adesão monocitária pode, também, ser devida a modificações em sua própria expressão genética⁽⁶⁴⁾.

A histamina (assim como a trombina) induz as células endoteliais a rapidamente expressar a molécula de adesão P-seletina (Figura 09) em sua superfície. Também o fator de ativação plaquetário promove a ativação e a mobilização leucocitária para o endotélio lesado, facilitando a adesão leucocitária⁽⁷⁸⁾. As glicoproteínas IIb e IIIa encontram-se expressa em plaquetas e medeiam interações adesivas e agregativas com plaquetas e leucócitos⁽⁸⁰⁾. A agregação plaqueta-leucócito parece contribuir para o processo inflamatório presente na lesão tecidual, uma vez que tal agregação proporciona uma maior liberação de fatores humorais e um aumento na obstrução da microcirculação^(78,80).

A ativação leucocitária libera radicais livres derivados do oxigênio (por exemplo, radical superóxido) assim como derivados do ácido araquidônico (leucotrienos e tromboxano A₂ ou TXA₂), que podem aumentar o tono vasomotor coronário e modular uma resposta do endotélio a diferentes estímulos. Concomitantemente, os leucócitos ativados potencializam a ativação plaquetária. Por outro lado, os produtos liberados por plaquetas ativadas presentes na placa aterosclerótica também aumentam a agregação e a aderência leucocitária no endotélio, provavelmente pelo aumento da expressão de receptores do sistema complemento nos leucócitos humanos^(78,81).

A ativação leucocitária, juntamente com a síntese de moléculas de adesão, propicia a atração química de mastócitos, o que faz com que estes migrem para o interior do endotélio vascular, onde se transformam em macrófagos⁽¹⁶⁾ (Figura 09). A hipótese de que o processo inflamatório possa não ser restrito ao local de lesão aterosclerótica e sim apresentar uma origem sistêmica (com comprometimento simultâneo de outras artérias coronárias e das artérias aorta e dos membros) tem sido cogitada, principalmente em placas ateroscleróticas “vulneráveis” ou mais propensas a ruptura⁽⁸²⁾.

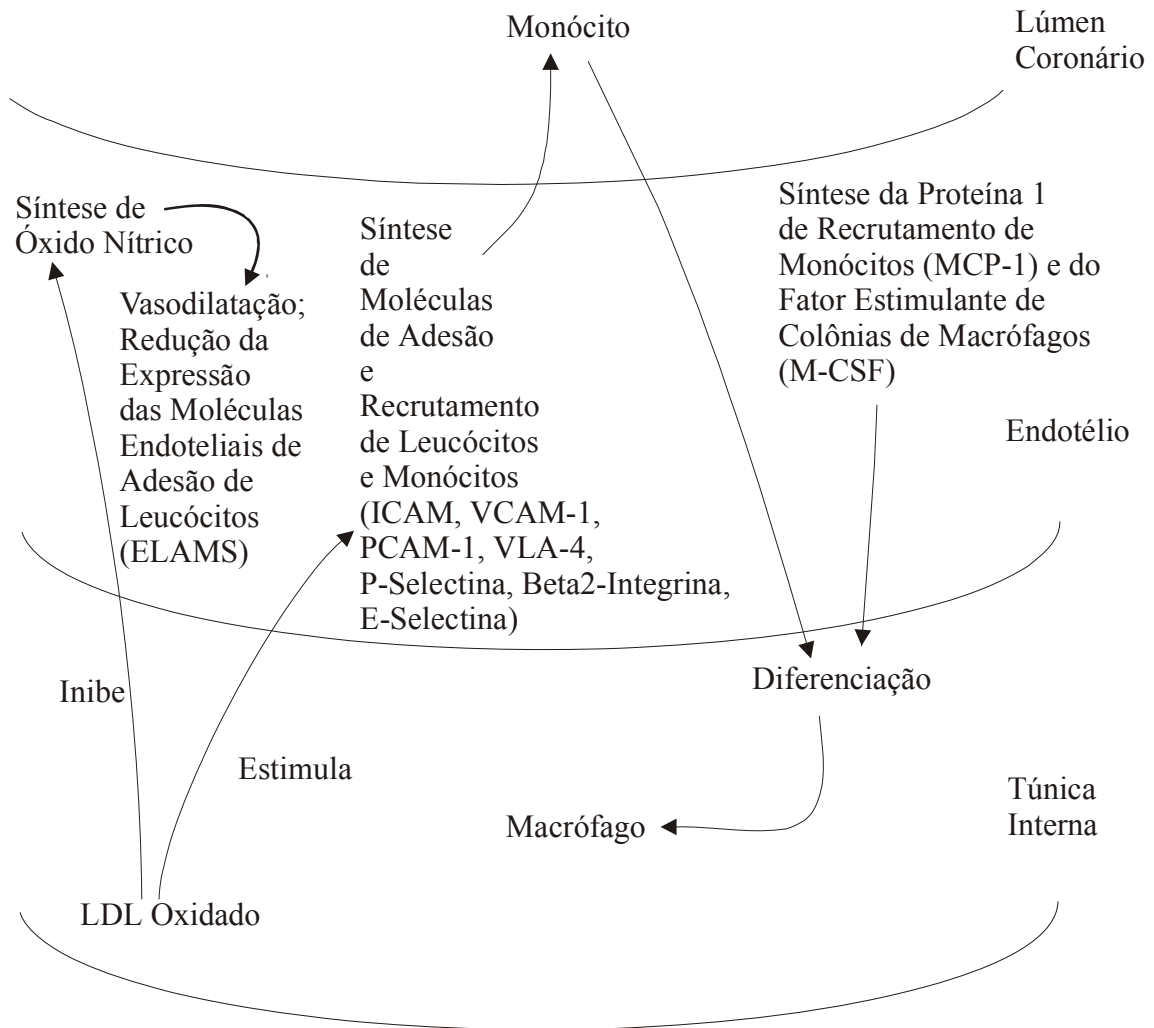


Figura 09. Representação esquemática do processo inflamatório aterosclerótico.

1.4.6 – Formação das “Células Espumosas”

Os monócitos migram para o interior da túnica interna, onde proliferam e se diferenciam em macrófagos que englobam os lipídios, transformando-os em “células espumosas” (ou foam cells) (Figura 10). As células musculares lisas também acumulam lipídios (em especial colesterol) até também se tornar “células espumosas”. A própria oxidação do LDL-colesterol torna-o mais fácil de ser ingerido pelas “células espumosas” e também acelera a aterogênese por outros mecanismos. Os macrófagos contribuem com enzimas, citocinas (como, por exemplo, interleucina 1 e fator de necrose tumoral alfa)

(Figura 10) e outros compostos que propagam a agressão⁽¹³⁾, e interagem com células musculares lisas migrantes da túnica média da parede arterial. O resultado dessa combinação consiste no estágio da aterosclerose denominado faixa ou estria gordurosa (fatty streak), caracterizado por um espessamento da túnica interna por lesões gordurosas amarelo-acinzentadas denominadas placas ateroscleróticas. Com o crescimento de tais placas, montículos músculo-gordurosos começam a se evaginar do lúmen arterial, condição esta chamada de aterosclerose⁽¹⁶⁾.

A molécula de LDL-colesterol deve ser modificada (ou altamente oxidada) antes que possa ser fagocitada de maneira suficientemente rápida pelos macrófagos, a fim de se formar as “células espumosas”. Tal modificação presumivelmente envolve espécies reativas de oxigênio produzidas por células endoteliais e macrófagos, mas várias enzimas podem também estar envolvidas, tais como mieloperoxidase, esfingomielinase e a fosfolipase A₂ secretora (Figura 10), que ocorrem em lesões ateroscleróticas humanas. A enzima mieloperoxidase favorece modificações estruturais na molécula de LDL-colesterol que por sua vez se liga a receptores de varredura dos macrófagos (ou scavengers)⁽⁸³⁾. A esfingomielinase pode promover agregação lipoproteica, levando a um aumento na retenção e na fagocitose por macrófagos⁽⁸⁴⁾, enquanto que a fosfolipase A₂ secretora pode ocasionar oxidação da molécula de LDL-colesterol, que experimentalmente tem propiciado aterosclerose^(2,85).

A molécula de LDL-colesterol oxidada também propicia a ativação de células musculares lisas, induzindo a captação intra-celular de LDL-colesterol por meio dos receptores de varredura (Figura 10) que reconhecem uma grande quantidade de ligandinas, formando as “células espumosas”. A expressão desses receptores é regulada por um fator de transcrição de ligandinas (que incluem ácidos graxos oxidados) e por citocinas (tais como o fator de necrose tumoral alfa e também o interferon gama). Macrófagos secretam ativamente apolipoproteína E, o que pode promover efluxo de colesterol da molécula de LDL-colesterol (Figura 10) e conseqüente inibição da transformação de um maior número de macrófagos em “células espumosas”⁽²⁾.

A molécula de LDL-colesterol oxidada ainda apresenta toxicidade para as células endoteliais, estimulando a produção excessiva de radicais superóxido pelas próprias células endoteliais⁽⁷⁴⁾. A captação da molécula de LDL-colesterol pelos macrófagos mostra ser diretamente proporcional à sua concentração no interior da parede vascular. Além da

formação das células gordurosas, a molécula de LDL-colesterol oxidada apresenta outras características que favorecem a aterogênese: 1) quimiotaxia para os monócitos que, uma vez na túnica interna (como macrófagos), inibem o egresso endotelial da molécula de LDL-colesterol; 2) citotoxicidade devido aos produtos da peroxidação lipídica e 3) interferência na ação ou produção do óxido nítrico. A molécula de LDL-colesterol oxidada, por ser tóxica para os macrófagos, promove um processo inflamatório inicial, seguido de morte celular e perpetuação dos mecanismos inflamatórios e imunológicos com conseqüente progressão da lesão vascular⁽⁶⁴⁾.

