

Análise da Composição e Disposição Espacial de Placas Ateroscleróticas Localizadas em Bifurcações das Artérias Coronárias Epicárdicas de Adultos

Márcio José Façanha da Silva, Maria de Lourdes Higuchi, Paulo Sampaio Gutierrez, Siguemituzo Arie, Donaldo Pereira Garcia, Edgar Augusto Lopes, Giovanni Belloti, Fulvio Pillegi
São Paulo, SP

Objetivo - Analisar características macro e microscópicas de placas ateroscleróticas situadas em bifurcações das artérias coronárias, estabelecendo sua disposição espacial nessas regiões.

Métodos - Foram estudadas 38 bifurcações das artérias coronárias de pacientes cuja causa de morte esteve relacionada à doença aterosclerótica coronária. Cortes histológicos de 0,5mm foram sucessivamente realizados do ramo principal aos secundários e corados usualmente em hematoxilina-eosina. A análise histológica avaliou: a) composição morfológica da placa, b) grau de obstrução e c) disposição da placa.

Resultados - a) composição da placa: placas fibrogordurosas constituíam 80% dos casos e associavam atrofia focal da média na base da placa em 61%, com pontos de total destruição da camada muscular e ruptura das lâminas elásticas em 30%; b) grau de obstrução: variou de 20% a 95%, com média de $60 \pm 28\%$; c) disposição da placa: verificou-se variação morfológica ao longo da placa, sendo na sua maioria (71%) placas excêntricas no ponto da bifurcação e que não atingiam o início das paredes que dividem o fluxo.

Conclusão - Placas ateroscleróticas localizadas em bifurcações das artérias coronárias de adultos são freqüentemente de constituição fibrogordurosa, excêntricas e sua disposição espacial nessa região poupa o início das paredes divisorias do fluxo, atingindo as paredes opostas a elas.

Palavras-chave: placa aterosclerótica, disposição, composição, bifurcação coronária

Analysis of the Composition and Spatial Disposition of Atherosclerotic Plaques Located in Bifurcation of Epicardial Coronary Arteries in Adults

Purpose - To analyze macro and microscopic features of atherosclerotic plaques located in bifurcation of coronary artery, defining their spatial disposition in those sites.

Methods - We studied 38 bifurcations of coronary arteries of patients whose cause of death was related to coronary artery disease. Histologic sections of 0.5mm were sequentially made from the main artery to the secondary branches. They were stained with hematoxylin-eosin technique. Histological analysis evaluated: a) morphologic composition of the plaques, b) degree of obstruction and c) plaque's disposition.

Results - a) Plaque's composition: fibrolipid plaques constituted 80% of the cases and mingled focal atrophy of the media at the base of the plaque in 61% with spots of total destruction and rupture of the elastic layers in 30%; b) degree of obstruction: ranged from 20% to 95%, with average $60 \pm 28\%$; c) disposition of plaques: we verified morphologic variation along the plaque, most of them (71%) being eccentric at bifurcation and not reaching the beginning of the divider walls.

Conclusion - Atherosclerotic plaques located in bifurcation of coronary arteries of adults are often fibrolipid plaques, eccentric, and their spatial disposition on those sites spare the beginning of the inner walls, reaching the outer walls.

Key-words: atherosclerotic plaques, disposition, composition, coronary bifurcation

Arq Bras Cardiol, volume 61, n° 2, 73-77,1993

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP

Correspondência: Márcio J. Façanha da Silva - Incor - Hemodinâmica

Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44 - CEP 05403 000 - São Paulo, SP

Recebido para publicação em 10/5/93

Aceito em 21/6/93

As placas ateroscleróticas localizadas em áreas estratégicas de bifurcações das artérias coronárias epicárdicas têm sido consideradas lesões complexas para fins de angioplastia coronária (AC). As características de disposição espacial da placa naquela região, bem como os mecanismos histogênicos propostos para sua formação, têm sido extensivamente estudados sob o aspecto estru-

tural e fisiopatogênico precoce. Alterações precoces de espessamento intimal observadas em crianças¹ parecem se relacionar à morfologia das placas ateroscleróticas mais tarde observadas em adultos, agora associadas com todas as alterações deletérias inerentes à parede do vaso.

