



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**MESTRADO DE PATOLOGIA**

PEDRO PEREIRA TENÓRIO

**ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS, ULTRAESTRUTURAIS E**  
**HISTOQUÍMICOS DO ANEURISMA DISSECANTE DA ARTÉRIA**  
**AORTA HUMANA**

Recife, 2012

PEDRO PEREIRA TENÓRIO

**ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS, ULTRAESTRUTURAIS E  
HISTOQUÍMICOS DO ANEURISMA DISSECANTE DA ARTÉRIA  
AORTA HUMANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Centro de Ciências da Saúde – UFPE, como pré requisito para obtenção do título de Mestre.

**ORIENTADOR:**

Prof. Dr. Mário Ribeiro de Melo-Júnior

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - LIKA

**CO-ORIENTADORES:**

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes-Filho

Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami - LIKA

Profa. M.Sc. Lenieé Campos Maia

Departamento de Patologia - UFPE





## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Centro de Ciências da Saúde - UFPE**

Av. Prof. Moraes Rego 1235 - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife – PE

Prédio da Pós-graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) - térreo

Fone/Fax: (81) 2126.8529

<http://www.pospat.ufpe.br>

---

### ***DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM PATOLOGIA.***

**AUTOR: PEDRO PEREIRA TENÓRIO**

**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: PATOLOGIA**

**NOME DA DISSERTAÇÃO: “ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS,  
ULTRAESTRUTURAIS E HISTOQUÍMICOS DO ANEURISMA DISSECANTE DA  
AORTA.”.**

**ORIENTADOR: PROF. DR. MÁRIO RIBEIRO DE MELO JÚNIOR**

**DATA DA DEFESA: 10 DE FEVEREIRO DE 2012.**

#### ***BANCA EXAMINADORA:***

---

**Profa. Dra. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas**

---

**Profa. Dra. Paloma Lys de Medeiros**

---

**Prof. Dr. Luiz Lúcio Soares da Silva**

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais Manoel Tenório *In memoriam* e Josefa Pereira pelo amor, carinho, dedicação e empenho que me deram durante toda vida, sem voçês não teria chegado a mais esta vitória tão sonhada, lutada e por vezes definida como abstrata, não tenho como agradecer, amo muito voçês.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao grande Mestre Mário Ribeiro por todo incentivo, acreditação e brilhante orientação concedida durante esta minha caminhada.

À professora Lenieé Maia, por todo apoio, dedicação e paciência para realização deste trabalho.

Ao Professor Nicodemos Teles pela compreensão e incentivos dados durante minha jornada.

A Mônica Modesto pelo seu auxílio e esforço ímpar durante a coleta das amostras.

As minhas amigas Nadja e Tatiane do museu em Patologia, por todo incentivo, amizade e disponibilização do espaço para que fosse realizado este trabalho.

A Carmelita Cavalcanti, pela paciência e dedicação me dada em cada momento de execução desta obra.

A silvânia Paz, pela confecção das lâminas no laboratório de Histotecnologia do Mestrado em Patologia.

## **APOIO FINANCEIRO**

O presente trabalho foi desenvolvido com os recursos financeiros da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