Com a evolução do processo aterosclerótico, nem todas as moléculas de LDL-colesterol são englobadas por macrófagos, e parte delas permanece depositada na matriz extracelular sob a forma de grupos de gotículas de gordura⁽⁷⁰⁾. Ocorre, então, um denso acúmulo extracelular de lipídeos, constituindo os chamados núcleos lipídicos (ou lipid core) (Figura 10), formados pela confluência de pequenos grupos de lipídios extracelulares. Esta lesão também é denominada de ateroma, e ocasiona uma intensa desorganização da túnica interna e um espessamento da parede arterial, podendo ser vista a olho nu e propiciar a formação de fissuras^(60,86).

Com o tempo, as “células espumosas” morrem, cujo conteúdo rico em lipídios contribui para o centro necrótico da lesão aterosclerótica, e algumas células musculares lisas migram da túnica média para a túnica interna. Com a secreção de elementos fibrosos pelas células musculares lisas, placas fibrosas oclusivas desenvolvem-se e aumentam de tamanho. Inicialmente, as lesões ateroscleróticas tendem a crescer em direção às túnicas média e externa até que um ponto crítico seja alcançado, o que faz com que tais lesões se expandam em direção ao lúmen arterial, invadindo-o. As lesões continuam a se desenvolver em virtude da migração de células mononucleares provenientes do lúmen arterial. Tal fenômeno é acompanhado por proliferação celular, produção de matriz extracelular e acúmulo de lipídeo extracelular. A aterogênese pode, assim, ser conceituada como uma “resposta à lesão”, sendo as lipoproteínas e outros fatores de risco considerados os “causadores de lesão”^(2,87).

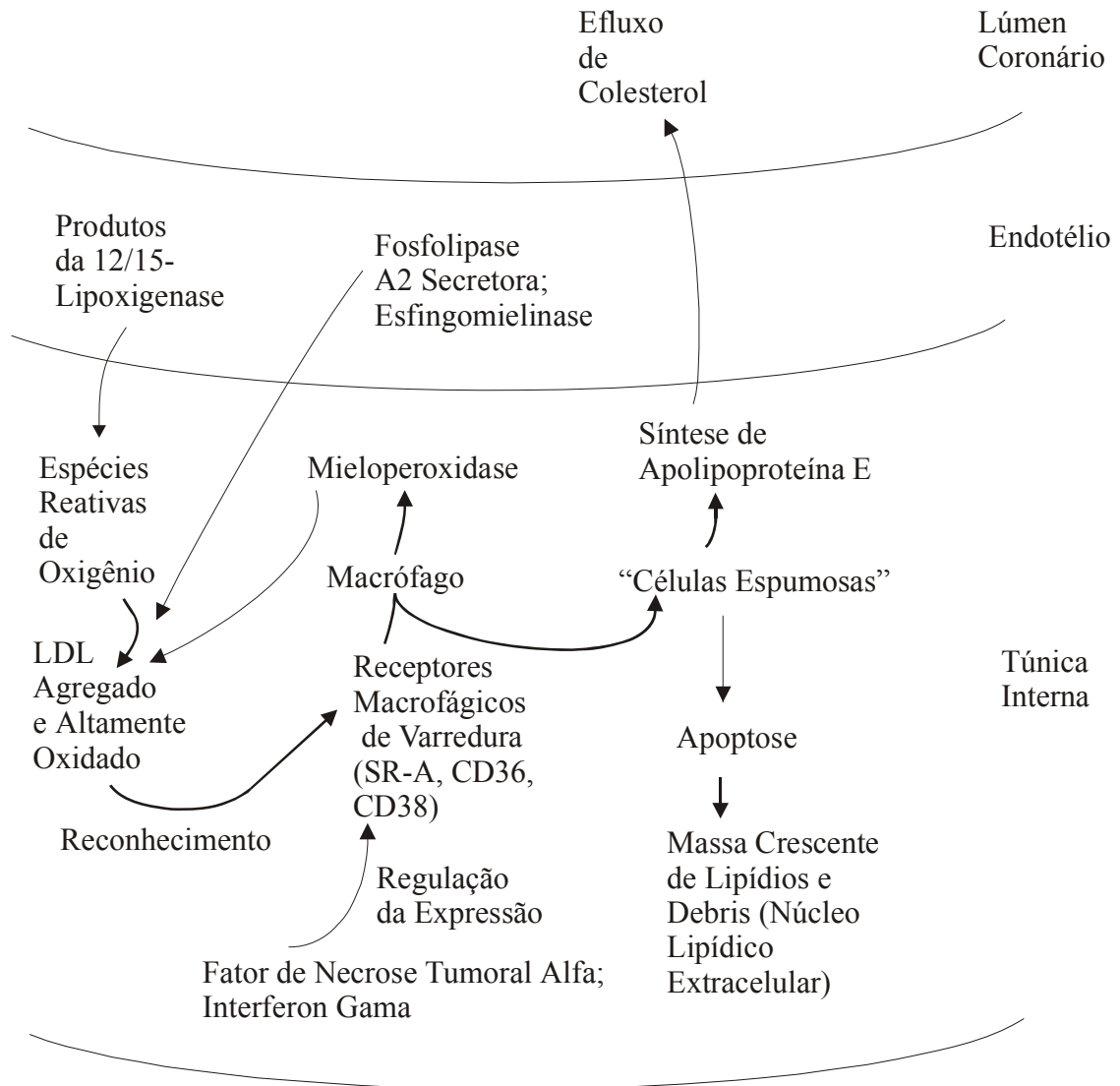


Figura 10. Representação esquemática da formação das “células espumosas”.

1.4.7 – Placa Fibrosa Aterosclerótica

A camada de células musculares lisas da túnica média da artéria de uma pessoa saudável sofre renovação, porém quando o endotélio é lesado as plaquetas que se acumulam no local liberam o fator de crescimento derivado das plaquetas (ou PGDF), estimulando assim a proliferação das células musculares lisas⁽³⁰⁾. A proliferação muscular lisa resulta da perda da inibição do processo mitótico das células musculares lisas da região

subendotelial. Os elementos mitogenéticos sangüíneos relevantes na aterogênese humana constituem-se de lipoproteínas, proteínas, polipeptídeos e fatores mitogenéticos de monócitos, além do próprio fator de crescimento derivado das plaquetas^(13,61).

Tais fatores induzem a migração de células musculares lisas da túnica média para a túnica interna, seguida por proliferação e síntese de matriz extracelular (tecido conectivo colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos)⁽¹³⁾ (Figura 11). Em conseqüência, as células musculares lisas começam a ser envolvidas com lipídios ricos em colesterol, o que as estimula ainda mais a produzir tecido conectivo colágeno e proteoglicanos extras, resultando em um ciclo no qual a túnica interna se torna mais espessa. Em uma fase adiante, esta lesão endotelial ocasiona necrose, atraindo mais plaquetas e determinando um processo de coagulação que culmina com a formação de um trombo que pode ocluir o lúmen do vaso sangüíneo⁽³⁰⁾.

Também a presença e o acúmulo de macrófagos na região da túnica interna expõem as células musculares lisas às lipoproteínas, a citocinas, a substâncias quimiotáxicas e aos fatores de crescimento que, quando ativados, liberam radicais livres que promovem quimiotaxia e lesão das células endoteliais e musculares lisas, acelerando o processo aterosclerótico. Ao mesmo tempo, plaquetas, linfócitos, células musculares lisas e células endoteliais secretam uma série de fatores quimiotáxicos e de crescimento, o que estimula ou inibe a proliferação e a migração celulares, em especial a das células musculares lisas⁽⁶⁴⁾.

Tal liberação de numerosas moléculas reguladoras do crescimento e citocinas – a partir de plaquetas aderentes, de células inflamatórias, de células endoteliais e mesmo de células musculares lisas – acarreta um aumento das células musculares lisas e fibrose local. A proliferação das células musculares lisas presentes na região subendotelial encontra-se ainda relacionada a fatores de proliferação liberados pelas próprias células musculares lisas, por intermédio do fator de crescimento endotelial ou EGF). Também depende do estímulo de agentes vasoconstritores (tais como a angiotensina II), de agonistas dos receptores alfa-1, de serotonina, endotelina e de fatores hemodinâmicos⁽⁸⁸⁾.

Forma-se, assim, a chamada placa fibrosa (Figura 11), em cujo centro acumulam-se restos necróticos e tecido adiposo intra e extra-celulares. Como em um círculo vicioso, diversas complicações (pequenas tromboses murais, hemorragia e outras) podem ocorrer, ocasionando aumento da placa aterosclerótica ainda em uma fase pré-clínica. Por outro

lado, cada um dos estágios da placa de aterosclerose mostra ser reversível, desde que os agentes lesivos sejam removidos ou caso surjam fatores protetores que possam impedir os processos inflamatório e fibroproliferativo locais⁽⁸⁹⁾.