Diferentemente de placas localizadas em outros sítios da árvore coronária, parece haver influência nos resultados imediatos e tardios da AC de lesões de bifurcações publicados na literatura, conforme sua própria geometria e disposição dentro do vaso², apesar de não dispormos ainda de estudos específicos a respeito do impacto que o balão de AC exerce sobre esse tipo de lesão.

O objetivo desta investigação é a análise de características macro e microscópicas de placas situadas em bifurcações, a disposição das mesmas em relação aos pontos de bifurcações, além de quantificação dos graus de obstrução da luz dos vasos estudados. Tal estudo deverá servir de base para o melhor entendimento do tratamento dessas placas via AC.

Métodos

Foram selecionados no período de maio/92 a fevereiro/93 20 corações de pacientes cuja causa de morte esteve relacionada à doença aterosclerótica coronária, onde foi possível a detecção de placas em estágio avançado de desenvolvimento. Quatorze pacientes eram do sexo masculino e seis do feminino, com idades variando de 33 a 77 (média de 64) anos. Onze pacientes já haviam se submetido à revascularização cirúrgica do miocárdio e um à AC, cuja lesão tratada não foi localizada em bifurcação.

Todas as autópsias foram realizadas com menos de 12h após o óbito, sendo o coração fixado em formol tamponado. As coronárias epicárdicas direita e esquerda foram dissecadas e devidamente limpas do excesso de tecido gorduroso e adventício envolvente. Tendo-se o cuidado de excluir as bifurcações formadas por artérias de fino calibre, escolheu-se aleatoriamente e a olho nu os pontos mais proximais de bifurcações das artérias coronárias, sendo: 19 bifurcações descendente anterior-diagonal (DA-DI); 11 circunflexa-marginal (CX-ME); 7 descendente posterior-ventricular posterior (DP-VP) e 3 coronária D-marginal D (CD-MD), computando um total de 40 bifurcações. As coronárias foram descalcificadas por um tempo médio de 48h em solução composta de água destilada e citrato de sódio a 20% (solução A) e água destilada e ácido fórmico a 5% (solução B), em partes iguais.

Para melhor análise histológica, marcou-se com tinta nanquim os bordos internos da bifurcação (correspondentes à parede interna do ramo principal e do secundário). Separou-se com cortes transversais a região de bifurcação das partes proximais e distais a ela. Esses cor-

tes foram feitos aproximadamente a 1,0cm acima e abaixo da bifurcação. Cada segmento foi processado e embocado em parafina para obtenção de cortes histológicos transversais das artérias (fig. 1). Neste estudo não foi avaliada a angulação da bifurcação e também as coronárias não foram abertas no seu sentido longitudinal. Cortes histológicos de 0,5mm foram sucessivamente realizados do ramo principal aos secundários. Em muitos casos, fez-se cortes semi-seriados através do bloco de parafina, a fim de se atingir o ponto ideal do tecido a ser analisado. A coloração usual foi hematoxilina-eosina. A coloração de Movat foi feita em situações onde a análise mais detalhada da camada muscular era requerida, e se necessitava melhor definição da disposição das fibras elásticas.

A análise histológica foi feita sempre por dois observadores, considerando-se: a) composição morfológica da placa: fibrótica, gordurosa ou mista; b) grau de obstrução: análise subjetiva, considerando-se o maior grau de obstrução entre os diferentes segmentos analisados; c) disposição da placa: excêntrica - quando localizada assimetricamente na luz do vaso; concêntrica - quando a placa ocupava homogeneamente toda a superfície interna do vaso. Na bifurcação, definiu-se placa excêntrica lateral e excêntrica medial aquela cuja parede divisória do fluxo mostrava-se isenta ou relativamente poupada do processo aterosclerótico. Essa nomenclatura foi assim utilizada tomando-se como referência as paredes internas da bifurcação (grifadas em nanquim). A figura 2 ilustra a

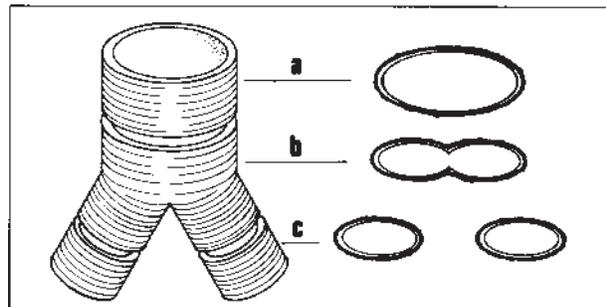


Fig. 1 - Configuração esquemática da bifurcação e os correspondentes cortes transversais do (A) ramo principal, (B) da bifurcação e (C) dos ramos secundários.