## RESUMO

**Introdução:** O aneurisma dissecante da aorta é caracterizado pela separação das camadas que constituem o vaso, formando uma luz virtual. Diversos processos bioquímicos-enzimáticos e genéticos estão envolvidos na origem e desenvolvimento desta afecção, além de fatores ambientais associados como etilismo, tabagismo e sedentarismo. **Objetivos:** Avaliar os principais aspectos anátomopatológicos, ultraestruturais e histoquímicos dos aneurismas dissecantes aórticos de cadáveres humanos comparando com os dados epidemiológicos como gênero, faixa etária, fumo e doenças correlatas. **Material e Métodos:** Foram obtidas peças anatômicas da aorta abdominal e torácica de cadáveres com faixa etária entre 28 a 91 anos com quadro de aneurisma dissecante (n=18), sendo (n=12) mulheres e (n=6) homens e amostras de aorta sem alterações anatômicas (n=21) para controle negativo. **Resultados e Discussão:** Quanto à análise macroscópica, 72,22% apresentou comprometimento ateromatoso de intensidade variável (moderado a grave) proporcional à faixa etária. 72,22% foi considerada como aneurisma dissecante de aorta do tipo A. Através da análise em microscopia eletrônica, pode-se verificar a fragilidade e perda da uniformidade tecidual nas aortas com aneurisma dissecante, quando comparada com o controle negativo. Quanto aos achados histopatológicos, a hemorragia e a dissecção estiveram presentes em todos os segmentos na maior parte da nossa casuística. A necrose esteve presente em todos os casos considerados com uma diminuição de glicosaminoglicanos proporcional a extensão da dissecção. Em relação aos dados epidemiológicos houve uma prevalência maior de mulheres (66,66%) acometidas quando comparado aos homens (33,34%). **Conclusão:** A dissecção, coleção hemática, necrose e diminuição dos glicosaminoglicanos, são os principais achados histológicos presentes nos casos de aneurisma dissecante, acometendo, sobretudo, mulheres a partir da quinta década de vida com hábitos que propiciam o desenvolver da doença. Estudos posteriores são necessários para melhor elucidar outros achados histopatológicos e epidemiológicos a fim de diminuir a morbi-mortalidade causada por esta doença.

**Palavras chave:** Aorta, Aneurisma dissecante, Histopatologia

## ABSTRACT

**Introduction:** The dissecting aneurysm of the aorta is characterized by separation of the layers making up the vessel, forming a virtual light. Several biochemical processes, enzymatic and genetic factors are involved in the origin and development of this disease, and environmental factors related to alcoholism, smoking and physical inactivity. **Objective:** To assess the main pathology, ultrastructural and histochemical aortic dissecting aneurysms of human cadavers compared with epidemiological data such as gender, age, smoking and related diseases. **Material and Methods:** We obtained anatomic specimens of thoracic and abdominal aorta of cadavers aged between 28 and 91 years with a picture of dissecting aneurysm (n = 18), with (n = 12) and women (n = 6) men and samples anatomical abnormalities of the aorta without (n = 21) for negative control. **Results and Discussion:** The macroscopic analysis, 72.22% had atheromatous involvement of varying severity (moderate to severe) proportional to age. 72.22% was considered as a dissecting aortic aneurysm type A. Through electron microscopy analysis, we can see the weakness and loss of tissue uniformity in the aortas with dissecting aneurysm, compared with the negative control. As for the histopathological findings, bleeding and dissection were present in all segments in most of our cases. Necrosis was present in all cases considered with a proportional decrease of glycosaminoglycans the extent of dissection. In relation to epidemiological data, there was a higher prevalence of women (66.66%) affected when compared to men (33.34%). **Conclusion:** Dissection, hematic collection, necrosis and decreased glycosaminoglycans, are the main histological findings present in cases of dissecting aneurysm, affecting mostly women, from the fifth decade of life habits that encourage the development of disease. Further studies are needed to better elucidate other epidemiological and histopathological findings in order to decrease morbidity and mortality from this disease