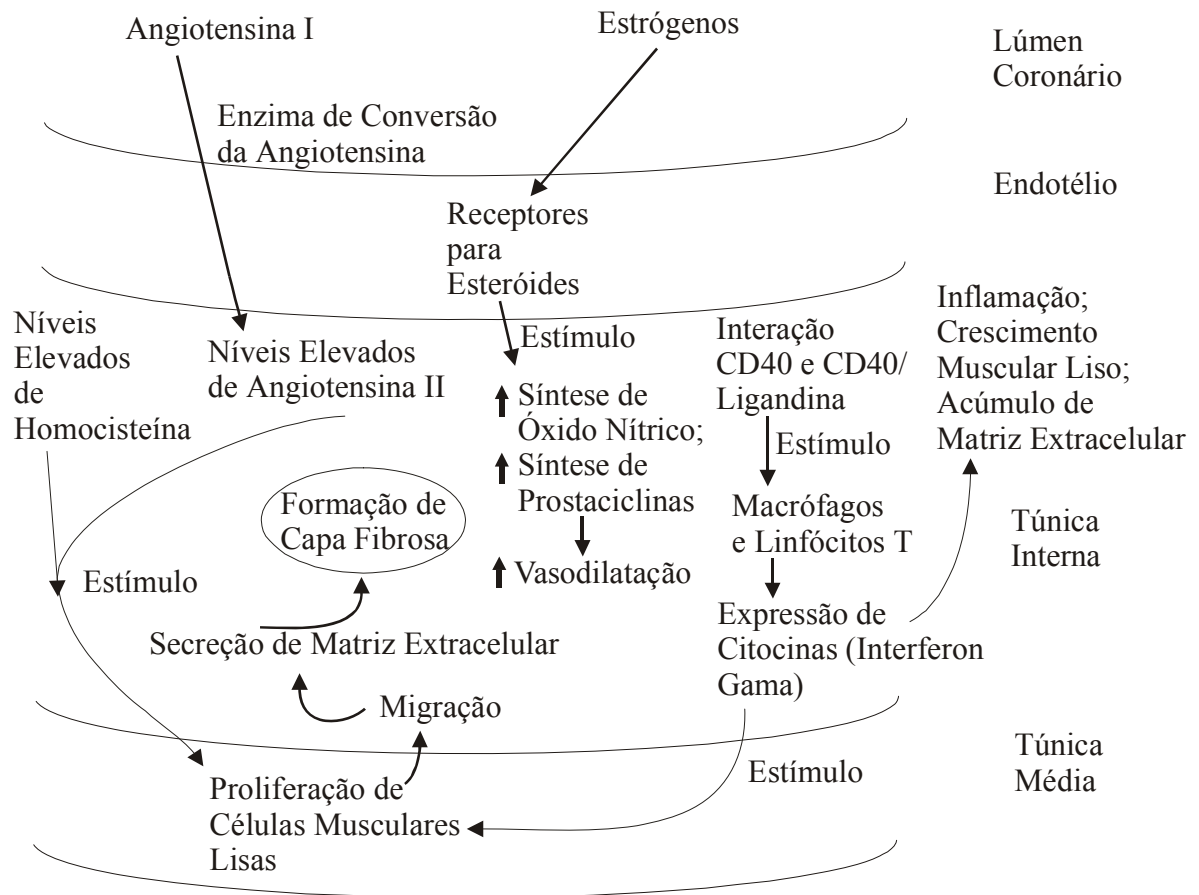


Figura 11. Representação esquemática da formação da placa fibrosa aterosclerótica.

1.4.8 – Formação das “Lesões Avançadas”

O endotélio normal intacto não inicia nem sustenta a adesão plaquetária ou a coagulação sanguínea. Tal “trombo-resistência” é parcialmente resultante da produção endotelial de dois potentes vasodilatadores e inibidores da função plaquetária: a prostaciclina (prostaglandina I_2 ou PGI_2) e o óxido nítrico, antigamente conhecido como

fator relaxante derivado do endotélio (ou EDRF). Em casos de lesão endotelial, a vasoconstrição subsequente é parcialmente mediada por dois produtos da ativação das plaquetas: a serotonina (ou 5-hidroxitriptamina) e o tromboxano A₂ (ou TXA₂), este um produto do metabolismo das prostaglandinas plaquetárias. Após a ruptura da camada de células endoteliais durante uma lesão vascular, o fluxo sanguíneo é exposto ao tecido conectivo colágeno subendotelial, ativando-se a via intrínseca da coagulação sanguínea⁽²⁰⁾.

O dano às células endoteliais e infecções também expõem o sangue circulante ao fator subendotelial tecidual (produzido por macrófagos e pelo próprio endotélio) que por sua vez ativa a via extrínseca da coagulação do sangue, aumentando a aderência leucocitária (Figura 12). A exposição do sangue circulante ao tecido conectivo colágeno, como resultado do dano vascular, também estimula a ativação plaquetária. As plaquetas ligam-se ao tecido conectivo colágeno por meio do fator de von Willebrand (ou vWF) liberado pelas células endoteliais. Assim, o fator de von Willebrand liga-se às fibras de tecido conectivo colágeno e às plaquetas por meio de um receptor glicoproteína de membrana (ou GPIb-IX). O fator ativador de plaquetas (ou PAF) da parede dos vasos sanguíneos também pode ativar as plaquetas durante o processo de hemostasia endotelial⁽²⁰⁾.

A progressão das células gordurosas provoca um desequilíbrio na tromborregulação endotelial na região das estrias, onde o endotélio apresenta irregularidades ou pequenas “fendas” que favorecem o predomínio dos fatores trombogênicos. Plaquetas, leucócitos e linfócitos tendem a se acumular nessas “fendas”, com concomitante proliferação das células musculares lisas que transformarão as lesões iniciais (denominadas “estrias gordurosas”) em placas ateroscleróticas “avançadas ou maduras”. As células musculares lisas, uma vez ativadas, tendem a produzir e liberar uma série de fatores de crescimento, substâncias vasoativas, quimiotáticas e citocinas que comprometem ainda mais a lesão aterosclerótica. Tal lesão varia quanto à sua estabilidade e complexidade, determinando o aparecimento de síndromes vasculares agudas pela exposição de componentes subendoteliais altamente trombogênicos da parede arterial para o lúmen vascular⁽⁶⁴⁾.

O grau de exposição dos componentes subendoteliais determina a intensidade da agregação plaquetária, da ativação e da secreção de substâncias vasoativas das plaquetas e de fatores de crescimento e hemostáticos. Imunoglobulinas, integrinas, seletinas, mediadores moleculares e elementos participantes da adesão plaquetária favorecem a

interrelação – via receptores – de plaquetas, leucócitos e linfócitos. Também ocorre a ativação dos complexos receptores da membrana plaquetária denominados glicoproteínas, que se subdividem em glicoproteínas Ia e IIa (ou integrinas), glicoproteínas Ib e IX (ou os principais receptores para a adesividade plaquetária e para o fator de Von Willebrand) e glicoproteínas IIb e IIIa. A glicoproteína Ia liga-se diretamente ao tecido conectivo colágeno subendotelial. A glicoproteína Ib conecta-se ao fator de Von Willebrand, enquanto que as glicoproteínas IIb e IIIa unem-se ao fibrinogênio, ao fator de Von Willebrand e à fibronectina. A expressão dos receptores plaquetários glicoproteicos IIb e IIIa ocorre somente quando as plaquetas encontram-se ativadas. O complexo glicoproteínas IIb/IIIa-fibrinogênio promove a liberação de substâncias agregativas presentes nos grânulos plaquetários, tais como o ADP (ou adenosina bifosfato), tromboxano A₂, tecido conectivo colágeno e trombina. As plaquetas possuem receptores para tais substâncias, o que forma um círculo vicioso para a agregação plaquetária⁽⁶⁴⁾.

A via intrínseca da cascata de coagulação é ativada pelo endotélio lesado, enquanto que a via extrínseca o é pela exposição ao fator tecidual produzido por macrófagos e células endoteliais. Ambas as vias produzem uma potente enzima, a trombina, que converte o fibrinogênio em fibrina insolúvel. A produção da trombina ocorre por meio da ativação dos fatores V e VIII a partir da ativação do sistema da proteína C. Os principais antagonistas da produção excessiva de trombina são um grupo de sistemas anti-coagulantes naturais que inclui a anti-trombina III, a proteína C (vitamina K-dependente) e o fator inibidor da via do fator tecidual. Outro sistema enzimático importante no processo da coagulação consiste no sistema fibrinolítico, responsável pela geração da plasmina por meio do fator ativador tecidual do plasminogênio. O substrato da plasmina é a fibrina, responsável pela consolidação do trombo e cuja integridade depende, dentre outros fatores, da atividade da plasmina no sangue⁽⁶⁴⁾.

As plaquetas produzem o tromboxano A₂ que por sua vez possui efeitos pró-agregatórios e vasoconstritores, enquanto que o endotélio íntegro produz a prostaciclina I₂, o fator ativador tecidual de plasminogênio e o fator relaxante derivado do endotélio (EDRF), todos com efeitos antiagregativos e vasodilatadores. No local da estenose coronária existe uma diminuição focal da concentração de prostaciclina. A agregação plaquetária e a vasoconstrição coronária, no local da estenose arterial, proporcionam isquemia miocárdica em consequência do acúmulo de tromboxano A₂ e de serotonina e da

redução local das concentrações dos vasodilatadores derivados do endotélio e dos inibidores da agregação plaquetária⁽⁷⁸⁾. Os leucócitos ativados pelo processo inflamatório, na lesão coronária, agregam-se, deste modo contribuindo para a obstrução coronariana. Leucócitos ativados podem sofrer alguma retenção na microcirculação coronária em consequência às modificações que os mesmos apresentam na sua forma⁽⁹⁰⁾.