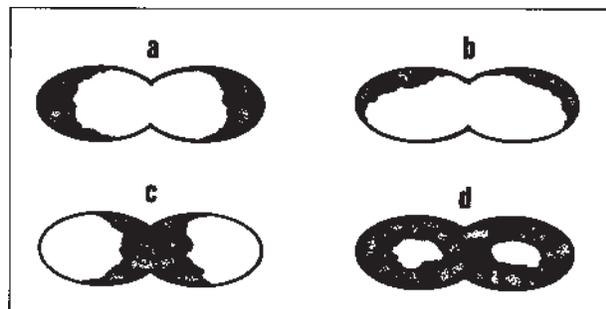


Fig. 2 - Disposição das placas na bifurcação, conforme sua posição em relação à parede divisória do fluxo: a) excêntrica lateral, b) excêntrica medial, c) excêntrica interna e d) concêntrica.

Tabela I - Índices percentuais conforme a característica de disposição da placa na bifurcação										
	El	Em	Ei	C	EmEL	EIC	EmC	EiC	EmEi	T
N	18	5	1	7	2	2	1	1	1	38
%	47,3	13,0	2,6	18,4	5,7	5,2	2,6	2,6	2,6	100

El- excêntrica lateral; Em- excêntrica medial, Ei- excêntrica interna; C- concêntrica.

nomenclatura aplicada conforme a disposição das lesões na bifurcação.

Resultados

Composição da placa - com maior freqüência constituem de placas mistas (80%), com tecido fibrótico e conteúdo lipídico disperso nos mais variados pontos da placa, por vezes depositados em formas de cristais. Infiltrado linfocitário na camada média, material amorfo degenerativo e vasos colaterais de neoformação foram observados com freqüência. Doze placas (32%) mostravam sinais de calcificação. Sessenta e um por cento das pla-



Fig. 3 - Cortes transversais da artéria DA: placa excêntrica com acentuada atrofia da média na base da placa. Pontos de ruptura das elásticas. Coloração Movat - 1,25x.

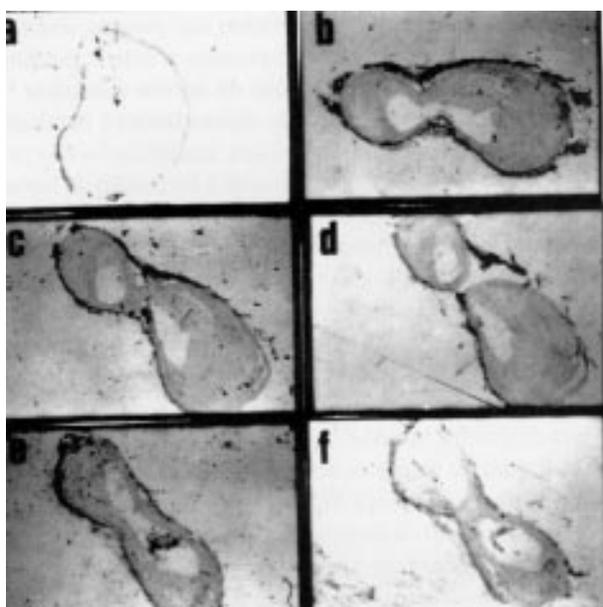


Fig. 4 - Cortes transversais e seriados das artérias DA e CD. A = DA pré-bifurcação; B a D = bifurcação DA-DI em 3 níveis de cortes seqüenciais; E e F = bifurcação DPVP em 2 níveis de cortes seqüenciais. Notar a disposição das placas lateralmente à parede divisória do fluxo. Coloração HE -1,25x.

cas tinham atrofia focal da média na base da placa. Pontos de total destruição da camada muscular e ruptura das lâminas elásticas foram observados em 30% dos casos (fig. 3). O nível percentual de obstrução no ponto de divisão variou de 20% a 95%, com média de $60 \pm 28\%$. A tabela I mostra os índices percentuais conforme a disposição da placa no sítio da bifurcação, obedecendo sua posição em relação à parede divisória do fluxo (fig. 2 e 4).