**Keywords:** aorta, dissecting aneurysm, Histopathology.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Divisão Anatômica da Artéria Aorta Humana .....	<b>10</b>
<b>Figura 2.</b> Corte Transversal Mostrando os Aspectos Histológicos da Artéria Aorta Humana.....	<b>11</b>
<b>Figura 3.</b> Aspecto Anatômico do Aneurisma Dissecante da Aorta Tipo A.....	<b>12</b>
<b>Figura 4.</b> Tipos de Aneurisma: A: Aneurisma Sacular, B: Aneurisma Fusiforme, C: Ruptura de Aneurisma .....	<b>13</b>
<b>Figura 5.</b> Esquema Descrevendo o Trajeto do Sangue na Artéria Aorta Normal e Com Dissecção .....	<b>14</b>
<b>Figura 6.</b> Aneurisma de Aorta Sifilítico .....	<b>21</b>
<b>Figura 7.</b> Peça de 17 cm da Aorta Torácica com presença de Placas de Aterosclerose .....	<b>35</b>
<b>Figura 8.</b> Corte do fragmento da aorta para processamento histológico. B) Inclusão do fragmento em parafina. C) Micrótomo e banho Maria para preparo das lâminas. D) Bateria de coloração.....	<b>36</b>
<b>Figura 9.</b> A, B e C, Três Casos distintos de Aneurisma Sifilítico Comprometendo a Porção Ascendente da Aorta .....	<b>38</b>
<b>Figura 10.</b> Caso de Aneurisma de Aorta Corado com PAS.....	<b>43</b>
<b>Figura 11.</b> Aspectos Histológicos de Casos de Aneurisma Dissecante da Aorta .....	<b>44</b>
<b>Figura 12.</b> Análise ultraestrutural das aortas normais e aneurismáticas.....	<b>45</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Perfil Epidemiológico quanto ao Gênero dos Casos de Aneurisma dissecante de Aorta .....	<b>40</b>
<b>Tabela 2.</b> Perfil Epidemiológico dos Casos de Aneurisma dissecante de Aorta .....	<b>40</b>
<b>Tabela 3.</b> Perfil Epidemiológico quanto aos Antecedentes Pessoais .....	<b>41</b>
<b>Tabela 4.</b> Perfil Histopatológico quanto as diferentes regiões da lesão.....	<b>43</b>

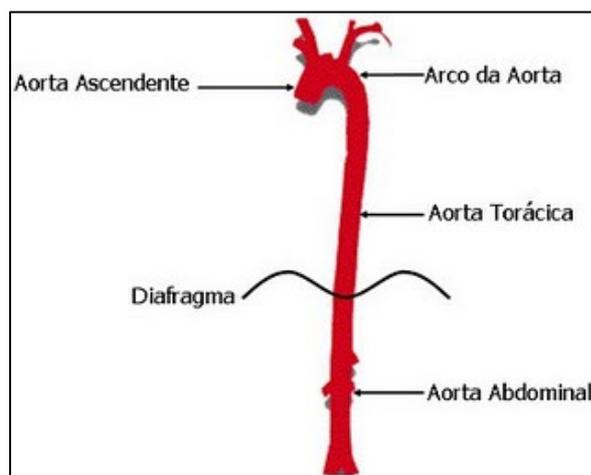
## SUMÁRIO

<b>Resumo</b> .....	6
<b>Abstract</b> .....	7
<b>Lista de Ilustrações</b> .....	8
<b>Lista de Tabelas</b> .....	8
<b>1.Revisão de Literatura</b> .....	10
1.1. Considerações Sobre a Artéria Aorta .....	10
1.2.Doenças da Aorta.....	11
1.2.1.Aneurismas da Aorta .....	12
1.2.2.Aneurisma Dissecante da Aorta.....	14
1.3.Etiologia do Aneurisma Dissecante da Aorta.....	17
1.4.Doenças Associadas ao Aneurisma Dissecante da Aorta .....	19
1.5.Alterações Histopatológicas do Aneurisma Dissecante da Aorta .....	22
1.6.Diagnósticos do Aneurisma Dissecante da Aorta .....	23
1.7.Tratamento do Aneurisma Dissecante da Aorta .....	24
<b>2.Artigo de Revisão</b> .....	26
<b>3.Justificativa Científica</b> .....	32
<b>4.Objetivos</b> .....	33
<b>5.Material e Métodos</b> .....	34
5.1.Amostras de Tecido .....	34
5.2.Local e Aspectos Éticos .....	34
5.3.Aspectos Epidemiológicos.....	34
5.4.Estudo Macroscópico .....	34
5.5.Estudo Histoquímico .....	35
5.6.Análise Histopatológica .....	36
5.7.Análise Ultraestrutural .....	36
<b>6.Resultados e Discussão</b> .....	37
6.1.Análise Macroscópica .....	37
6.2.Análise Epidemiológica .....	39
6.3.Análise Histoquímica .....	41
6.4.Análise Ultraestrutural .....	45
<b>7.Conclusões</b> .....	47
<b>8.Referências Bibliográficas</b> .....	48
<b>Anexo A</b> .....	56