A agregação leucocitária amplia o processo de recrutamento leucocitário por levar mais células a se prender na região acometida do vaso sangüíneo. Na vigência de uma lesão arterial obstrutiva grave, vasos sangüíneos pequenos são ocluídos completamente em consequência desta agregação leucocitária, já que esta pode contribuir na lentificação do fluxo de sangue e permitir um maior acúmulo de leucócitos^(78,90), o que ocasiona uma desestabilização e uma ruptura da fina placa fibrosa da lesão aterosclerótica (Figura 12). A fissura e a hemorragia da placa aterosclerótica ocasionam a liberação de substâncias vasoconstritoras e de ativadores da agregação plaquetária (tais como o fator ativador de plaquetas, a histamina, a serotonina e o tromboxano A₂). Também o chamado fator relaxante da musculatura lisa sintetizado pelo endotélio vascular atua no sentido de impedir a contração da túnica média da parede arterial. Na aterosclerose avançada, a distância aumentada entre o endotélio e a túnica média – em virtude da presença da placa aterosclerótica – levaria a uma menor ação do fator relaxante da musculatura lisa, favorecendo a ocorrência de vasoespasmos que, ao determinar turbulência no fluxo sangüíneo local levaria a um processo de trombose coronariana. Assim, o evento inicial que ocasionaria o desenvolvimento de trombose intracoronária parece ser uma mudança brusca na morfologia da placa aterosclerótica, por mecanismos ainda não muito bem esclarecidos⁽⁸⁹⁾.

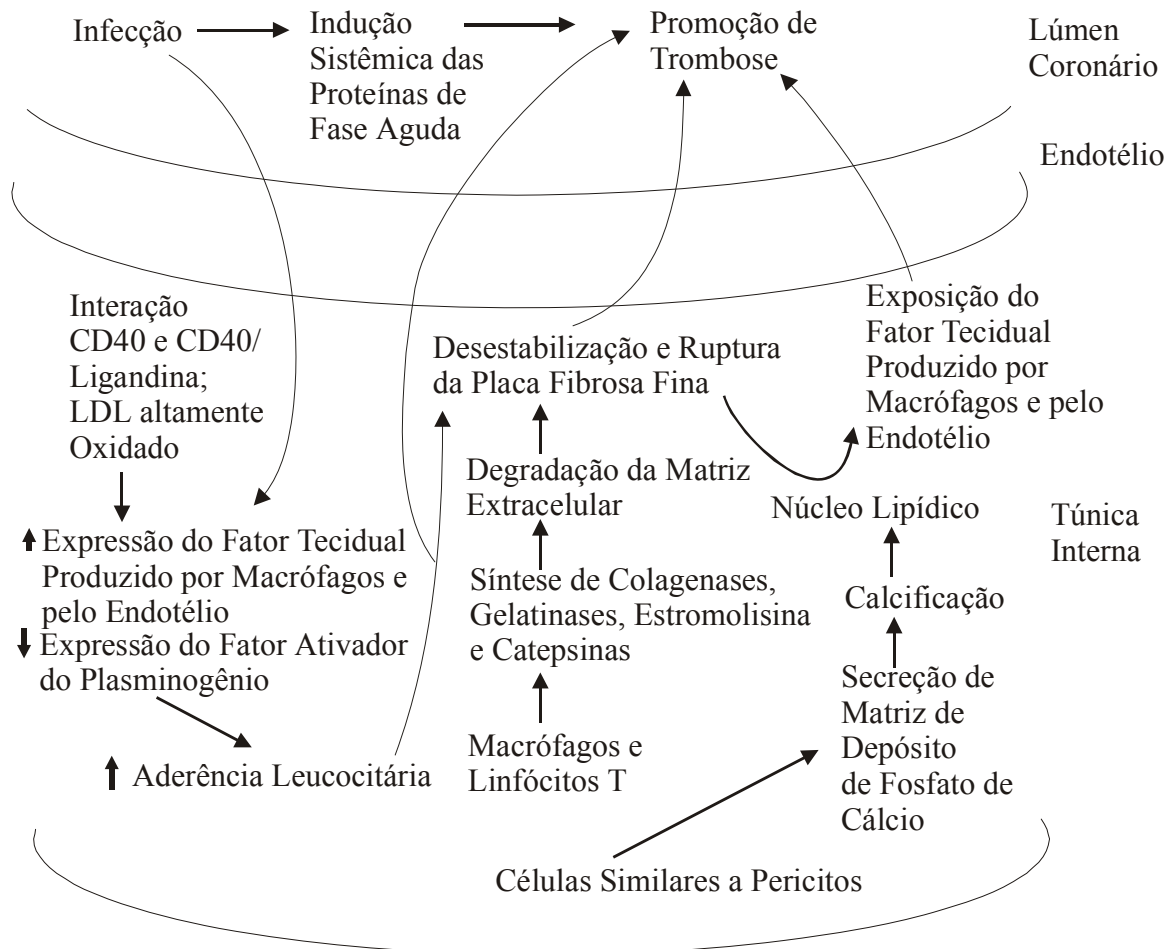


Figura 12. Representação esquemática da formação das “lesões ateroscleróticas avançadas” e de trombose.

1.4.9 – História Natural e Aspectos Histopatológicos

A doença aterosclerótica humana caracteriza-se desde uma fase inicial (visível apenas microscopicamente) por macrófagos repletos de lipídios até uma fase terminal que produz oclusão vascular⁽⁹¹⁾. As lesões ateroscleróticas começam desde os primeiros anos de vida, independentemente de país, região, continente, raça, clima, meios de subsistência, alimentação, estilo de vida, hábitos, nível social e religião. A parte torácica da aorta descendente é o principal foco de início das lesões ateroscleróticas durante os primeiros 15 anos de idade e, após, passam a predominar as lesões na parte abdominal da aorta

descendente⁽⁹²⁾. Nos primeiros 8 meses de vida, 45% dos lactentes possuem “células espumosas” em suas artérias coronárias, além do que a quantidade de macrófagos (sem gotículas lipídicas) encontra-se aumentada duas vezes em relação à sua quantidade normal⁽⁷⁰⁾. A formação das “estrias gordurosas” é sempre progressiva e permanente desde o nascimento até a sua transformação em placas fibrosas, alcançando o seu maior desenvolvimento entre 15 e 25 anos⁽⁹²⁾.

De maneira geral, as “células espumosas” e as “estrias gordurosas” podem surgir na primeira década de vida, o ateroma a partir da terceira década de vida, e o fibroateroma e as “lesões complicadas” a partir da quarta década^(60,86). Em aortas, as “estrias gordurosas” podem estar presentes em até 29% das crianças menores que 1 ano de vida. Entre um e nove anos, as “estrias gordurosas” estão presentes em 3,1% das artérias coronárias, e em 1,9% das artérias cerebrais. Especificamente nas artérias coronárias, a formação das “estrias gordurosas” inicia-se na puberdade e aumenta significativamente na terceira década de vida, inclusive com evolução para placas fibrosas. Nos homens da raça branca, as lesões coronarianas desenvolvem-se mais rapidamente na quarta década de vida, enquanto que em negros e em mulheres, a partir da quinta ou sexta décadas. Também é sabido que as lesões coronarianas iniciais surgem pelo menos 20 anos antes do início das manifestações clínicas⁽⁶⁰⁾.

A placa de aterosclerose típica é constituída por um espessamento da túnica interna, em geral excêntrico, onde existe uma região central (comumente denominada de “ateroma”) composta por restos necróticos e tecido adiposo (incluindo-se cristais de colesterol) e recoberta por uma capa fibrosa com tecido conectivo colágeno e outras macromoléculas da matriz extracelular. Adicionalmente, há ao redor do ateroma uma quantidade variável de células inflamatórias, de “células espumosas” (também denominadas “células xantomatosas”) que contêm tecido adiposo, e de vasos neoformados. As células musculares lisas encontram-se presentes na capa fibrosa e fazem parte das “células espumosas”. O endotélio da placa ateromatosa não-complicada é normal⁽⁸⁹⁾, e o espessamento da túnica interna é caracterizado pela migração das células musculares lisas e por fibrose da túnica interna⁽⁹³⁾. A lesão celular, em particular a lesão de desnudamento da célula endotelial, tem sido proposta como o fator que precipita o espessamento da túnica interna⁽⁷⁰⁾. Fissuras na túnica interna provavelmente cicatrizam, incorporando hematomas e trombos no interior da lesão aterosclerótica⁽⁸⁶⁾.

A princípio, as lesões ateroscleróticas tendem a ser focais, envolvendo de maneira apenas parcial a circunferência dos vasos e exibindo um formato de placa ao longo de sua extensão. De modo típico, a aterosclerose manifesta-se na meia-idade ou mais tardiamente, comprometendo o lúmen vascular (o que predispõe à trombose) ou adelgaçando a túnica média subjacente (o que predispõe à formação de aneurisma)⁽¹³⁾. No estágio final de aterosclerose, as paredes das artérias tornam-se mais espessas e protrudem em direção ao lúmen vascular. Uma vez que tal processo se instale, a obstrução total da artéria não demora a ocorrer, principalmente por um coágulo ou espasmo local⁽¹⁶⁾. Algumas placas ateroscleróticas mostram ser bastante estáveis, apresentando reduzido conteúdo lipídico, lento crescimento em tamanho e forte capa fibrosa que evita rupturas da placa aterosclerótica durante elevações da pressão arterial sistêmica. Já as placas instáveis caracterizam-se por grande acúmulo de lipídios em seu núcleo lipídico e capa fibrosa delgada, além de um elevado número de macrófagos, que ao tentarem fagocitar os lipídios da placa aterosclerótica acabam por aumentar a lesão endotelial e o acúmulo lipídico local. Uma placa instável encontra-se apta a se romper e a formar, conseqüentemente, um coágulo sangüíneo de alto risco no local da placa aterosclerótica⁽¹¹⁾. A intensa proliferação de células musculares lisas associada à abundante produção de matriz extracelular e a uma marcante expressão dos fatores de crescimento podem originar tanto a expansão da placa aterosclerótica (e eventuais sintomas de angina instável) quanto a reestenose da lesão aterosclerótica⁽⁹⁴⁾.