Considerando-se a disposição de excêntrica ou concêntrica, desde antes até após a bifurcação, encontrou-se: das 38 artérias principais pré-bifurcação estudadas, 20 eram excêntricas e 15 eram concêntricas. Das excêntricas, 19 (95%) permaneceram excêntricas na bifurcação. Das concêntricas, 8 (53%) mudaram para excêntricas e 7 (47%) permaneceram concêntricas na bifurcação. Em 3 artérias não foi possível se fazer essa análise. Foram excluídas da casuística duas bifurcações (uma CD-MD e outra CX-ME). Seguindo-se a evolução da placa no plano descendente, verificou-se que 45% das placas excêntricas na bifurcação permaneceram assim imediatamente após, da mesma forma que 16% eram concêntricas e permaneceram concêntricas após a bifurcação. Dezesseis por cento eram excêntricas e mudaram para concêntricas.

Nas diferentes bifurcações das artérias DA, CX e CD, nenhuma mostrou correlação estatística significativa a determinado tipo ou morfologia de placa.

Discussão

O avanço tecnológico para melhor definir a morfologia de placas e quantificar estenose in vivo tem mostrado surpreendentes graus de definições de imagem³, motivando cada vez mais o interesse e a discussão do assunto. A coronariografia, método usualmente utilizado para esse fim, mostra limitações bem conhecidas, podendo induzir a erros quantitativos da extensão do processo aterosclerótico dentro do vaso^{4,5}.

Exatamente por não definir com clareza caracteres anatômicos peculiares à parede da artéria periplaca e o volume intraparietal dessa placa, é que métodos como o ultrassom intracoronário e a angioscopia vêm sendo progressivamente utilizados. Publicações recentes⁶ mostram superior sensibilidade da angioscopia no preciso diagnóstico de trombos e dissecções na íntima à angiografia coronária, enquanto que o ultrassom se aproxima mais a resultados de estudos de características patológicas de placas e vasos encontrados em necropsia. Um melhor entendimento desses parâmetros orientam de forma decisiva o procedimento a ser tomado antes da intervenção. As várias aplicações desses conhecimentos incluem a mudança de conduta de tratamento pelo intervencionista quando informações mais detalhadas são acrescentadas à coronariografia⁷.

O estudo *postmortem*, apesar de analisar casos se-

leccionados traz informações de grande valor, as quais podem ser sobrepostas aos resultados de ultrassom e angioscopia *in vivo* na definição anatômica da placa e na extensão do comprometimento deletério à parede da artéria.

Exatamente pela seleção de pacientes feita nessa investigação, o estudo microscópico dessas placas revelou características peculiares e habitualmente presentes em estágios avançados de aterosclerose das artérias coronárias⁸. Diferentemente dessas situações deletérias à parede arterial descritas anteriormente e provocadas diretamente pelo ateroma, identificou-se, em alguns casos, áreas de necrose e hemorragia focal da camada média, associadas com trombos na luz do vaso, por vezes recanalizados. Esses achados devem-se ao fato de que a maioria dos corações estudados (n=11) haviam se submetido a trauma de cirurgia cardíaca recentemente, a exceção de um caso exibindo trombo com necrose fibrinóide da parede.

No presente estudo verificou-se variação morfológica da placa ao longo da parede arterial. A maioria delas correspondem a placas excêntricas no ponto de bifurcação e que não atingiam o início das paredes que dividem o fluxo. Este curioso achado parece encontrar resposta no ambiente hemodinâmico da bifurcação. Fry⁹ e Caro e col¹⁰ propuseram teorias conflitantes, respectivamente do alto e do baixo impacto do fluxo como elemento causador da localização do espessamento excêntrico da íntima. Fry, estudando ateromas em cães hiperlipêmicos, verificou respostas histológicas e fisicoquímicas que favoreciam espessamentos, quando estresse mecânico em excesso (acima de 400dyn/cm²) era imposto sobre o vaso. Caro e col, em estudo de bifurcação da artéria aorta, relatam peculiar distribuição de depósitos localizados de gordura em áreas de baixo impacto de fluxo. Esse achado é substanciado em mecanismos de transporte de massa, onde regiões de baixo impacto de fluxo na parede do vaso gradualmente acumulariam colesterol e outras substâncias como resultado de um desequilíbrio químico e difusional.