## 1. REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1 Considerações Sobre a Artéria Aorta

O Sistema Cardiovascular tem como função principal transportar, através da corrente sangüínea, substâncias metabólicas até as células, nutrindo-as. O sangue, impulsionado pelo coração, chega até o nível celular através de uma complexa rede formada por: artérias, veias e capilares (Veinot *et al.*, 2001). A parede dos vasos sangüíneos, com exceção dos capilares, é formada basicamente por 3 túnicas arranjadas em camadas concêntricas: a túnica íntima, formada pelo revestimento endotelial e por uma faixa subendotelial com algumas células musculares lisas e abundante matriz extracelular (MEC), a túnica média, demarcada pela presença de fibras elásticas, é formada por células musculares lisas, fibras de colágeno e do sistema elástico, proteoglicanos e glicosaminoglicanos e a túnica adventícia com colágeno, fibroblastos e tecido adiposo, além de pequenos vasos e nervos nas artérias de grande calibre. A aorta é classificada como artéria elástica, por conter grande quantidade de fibras elásticas, em contraposição à maioria das artérias, chamadas musculares por terem células musculares lisas como seu mais abundante componente (Robert *et al.*, 1995; Raines, 2000; Veinot *et al.*, 2001) (Figura 1).



**Figura 1.** Divisão Anatômica da Artéria Aorta Humana (Fonte: AMB, 2010).

As células musculares lisas, juntamente com a MEC que as circundam, são responsáveis pela integridade maior destas estruturas vasculares, permitindo que

durante a sua distensão, devido à alta pressão com que o sangue sai do coração (sístole), ela possa retornar à sua posição inicial de relaxamento (diástole), sem sofrer danos em sua estrutura (Roberts *et al.*, 1995; Raines, 2000; Veinot *et al.*, 2001).

A túnica média da aorta é formada por lamelas paralelas de lâminas elásticas, em meio às quais situam-se células musculares lisas, outros componentes extracelulares do sistema elástico, colágeno e proteoglicanos. Os proteoglicanos, situados entre as lâminas elásticas, quase nunca ultrapassam a área delimitada pelas mesmas (Dingemans *et al.*, 2000) (Figura 2).



**Figura 2.** Corte Transversal Mostrando os Aspectos Histológicos da Artéria Aorta Humana (Fonte: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo FOUSP, 2008).

## 1.2 Doenças da Aorta

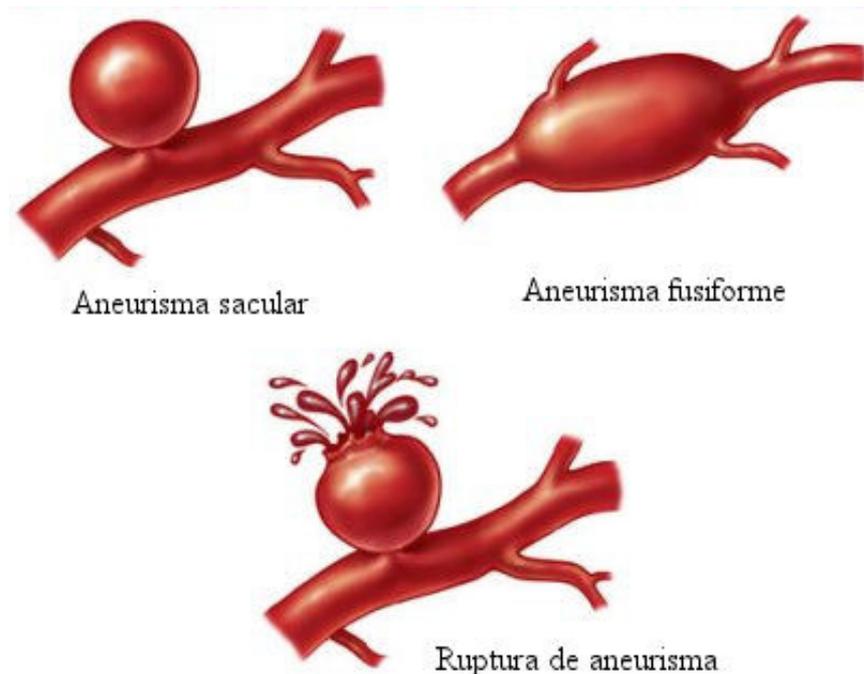
As principais doenças que acometem a aorta são: a aterosclerose, os aneurismas não dissecantes, os aneurismas dissecantes e as aortites. Neste trabalho serão abordados os aneurismas dissecantes da aorta torácica e abdominal.