As lesões precoces da aterosclerose consistem de acúmulos subendoteliais de macrófagos saturados de colesterol, constituindo as “células espumosas” (foam cells). Em humanos, estas lesões tipo “estrias gordurosas” podem ser normalmente encontradas na aorta na primeira década de vida, nas artérias coronárias na segunda década e nas artérias cerebrais na terceira ou quarta décadas de vida⁽²⁾. As “estrias gordurosas” são coleções de macrófagos repletos de lipídios, mas também de células musculares lisas, na túnica interna e que ocorrem em pacientes com tão pouca idade quanto 1 ano de vida. Uma relação causal entre as “estrias gordurosas” e as subseqüentes placas ateromatosas é atualmente suspeitada, porém não comprovada⁽¹³⁾. As “estrias gordurosas” ateroscleróticas não são clinicamente significativas, mas mostram ser as precursoras de lesões mais avançadas caracterizadas pelo acúmulo de fragmentos de material necrótico rico em lipídios e de células musculares lisas. Tais “lesões fibrosas” tipicamente possuem uma capa fibrosa que

consiste em células musculares lisas e matriz extracelular que circunda um centro necrótico rico em lipídios. As placas ateroscleróticas podem se tornar extremamente complexas, apresentando calcificação, ulceração da superfície do lúmen e hemorragia dos vasa vasorum que crescem a partir da túnica externa da parede arterial. Embora lesões ateroscleróticas avançadas possam crescer o suficiente para bloquear o fluxo sanguíneo, a mais importante complicação consiste na oclusão arterial aguda por formação de trombo ou coágulo de sangue, resultando em infarto do miocárdio ou em acidente vascular cerebral. Em geral, a trombose encontra-se associada com a ruptura ou erosão da lesão aterosclerótica⁽²⁾.

As placas ateroscleróticas “complicadas” são calcificadas e fissuradas ou ulceradas e predis põem à trombose local, hemorragia, adelgaçamento da túnica média, formação de microêmbolos de colesterol e dilatação aneurismática. A calcificação patológica ou distrófica que ocorre na aterosclerose compreende um acúmulo anormal de sais de cálcio nos tecidos moles. A calcificação distrófica ocorre nos tecidos não-viáveis ou mortos na presença de níveis séricos normais de cálcio e apresenta duas fases distintas. A primeira fase inicia-se nas membranas plasmáticas derivadas de células mortas (ou que estão morrendo) que concentram cálcio devido à sua afinidade por fosfolipídios ácidos, sendo que os fosfatos se acumulam devido à ação das fosfatases ligadas às membranas plasmáticas. A calcificação intracelular ocorre nas mitocôndrias das células mortas ou que também estão em processo de morte. Na segunda fase da calcificação distrófica, a propagação da formação de cristais depende da concentração de cálcio e de fosfatos, da existência de inibidores minerais e de tecido conectivo colágeno⁽¹³⁾.

O vasoespasm o coronariano parece ser o mecanismo que atua na determinação das síndromes clínicas agudas de isquemia, de maneira direta ou mesmo indiretamente, ao facilitar a ruptura da placa de ateroma com conseqüente trombose. A infiltração de macrófagos na placa da túnica interna aterosclerótica mostra ser crucial para o desencadeamento de síndromes coronárias agudas em pacientes com lesões coronárias reesten osadas⁽⁹⁴⁾. Em geral, não é fácil a distinção entre a oclusão coronariana vasoespástica direta e a de origem trombogênica, uma vez que a instalação de um trombo no lúmen coronário pode ocasionar espasmo, o que acarreta mais trombose local. Os mecanismos que contribuem para a redução da oferta de oxigênio e, portanto, para a precipitação de episódios isquêmicos em portadores de angina instável incluem a

progressão da aterosclerose, a agregação plaquetária, a trombose e a vasoconstrição coronária. A síndrome da angina instável é complexa e dinâmica, e nela está implicada a presença da placa aterosclerótica “avançada ou complicada” (caracterizada por ruptura de placa, hemorragia da túnica interna e associação com trombo parcialmente oclusivo ou recanalizado)⁽⁷⁸⁾.

1.4.10 – Classificação Histopatológica

No início do século XX, dois tipos de lesão da túnica foram reconhecidas como associativas à aterosclerose, tendo sido denominadas “estria gordurosa” (um delgado depósito lipídico da túnica interna de crianças) e “placa fibrosa” (uma espessa lesão fibrolipídica em adultos). Contudo, os dois tipos de lesão não foram universalmente aceitos como, respectivamente, expressões precoce e tardia de única doença, ainda que o patologista Ludwig Aschoff acreditasse firmemente nesta premissa. Em suas pesquisas, Aschoff conseguiu reconhecer dois componentes histopatológicos da aterosclerose: um componente lipídico (presente na túnica interna de crianças) cujo estágio foi designado como “aterose ou ateromatose”, e um componente formado por fibrose, esclerose ou formação de tecido conectivo colágeno, que se adicionava ao componente lipídico na vida adulta. Neste contexto, somente o estágio fibrolipídico maduro foi denominado “aterosclerose”, e Aschoff subdividiu a “aterose pré-adulta” em uma fase infantil e uma fase puberal. A “aterose infantil” foi descrita como gotículas amareladas visíveis macroscopicamente no bulbo da aorta, enquanto que a “aterose puberal” consistia de estrias amareladas dispersas em muitas partes da aorta e nas artérias coronárias. Microscopicamente, as gotículas e as estrias da infância e da puberdade eram consideradas similares, consistindo de lipídio intra e extracelular na túnica interna, e diferindo da lesão adulta pela ausência de fibrose. Assim, para efeito de diferenciação, nos adultos a “aterose” e a fibrose passou a se denominar “aterosclerose”⁽⁸⁶⁾.

Durante a década de 1950, os patologistas modificaram discretamente a classificação histopatológica de Aschoff a fim de se estudar a prevalência de tipos específicos de lesão aterosclerótica em estudos epidemiológicos. Nestes estudos, as lesões

visibilizadas na superfície da túnica interna das artérias eram incisadas longitudinalmente, achatadas e fixadas em formalina para exame macroscópico. Tal método permitia uma rápida estimativa da percentagem de superfície da túnica interna recoberta por lesão aterosclerótica em cada artéria, a partir da nomenclatura histopatológica de Aschoff. A partir desse período, vários investigadores intentaram formular uma classificação universal que consistisse de “estria gordurosa”, “placa fibrosa” e “lesão complicada”, sendo que este último termo foi designado para “placas fibrosas” que contivessem hemorragia, ulceração, trombose ou fissura ou uma combinação de um ou mais desses componentes⁽⁹⁵⁾.

A classificação histopatológica da Organização Mundial de Saúde para as lesões ateroscleróticas encerrava – em adição à “estria gordurosa”, à “placa fibrosa” e à “lesão complicada” – o termo “ateroma” para distinguir “lesões avançadas” com um componente lipídico predominante (ou “ateroma”) daquelas com um componente básico de fibras colágenas (“ou placa fibrosa”)⁽⁹⁶⁾. Em vez de utilizar os termos “placa fibrosa” ou “ateroma”, outros autores têm proposto os termos “fibroateroma”, “placa ateromatosa”, “placa fibrolipídica” ou “placa fibrogordurosa”. O termo “ateroma”, no contexto proposto pela classificação da Organização Mundial de Saúde e adotado pelo Comitê de Lesões Vasculares, tem sido frequentemente utilizado nos dias atuais para designar todo o processo de doença aterosclerótica, em analogia ao termo “aterosclerose”. A seqüência histopatológica proposta por Aschoff e a classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde mostram ser adequadas. Contudo, com a aplicação de técnicas microscópicas muito mais sensíveis aos estudos de autópsia tornou-se possível identificar as regiões da túnica interna cujo depósito lipídico resultava em “lesões avançadas”, bem como a identificação de tipos de lesão aterosclerótica indicativos de várias seqüências fisiopatológicas e de suas respectivas síndromes clínicas⁽⁸⁶⁾. Outras classificações incluíam parâmetros histopatológicos para se caracterizar a severidade da aterosclerose coronariana que consistiam na detecção de vascularização da túnica interna com destruição local da membrana elástica interna, fibrose secundária na túnica média e penetração do vasa vasorum na região mais interna da túnica média, ou até mesmo na túnica interna⁽⁵³⁾.

Desde meados da década de 1990, Stary^(86,91) vem procurando aperfeiçoar uma classificação histopatológica em que as lesões ateroscleróticas possam ser designadas por algarismos romanos indicativos da seqüência de progressão da lesão aterosclerótica e dividem-se em 6 tipos (na classificação de 1995)⁽⁸⁶⁾ ou em 8 tipos, na classificação mais

recente⁽⁹¹⁾. Nas classificações de Stary, as lesões histopatológicas da aterosclerose humana apresentam gradações características ou estágios, desde alterações mínimas até lesões associadas a manifestações clínicas, baseando-se na composição histológica e histoquímica das organelas e dos componentes da matriz intracelular. Tais classificações encerram que ainda que nas fases iniciais da aterosclerose a seqüência de eventos seja previsível, característica e uniforme, as lesões histopatológicas podem progredir para diferentes tipos morfogênicos, resultando em lesões com síndromes clínicas características⁽⁸⁶⁾.