Em modelos experimentais de espessamento excêntrico intimal, Friedman¹¹ propõe o acúmulo mais rápido de células musculares lisas e formação mais lenta da matriz extracelular quando o impacto do fluxo no vaso é intenso e unidirecional. Apesar de serem vários os fatores que interferem na multiplicação anormal das células musculares lisas da íntima de crianças¹², pode-se entender essa controvérsia em modelos experimentais. A um dado fluxo de grande impacto determina-se espessamento, dirigido e comandado basicamente por células musculares lisas. Por outro lado, quando o inverso acontece e fluxos de reduzido impacto são impostos ao vaso, o aumento na produção de matriz lidera o processo de espessamento intimal¹³. Se considerando o ambiente da bifurcação como de reduzido impacto ao fluxo sanguíneo¹³, a hipótese de Caro e col melhor se adapta

à qualidade de distribuição dessas placas no plano da bifurcação, principalmente porque esses fatores hemodinâmicos de pequenos impactos e reduzidos gradientes provavelmente interferem no transporte de HDL colesterol para dentro da parede da artéria e/ou para fora dela¹⁴. Outros sugerem que a geometria da árvore coronária e suas bifurcações são predisponentes à posição dessas lesões e sua distribuição, sem, entretanto, substanciar essa idéia¹³. Ikeda e col¹⁵ mostram correlação entre o maior ângulo do tronco de coronária esquerda e seus ramos com maior incidência de aterosclerose. Acreditamos, entretanto, que esse fator não limita os resultados encontrados neste estudo.

Os achados precoces de espessamento intimal, acúmulo localizado de células musculares lisas, macrófagos e depósitos de gordura, embora discutidos, são considerados indicadores precoces do ateroma¹⁶. Parece que essas lesões precoces não apenas são precursoras, mas moduladoras da geometria da futura placa, que se desenvolverá seguindo a disposição espacial da circunferência do vaso. Dessa forma Stary relata os achados necroscópicos em bifurcação coronária de 63 crianças abaixo de cinco anos de vida, onde havia espessamento excêntrico na bifurcação na metade da circunferência oposta ao fluxo divisor¹. Mais tarde, em subgrupos de 15 a 29 anos, encontrou lesões em estágios de pré-ateroma, ateroma e fibroateroma, as quais mantinham na bifurcação as mesmas características de disposição espacial vistas em lesões precoces, (espessamento excêntrico da íntima)¹⁷.

Utilizou-se como referência as paredes internas da bifurcação para a nomenclatura de placa excêntrica lateral e placa excêntrica medial, porque tornou-se inevitável uma relativa perda da precisa orientação de parede anterior e posterior durante o processo de preparo do material. Duas bifurcações foram excluídas porque não se pôde identificá-las com clareza quando da análise da lâmina.

Nesta investigação, e em outras^{13,18}, o achado mais freqüente foi a presença de placas excêntricas, semilunares e posicionadas de tal forma que falham em cobrir toda a circunferência dos dois vasos, deixando livre ou praticamente livre o primeiro segmento das paredes internas das artérias. Portanto, se comparadas a outros estudos, excetuando-se algumas regiões da árvore coronária¹⁹, pode-se aferir que a disposição dessas lesões é resultado de fatores predisponentes precoces, identificados nos primeiros anos de vida e que induzem à formação de lesões pré-ateromatosas dispostas como apresentadas e descritas neste trabalho. Ainda pode ser questionada a possibilidade de arterite como fator predisponente à formação desses tipos de lesões²⁰.

Placas excêntricas constituem grande desafio ao tratamento pelo balão de AC porque ao mesmo tempo que esse tipo de ateroma, nas mais variadas formas de apresentação, sofre remodelação²¹, favorece, em alguns casos, fratura do arco e dissecção da placa, além de

espasmo da parede são oposta à lesão²², mediado por vários estímulos humorais e neurogênicos⁴. Esses conceitos, entretanto, não chegam a interferir de modo decisivo nos bons índices de sucesso primário hoje obtidos quando do tratamento dessas placas via AC. Finalmente, necessitamos de um melhor entendimento dos precisos mecanismos imediatos e tardios que dirigem o comportamento da relação impacto do balão-resposta vasculasr, no que concerne a lesões de bifurcações.