Na classificação de Stary preconizada em 1995, a lesão ou grau aterosclerótico do tipo ou grau I (ou lesão inicial) contém suficiente lipoproteína aterogênica para provocar um aumento de macrófagos e a formação de “células espumosas” dispersas. A lesão aterosclerótica do tipo II consistem primariamente de camadas de “células espumosas” e células musculares lisas repletas de lipídios, e incluem as lesões designadas como “estrias gordurosas”. A lesão aterosclerótica do tipo III contém coleções isoladas de gotículas de lipídio extracelular. A lesão do tipo IV (ou ateroma) possui um grande núcleo de lipídio extracelular, mais propenso à ruptura. A lesão do tipo V apresenta camadas espessas de tecido conectivo fibroso, diferenciando-se da lesão do tipo VI por esta apresentar fissura, hematoma ou trombo. Algumas lesões do tipo V são extensamente calcificadas (ou lesões do tipo Vb), enquanto que outras consistem principalmente de tecido fibroso conectivo fibroso com pouco ou nenhum cálcio ou lipídio acumulado⁽⁸⁶⁾. Na classificação mais recente proposta por Stary, as lesões dos graus I a V foram mantidas (excluindo-se o subtipo Vb), enquanto que as lesões ateroscleróticas contributivas para a formação de hematoma e trombose foram ditas lesões do tipo VI, as lesões calcificadas designadas como lesões do tipo VII, e as lesões fibróticas foram denominadas lesões do tipo VIII⁽⁹¹⁾.

1.4.11 – Vasa Vasorum Coronários e Aterosclerose

1.4.11.1 – Evidências de Associação com Aterosclerose

Köster em 1876, seguido por Winternitz em 1938, notaram que a neovascularização da túnica interna encontrava-se associada à aterosclerose. Geiringer – em seu estudo pós-morte de 300 aortas e 100 artérias coronárias de indivíduos adultos⁽⁴¹⁾ – demonstrou que a

túnica interna é avascular até que se exceda um espessamento local crítico. Tais observações foram mais tarde confirmadas em estudos experimentais que vividamente puderam identificar uma rica rede de microvasos na parede arterial associada com placas ateroscleróticas, a partir da utilização de polímeros de silicone injetados em artérias coronárias humanas⁽⁹⁷⁾. Tais conclusões encerravam o conceito de que a aterosclerose envolvia a proliferação da túnica interna e a hipertrofia da túnica média da parede arterial por meio dos vasa vasorum presentes nessas camadas. Porém, tais achados foram desafortunadamente ignorados por um longo período de tempo devido à ênfase conferida ao papel dos lipídios séricos no desenvolvimento da aterosclerose. Contudo, atualmente, tal tendência vem novamente sendo reforçada pela descoberta de que as plaquetas perfazem grande importância no mecanismo de aterogênese⁽⁹⁸⁾.

A hipótese de que as células musculares da túnica interna de artérias ateroscleróticas possam ser oriundas dos vasa vasorum (provavelmente de seus pericitos) provê uma interpretação alternativa para o fato de que fatores derivados de plaquetas (normalmente presentes no plasma) apresentam capacidade de estimulação do crescimento não somente de células musculares lisas, mas também de células endoteliais e fibroblastos. Deste modo, o espessamento da túnica interna em artérias ateroscleróticas resultaria de um mecanismo similar, iniciando-se com a interrupção do fluxo sanguíneo local que ocasionaria tanto a estimulação dos pericitos do endotélio dos vasa vasorum quanto uma diferenciação de pericitos da placa aterosclerótica da túnica interna. Nos casos em que o fluxo de sangue não fosse localmente interrompido em artérias ateroscleróticas, não ocorreria estimulação dos pericitos da túnica interna da parede arterial, e o espessamento da túnica interna decorreria exclusivamente da migração dos pericitos do endotélio dos vasa vasorum⁽⁹⁹⁾. Assim, estudos recentes novamente têm abordado um antigo aspecto enigmático na doença aterosclerótica coronariana: os vasa vasorum⁽¹⁰⁰⁾.

O significado funcional dos vasa vasorum em artérias normais encontra-se, de longa data, em desenvolvimento, e existe controvérsia com relação à extensão dos vasa vasorum nas artérias coronárias, uma vez que tais estruturas têm sido infreqüentemente descritas e pouco entendidas⁽¹⁰¹⁾. Embora a identificação dos vasa vasorum na túnica externa e na metade externa da túnica média seja aceita, sua presença na porção mais interna das túnicas média e interna ainda é objeto de discussão. Secções seriadas de artérias coronárias ateroscleróticas autopsiadas têm sido analisadas, a fim de se descobrir como

esses microvasos se originam da túnica externa, atravessam a túnica média e a espessa túnica interna da artéria coronária comprometida e emergem na superfície do lúmen da parede arterial⁽¹⁰⁰⁾. Em cães, os vasa vasorum da túnica média da porção torácica de artérias aortas apresentam músculo liso e respondem a estímulos vasoativos⁽⁴³⁾, regulando o fluxo sanguíneo à parede arterial^(38,102). Em artérias saudáveis, os vasa vasorum penetram até a túnica média das grandes artérias, mas não adentram a túnica interna, sendo que esta e o terço interno da túnica média mostram ser praticamente avasculares^(41-43,102). Embora arteríolas possam ser encontradas nessas túnicas, não chegam a apresentar ramificação⁽¹⁰¹⁾. Assim, a direção do fluxo na parede arterial aterosclerótica inicia-se na túnica externa, atravessa a túnica média e eventualmente atinge a túnica interna espessada, ao invés do fluxo contrário fisiológico^(101,103). Ademais, se a espessura da parede vascular exceder um certo limite crítico^(38,41,42), o suprimento de oxigênio à túnica média passa a ser mantido por meio da formação de novos vasa vasorum dentro desta camada⁽³⁸⁾.

Embora o estudo dos vasa vasorum tenha ocorrido com satisfatórios detalhes na aorta humana, ainda existe discordância com relação à extensão dos vasa vasorum nas artérias coronárias⁽¹⁰³⁾. Resultados experimentais têm revelado uma organização espacial dos vasa vasorum em dois diferentes padrões: vasa vasorum de primeira ordem que correm paralelamente ao vaso sanguíneo de que fazem parte, e vasa vasorum de segunda ordem, que se originam dos de primeira ordem e dispõem-se circunferentemente no mesmo vaso sanguíneo⁽³⁸⁾. Em artérias coronárias injetadas com carbono coloidal e solução de glutaraldeído a 7% para análise em microscopia eletrônica, o estudo dos vasa vasorum pôde ser efetuado na parede arterial, evidenciando que as células musculares orientam-se em torno das células endoteliais dos vasa vasorum e não em relação à artéria coronária envolvida⁽⁴³⁾.

Alterações degenerativas nos vasa vasorum são significantes na etiologia da aterosclerose, e à medida que esta progride, canais colaterais unindo uma artéria à outra se expandem, permitindo que a perfusão adequada ao coração continue⁽³⁹⁾. Assim, a parede das artérias coronárias humanas em regiões de injúria aterosclerótica pode ser rica em capilares dos vasa vasorum⁽¹⁰¹⁾. É sabido que a oclusão dos vasa vasorum resulta em alterações degenerativas na parede dos vasos sanguíneos que nutrem⁽²¹⁾, e especialmente na aterosclerose sistêmica prolongada, a túnica interna e o terço interno da túnica média desenvolvem espessamento local, fibrose e neovascularização em resposta à demanda

aumentada de nutrição⁽⁴⁰⁾. Em casos de oclusão coronariana com comprometimento gradual do fluxo de sangue miocárdico ocorre neoformação de vasos sanguíneos a partir dos capilares dos vasa vasorum adjacentes ao local da obstrução ou a partir dos vasa vasorum das artérias imediatamente proximais e distais ao local da obstrução, o que pode compensar o déficit de sangue tecidual⁽²¹⁾. Também a ruptura dos vasa vasorum coronários pode apresentar importância fundamental no início ou no desencadeamento do infarto do miocárdio^(101,103), o que implicaria os vasa vasorum na patogênese da aterosclerose coronariana e de suas seqüelas, principalmente na hemorragia arterial transmural e no espasmo vascular⁽¹⁰¹⁾.

Estudos cineangiográficos utilizando injeções de polímero siliconizado em 100 corações humanos autopsiados puderam identificar os vasa vasorum das artérias coronárias e revelar evidências de neovascularização em regiões de placas ateroscleróticas⁽¹⁰¹⁾. Os vasa vasorum devem ser considerados como uma possível causa de espessamento da túnica interna em artérias ateroscleróticas, uma vez que podem experimentalmente produzir tecido de granulação na túnica interna que tende a evoluir para a placa aterosclerótica. Tal fato tende a ocorrer após redução do fluxo sanguíneo local ou como conseqüência à migração e proliferação dos pericitos dos vasa vasorum quando o fluxo arterial permanece inalterado após lesão do endotélio arterial⁽⁹⁹⁾. Embora os hematomas presentes na túnica interna de lesões ateroscleróticas humanas originem-se geralmente de “fendas” na superfície da lesão aterosclerótica, existe evidência de que alguns hematomas possam desenvolver-se a partir de hemorragias provenientes de vasa vasorum neoformados^(86,103,104). Assim, hemorragias capilares no interior de lesões ateroscleróticas poderiam ocasionar roturas na superfície de lesão com conseqüente trombose^(86,104).

O fluxo sanguíneo dos vasa vasorum neoformados nas túnicas interna e média de artérias coronárias de macacos com aterosclerose mostrou aumentar até 8 vezes, em comparação com um grupo controle. Especificamente na túnica média, o fluxo sanguíneo em regiões de placas ateroscleróticas encontra-se cinco vezes mais aumentado em relação ao fluxo de sangue nas áreas da parede arterial com túnica média íntegra. Injeções experimentais de adrenalina, serotonina e adenosina no átrio esquerdo de macacos com doença arterial aterosclerótica não produziram vasoconstrição dos vasa vasorum da túnica externa das artérias coronárias. Contudo, o fluxo sanguíneo pelos vasos neoformados das túnicas média e interna – após a injeção dessas substâncias – reduziu-se em cerca de 50%,

o que poderia comprometer seriamente o fluxo local de sangue quando na presença de demanda metabólica arterial aumentada⁽⁴³⁾.

Vários estudos têm demonstrado que em vasculites idiopáticas existem alterações inflamatórias ao redor dos vasa vasorum da túnica externa que progridem para as túnicas média e interna da parede vascular, agravando as alterações ateroscleróticas presentes na túnica interna. Tais fenômenos vasculares inflamatórios também têm sido reconhecidos na progressão da doença aterosclerótica, sugerindo fortemente que a inflamação venha a ser um sério fator de risco para a aterosclerose. O processo inflamatório presente em vasculites sistêmicas de difícil tratamento (tanto em grandes como em pequenos vasos sanguíneos) parece se iniciar nos vasa vasorum da túnica externa, onde numerosas células têm sido reconhecidas ao redor desses. Estudos de imunohistoquímica têm demonstrado que tais células inflamatórias consistem principalmente de linfócitos T e macrófagos que invadem a porção mais externa da túnica média. Também níveis elevados de moléculas de adesão – tais como “ICAM-1, VCAM-1 e MCP-1” (vide Figura 09) – têm sido detectados no interior e ao redor dos vasa vasorum⁽⁹³⁾. Em muitos casos de arterites, as alterações presentes nas túnicas interna associam-se à infiltração de várias substâncias, tais como lipídios e células sanguíneas, assemelhando-se às típicas lesões ateroscleróticas da túnica interna⁽¹⁰⁵⁾. Nestes casos, torna-se bastante difícil diferenciar a arterite de Takayasu das lesões ateroscleróticas apenas considerando-se as alterações da túnica interna, sendo que o espessamento da túnica externa e uma considerável destruição da túnica média (praticamente substituída por fibrose) podem ser necessários para se diferenciar as duas entidades nosológicas⁽⁹³⁾.

1.4.11.2 – Angiogênese dos Vasa Vasorum e Túnica Externa Coronária

Angiogênese ou neovascularização é o processo biológico pelo qual novos vasos sanguíneos são formados a partir de um plexo vascular preexistente, e é responsável pela formação da vasculatura dos órgãos e das artérias intersomáticas do embrião. A angiogênese ocorre durante o desenvolvimento embrionário mas raramente ocorre no período pós-natal. Na vida adulta, um processo fisiológico de angiogênese ocorre durante o desenvolvimento do corpo lúteo ovárico, cicatrização de feridas e crescimento muscular. Já

a angiogênese patológica pode ser conseqüente a retinopatias proliferativas, artrite reumatóide, tumores e aterosclerose. Os fatores responsáveis pelo recrutamento e organização das células precursoras que eventualmente constituem o endotélio, as células musculares lisas e as células da túnica interna são ainda pouco compreendidos⁽⁹⁷⁾.

Embora seja rara nos organismos adultos saudáveis, a ocorrência de angiogênese transitória pode ser nitidamente observada no aparelho reprodutor feminino durante o ciclo menstrual e a gestação. Tal neovascularização também desempenha papel importante em condições patológicas tais como a isquemia, os estados inflamatórios prolongados, o crescimento de tumores sólidos e a retinopatia diabética. Paralelamente ao descobrimento de citocinas e outras moléculas moduladoras do crescimento vascular, desenvolveu-se atualmente o conceito da angiogênese terapêutica, na qual peptídeos angiogênicos têm sido utilizados para a indução de crescimento vascular em áreas isquêmicas, a fim de se promover o desenvolvimento de circulação colateral ou a cicatrização de feridas crônicas⁽¹⁰⁶⁾. O conhecimento do preciso estágio em que a angiogênese começa e termina durante a aterogênese ou durante a reestenose coronária – bem como qual a túnica arterial predominantemente envolvida – poderia vir a ser fundamental no entendimento da importância dos vasa vasorum⁽⁹⁷⁾.

Ainda permanece incerto se o processo inflamatório representa a causa ou o efeito do processo de neovascularização. Linfócitos e monócitos podem possuir substancial importância tanto no processo de angiogênese quanto na progressão da lesão aterosclerótica⁽¹⁰⁷⁾, devido ao fato de produzir grande variedade de fatores angiogênicos, tais como o fator de crescimento fibroblástico básico, o fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator alfa de necrose tumoral. Em placas ateroscleróticas, a expressão do receptor do fator de crescimento fibroblástico forma básica manifesta-se principalmente na microvasculatura da túnica externa coronária, o que sugere uma atuação direta de macrófagos derivados desse fator e de linfócitos T no crescimento neovascular da túnica externa. A estimulação da migração e da proliferação das células musculares lisas por macrófagos e por linfócitos T derivados do fator de crescimento derivado de plaquetas pode também contribuir para a progressão aterosclerótica⁽¹⁰⁸⁾. Sabe-se que os miofibroblastos da túnica externa podem migrar para o interior da parede arterial a fim de expandir as túnicas interna e média. Por estas razões, atualmente a túnica externa vem

sendo considerada – mais do que a túnica interna – como o local crucial para o desenvolvimento da estenose arterial⁽⁹⁷⁾.

A hipóxia regional das camadas mais internas da túnica média parece ser responsável pelo desencadeamento do processo de crescimento neovascular dos vasa vasorum da túnica externa. Por outro lado, a recanalização vascular do lúmen e a sua extensão para a túnica interna depende de estímulo angiogênico derivado da formação local de trombos⁽¹⁰⁸⁾. Estudos de perfusão utilizando-se tinta nanquim e polímeros de silicone em regiões de hipóxia da parede arterial secundária a aterosclerose têm demonstrado um aumento do número de vasa vasorum que se dispõem como canais neovasculares intercomunicantes em uma densa rede de plexos microvasculares, estendendo-se da túnica externa em direção às túnicas média e interna^(47,103,108). Em estudo experimental de 75 secções coronárias (36 secções provenientes de 4 porcos hipercolesterolêmicos pós-angioplastia coronária por balão e 39 de 4 porcos com dieta normal) analisadas por reconstrução espacial tridimensional (a partir de tomografia computadorizada microscópica pós-injeção de polímero radiopaco intra-coronário) e por microscopia de luz, as imagens tomográficas foram comparadas com as imagens histológicas. Neste estudo, todos os porcos foram sacrificados no vigésimo oitavo dia do experimento, e marcante angiogênese dos vasa vasorum da túnica externa começou a ocorrer, a partir desta data, nos porcos hipercolesterolêmicos submetidos a angioplastia coronária por balão⁽¹⁰⁹⁾.

Em lesões coronárias ateroscleróticas com estenose do lúmen superior a 70%, os vasos neoformados da túnica interna originaram-se principalmente dos vasa vasorum da túnica externa, e somente raramente do lúmen coronário^(107,108). A extensa neovascularização a partir dos vasa vasorum da túnica externa (e muito menos comumente da túnica interna) vem a funcionar como um mecanismo de proteção contra a limitação de fluxo oriunda do crescimento da placa aterosclerótica da túnica interna e da estenose progressiva do lúmen coronário⁽¹⁰⁸⁾. Entretanto, o mecanismo angiogênico de formação dos vasa vasorum das túnicas interna e externa pode vir a ser diferente, uma vez que os vasa vasorum neoformados da túnica interna são mais comumente encontrados nas adjacências da membrana elástica interna⁽¹⁰⁷⁾, e as porções da túnica interna mais próximas ao lúmen coronário mostram ser mais hipóxicas do que a túnica externa^(107,110). Assim, a instalação de hipóxia regional nas camadas mais profundas da túnica interna devido a aterosclerose

poderia induzir o processo de neovascularização da túnica externa. Uma vez que a vascularização do lúmen é provavelmente o marco inicial da trombogênese, este tipo de neovascularização da túnica interna poderia atuar como o principal fator de promoção da trombogênese⁽¹⁰⁷⁾.

A importância dos vasa vasorum coronários e de sua angiogênese na formação da placa aterosclerótica humana parece ser fundamental; contudo, uma relação de causa e efeito necessita ainda ser investigada. Muito pouco se sabe acerca da injúria aos vasa vasorum, subsequente angiogênese na túnica externa e associação com remodelamento arterial e hiperplasia da túnica interna. Se a neovascularização da túnica externa nas lesões ateroscleróticas é uma causa ou um efeito do espessamento da túnica interna ainda se desconhece, e tal implicação na terapia da reestenose coronária poderia ser decisiva. Seria necessário conhecer, por exemplo, se o processo de angiogênese pós-angioplastia poderia ser inibido ou potencializado a fim de se alcançar o efeito terapêutico desejado⁽¹⁰⁹⁾. Atualmente postula-se que um possível mecanismo para se explicar a neovascularização secundária à lesão da túnica externa seria a liberação de substâncias mitogênicas, uma vez que migração e proliferação miofibroblástica comprovadamente ocorrem na túnica externa após lesão coronária por balão de angioplastia. Células musculares lisas da parede vascular e fatores mitogênicos endoteliais também estimulam a angiogênese (Cuevas, 1991), com aumento da proliferação de células musculares lisas a partir do fator básico de crescimento fibroblástico, de potencial mitogênico e angiogênico. Tal fator também propicia a liberação de óxido nítrico das células musculares lisas, com consequente neovascularização e proliferação celular endotelial^(109,111).