Agradecimentos

Aos funcionários do serviço de Anatomia Patológica do Incor, às srta. Solange, Fátima e Joana, pela colaboração prestada.

Referências

1. Sary HC - Macrophagos, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis*, 1987; 64: 91-107.
2. Douglas JS Jr - Balloon Angioplasty: Matching technology to lesions. In: Vogel JHK, King III SH - *Practice of Interventional Cardiovascular*. 2nd ed St Louis, Mosby Year Book, 1993: 79.
3. Spears JR, Rasa SJ, Ali M, Iyer GS, Cheong WF, Crily RJ - Quantitative angioscopy: A new method for measurement of luminal dimensions by use of a "lightwire". In: *Anais do 42nd ACC's Anaheim*: ACC, 1993; 133-A.
4. Waller BF - The eccentric coronary atherosclerotic plaque: morphologic observations and clinical relevance. *Clin Cardiol*, 1989; 12: 14-20.
5. Waller BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Tassel JV, Peters T - Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: A review relevant to new international and imaging techniques - Part III. *Clin Cardiol*, 1992; 15: 607-15.
6. Davies MJ - A pathologist's view of quantitative coronariography. In: Reiber JHC, Serruys PW - *Advanced in Quantitative Coronary Arteriography*. Dordrecht, Kluwe Academic Publishers, 1993: 3.
7. Pichard AD, Mintz GS, Satler LF, Kent KM, Popna JJ, Leon MB - The influence of pre-interventional intravascular ultrasound imaging on subsequent transcatheter treatment strategies. In: *Anais do 42nd ACC's*. Anaheim: ACC, 1993: 133-A.
8. Gertz SD, Malekzadeh S, Dollar AL, Kragel AH, RobNts WC - Composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in patients 30 years of age. *Am J Cardiol*, 1991; 67: 1228-33.
9. Fry DL - Certain chemorheologic considerations regarding the blood vascular interface with particular reference to coronary artery disease. *Circulation*, 1969; 39(suppl 4): 38-57.
10. Caro C, Fitz-Gerald JM, Schroter RC - Artery wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature*, 1969; 223: 1159-61.
11. Friedman MH - A biologically plausible model of thickening of arterial intima under shear. *Arteriosclerosis*, 1989; 9: 511-22.
12. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW - Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiological Reviews*, 1990; 70: 1177-209.
13. Grottm P, Svindland A, Walloe L - Localization of atherosclerotic lesions in the bifurcations of the main left coronary artery. *Atherosclerosis*, 1983; 47: 55-62.
14. Kjaernes M, Svindland A, Walloe L, Wille SO - Localization of early atherosclerotic lesions in an arterial bifurcation in human. *Acta Path Microbiol Scand Sect A*, 1981; 89: 35-40.
15. Ikeda U, Kuroki M, Ejiri T, Hosada S, Yaginuma T - Stenotic lesions and the bifurcation angle of coronary arteries in the young. *Jpn Heart J*, 1991; 32: 627-33.
16. Baroldi G - Diseases of the coronary arteries. In: Silver MD - *Cardiovascular Pathology*. New York, Churchill Livingstone, 1983: 331.
17. Sary HC - Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 1989; 9(suppl I): I-19-I-32.
18. Svindland A - The localization of sudanophilic and fibrous plaques in the main left coronary bifurcation. *Atherosclerosis*, 1983; 48: 139-45.
19. Sary AJ, Strong JP - The fine structure of nonatherosclerotic intimal thickening of developing and of regressing atherosclerotic lesions of the bifurcations of the left coronary arteries. *Atherosclerosis Drug Discovery*, 1976; 67: 89-108.
20. Beranek JT, Cavarocchi NC - Histogenesis of the intimal thickening in atherosclerosis and hyperplastic processes in connective tissue. *Hum Pathol*, 1990; 21: 1082-3.
21. Koller P, Marsalese D, Freed M - Bifurcations stenosis. In: Freed M, Grines C - *Manual of interventional Cardiology*. Birmingham, Physician's Press, 1992: 104.
22. Waller BF - Crackers, breakers, stretchers, drillers, scrapers, shavers, burners, welders and melters - The future treatment of atherosclerotic coronary artery disease? A clinical-morphologic assessment. *J Am Coll Cardiol*, 1989; 133: 969-87.