Vários fatores podem contribuir para a formação de novos vasa vasorum nas túnicas interna e média de artérias coronárias com aterosclerose. Estes fatores incluem elevações no consumo arterial de oxigênio, aumento da distância para a difusão de nutrientes devido ao espessamento da túnica interna e síntese de fatores de crescimento^(43,102). Também existe correlação positiva entre o depósito de apolipoproteína “a” no interior das células endoteliais dos vasa vasorum e o estágio de evolução da placa aterosclerótica em vasos sangüíneos cerebrais humanos, o que sugere ligação entre a apolipoproteína “a” e a patogenia da aterosclerose⁽³⁸⁾. O crescimento dos vasa vasorum da região mais externa da túnica média pode prover um canal de entrada de células inflamatórias para a túnica interna^(2,112). Sabe-se também que a extensão dos vasa vasorum

para o interior da parede arterial tipicamente acompanha o crescimento da placa aterosclerótica, auxiliando o desenvolvimento da lesão vascular^(100,103). Sabe-se, também, que certos fatores angiogênicos podem estar presentes na túnica média (tais como células musculares lisas e fatores mitogênicos endoteliais)⁽¹¹³⁾ e na túnica externa^(43,102,111), embora estudos adicionais sejam ainda necessários para se entender a relação entre a síntese e a expressão dos fatores de crescimento angiogênico e a neoformação dos vasa vasorum na aterosclerose coronariana⁽³⁸⁾.

1.4.11.3 – Importância Clínica e Implicações Terapêuticas

A associação entre placa aterosclerótica e a proliferação dos vasa vasorum apresenta muitas implicações, dentre as quais um aumento de fluxo sanguíneo às túnicas interna e média^(102,104). Substâncias quimiotáxicas e vasoativas circulantes ligadas ou não a células poderiam, preferencialmente, utilizar tais microvasos para atuar em áreas específicas da parede arterial^(103,104). Também pode-se postular que os vasa vasorum são uma fonte de lipídios para a formação da placa aterosclerótica, e que podem ser lesados durante procedimentos de angioplastia ou de by-pass coronário, ocasionando sangramento ou a instalação de um processo inflamatório na região operada. Os vasos sanguíneos neoformados nas áreas de placa aterosclerótica são frágeis, não possuem pericitos e são propensos ao sangramento. Em casos de ruptura ou fissura da placa aterosclerótica, a presença do gradiente pressórico existente entre os vasa vasorum da túnica externa e os seus ramos nutridores para a placa aterosclerótica poderia ocasionar hemorragia no interior da placa, e que se direciona para o lúmen arterial. Tal fenômeno proporcionaria a exposição do sangue a fatores de ativação da cascata de coagulação, culminando em trombose e oclusão arterial. Contudo, a importância do sangramento dos vasa vasorum na produção de sintomas isquêmicos ou na oclusão arterial trombótica mostra ser difícil de avaliar. Dos poucos relatos existentes sobre o assunto, os vasa vasorum estiveram invariavelmente envolvidos em quadros hemorrágicos de artérias coronárias examinadas em autópsias por causas cardíacas e não-cardíacas⁽¹⁰⁴⁾.

As lesões ateromatosas mostram ser ricamente vascularizadas, sendo que a placa aterosclerótica madura é suprida principalmente pelos vasa vasorum da túnica externa arterial coronária^(103,114,115). Contudo, com a completa formação da placa aterosclerótica, ocorrem aumentos localizados no tono da artéria coronária comprometida, e as complicações de uma placa aterosclerótica (tais como laceração, ulceração e hemorragia da túnica interna) poderiam ser conseqüentes a uma necrose isquêmica da placa aterosclerótica a partir da obstrução dos vasa vasorum da túnica externa⁽¹¹⁴⁾. Na aorta normal de cães e porcos, os vasa vasorum podem ser vistos (por meio de microscopia eletrônica de varredura e de microinjeções) estendendo-se em direção à túnica interna. Assim, os vasa vasorum poderiam prover uma rota pela qual agentes lesivos desencadeariam doenças na túnica interna. Também os vasa vasorum poderiam possibilitar um via de acesso incomum para possíveis outros agentes lesivos, tais como os hormônios da medula da glândula adrenal. Em situações de estresse, uma quantidade relativamente alta de catecolaminas poderia ser rapidamente conduzida da artéria pulmonar para a aorta e, em seguida, para os vasa vasorum da túnica externa coronária⁽¹¹⁵⁾.

Conceitos recentes em aterogênese e reestenose têm enfatizado a importância do remodelamento da parede arterial no estreitamento do lúmen vascular. A biologia do remodelamento arterial tem se mostrado um tema de intensa pesquisa atual, principalmente com relação à potencial importância dos vasa vasorum da parede coronária. Infelizmente, tais microvasos da parede vascular foram longamente ignorados até que estudos recentes começaram a enfatizar o seu potencial em modular o processo de formação da lesão aterosclerótica e as alterações estruturais da parede arterial. Contudo, ainda que atualmente seja desconhecido se a proliferação dos vasa vasorum precede ou segue a formação da placa aterosclerótica, é provável que a angiogênese dos vasa vasorum apresente importância fundamental no processo aterosclerótico, ao ser capaz de nutrir a placa aterosclerótica em crescimento⁽⁹⁷⁾. Estudos experimentais têm comprovado que o suprimento de oxigênio à parede arterial é bloqueado quando da instalação de injúria vascular, o que passa a ser tardiamente compensado pela formação de novos vasos sanguíneos na túnica externa⁽¹¹⁰⁾. A expressão de vários fatores de crescimento e citocinas que estão envolvidos na migração e proliferação de células vasculares (tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas e o fator de crescimento vascular endotelial) encontra-se induzida sob condições de baixa tensão de oxigênio. Sabe-se também que a

microcirculação na túnica externa sofre multiplicação logo após quadros de lesão da parede arterial por balão de angioplastia (quando a área do lúmen arterial é maior do que o habitual), e que em casos de regressão da placa aterosclerótica (em que a área do lúmen coronário é menor) ocorre redução dos microvasos da túnica externa⁽⁹⁷⁾.

Existem fortes evidências de que os vasa vasorum da túnica externa possam atuar na manutenção do lúmen arterial após quadros de lesão arterial aguda (tais como lesões provocadas pelo balão de angioplastia), enquanto que os vasa vasorum das túnicas interna e média contribuiriam para o crescimento da placa aterosclerótica durante o processo crônico de aterosclerose. Estudos futuros objetivando um antagonismo terapêutico da angiogênese ou estudos de prevenção da regressão dos vasa vasorum são necessários para uma melhor compreensão do funcionamento da microcirculação da parede arterial em doenças arteriais e para a obtenção de novas estratégias terapêuticas⁽⁹⁷⁾. Se a hipótese de que a angiogênese dos vasa vasorum pode limitar a hiperplasia da túnica interna aterosclerótica estiver correta, interferir com o suprimento arterial sanguíneo por meio de terapia anti-angiogênica logo após uma lesão da parede vascular poderia induzir uma degeneração do tecido aterosclerótico da túnica interna, como sugerido por estudos de regressão de placa aterosclerótica^(43,109). O conhecimento do significado fisiopatológico dos vasa vasorum da túnica externa pode vir a determinar uma abordagem racional para se conter a formação da lesão aterosclerótica na túnica interna secundária à lesão vascular. Estudos futuros são necessários para estabelecer se uma intervenção farmacológica no bloqueio do crescimento dos vasa vasorum seria capaz de reduzir a hiperplasia da túnica interna secundária a uma lesão da parede arterial coronária⁽¹⁰⁹⁾.

1.5 – Objetivos

1.5.1 – Objetivos Gerais

Perfazer um estudo estereológico da túnica externa de artérias coronárias humanas autopsiadas buscando uma correlação fisiopatológica entre vasa vasorum coronários, fisiopatologia do infarto do miocárdio e diferentes estágios ou graus histopatológicos de aterosclerose coronariana.

1.5.2 – Objetivos Específicos

- a. Identificar e diferenciar os tipos de vasa vasorum da túnica externa coronária em lâminas histológicas observadas à microscopia de luz, utilizando-se dois corantes histológicos de constituição química diferente.
- b. Quantificar os tipos de vasa vasorum da túnica externa coronária nos diferentes graus histopatológicos de aterosclerose em lâminas histológicas, por meio de estudo estereológico em microscópio de luz com câmara clara.
- c. Correlacionar matematicamente a quantidade de vasa vasorum com cada grau histopatológico considerado de aterosclerose coronariana.
- d. Mensurar o diâmetro do lúmen coronário e a espessura da túnica média coronária em lâminas histológicas, em cada grau histopatológico considerado de aterosclerose coronariana, e correlacionar matematicamente tais variáveis com a quantidade de vasa vasorum da túnica externa coronária.
- e. Estabelecer parâmetros estereológicos para cada tipo de vasa vasorum e correlacionar matematicamente tais parâmetros com cada grau histopatológico considerado de aterosclerose coronariana, com a quantidade de vasa vasorum da túnica externa coronária, com o diâmetro do lúmen coronário e com a espessura da túnica média coronária.
- f. Estimar matematicamente o grau de concordância na visibilização dos tipos de vasa vasorum entre os dois corantes histológicos utilizados.

- g. Procurar aplicar os resultados dos parâmetros estereológicos de um ou mais tipos de vasa vasorum coronários à fisiopatologia do infarto do miocárdio, considerando-se cada grau histopatológico de aterosclerose coronariana.