### 1.2.1 Aneurismas da Aorta

Segundo Virmani e Burke (2001) os aneurismas são dilatações circunscritas das artérias ou das câmaras cardíacas. A grande maioria dos aneurismas é encontrada na aorta (Figura 3). Os aneurismas aórticos são caracterizados por progressiva dilatação da parede do vaso, envolvendo as três túnicas, podendo evoluir para uma ruptura. Quanto à forma, os aneurismas podem ser saculares (com boca estreita) ou fusiformes (dilatação de toda a circunferência de um segmento) (Figura 4). Todos parecem ser consequência de perda da resistência da parede. O processo inicia-se por alterações estruturais da camada média que resultam em redução da resistência do vaso, provocando alongamento e tortuosidade da parede e dilatação do lúmen do vaso (Virmani e Burke, 2001).



**Figura 3.** Aspecto anatômico do aneurisma dissecante de aorta tipo A



**Figura 4.** Tipos de Aneurisma (Fonte: Google Imagens)

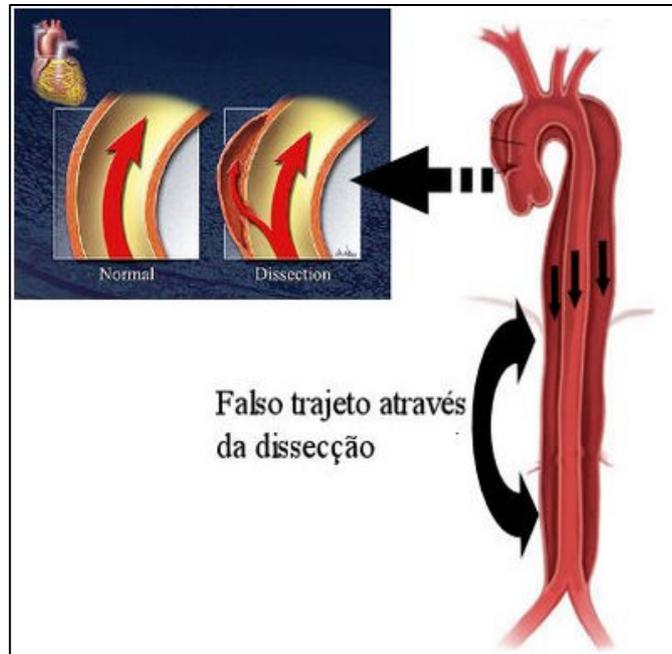
No início, a dilatação é geralmente fusiforme. Pelas leis físicas, o aumento do diâmetro do vaso aumenta a tensão na parede (mesmo com pressão arterial constante), o que contribui para mais dilatação. Dilatação progressiva resulta em danos maiores, em certos pontos da parede, o que por sua vez provoca uma dilatação local mais acentuada em forma de saco, formando o aneurisma sacular. Os aneurismas crescem lentamente, atingem volume considerável e podem comprimir, deslocar e destruir estruturas vizinhas, além disso, tendem a aumentar de tamanho até se romperem, provocando hemorragias (Virmani e Burke, 2001).

Os aneurismas da aorta podem ainda ser classificados em inflamatórios (ligados ou não à aterosclerose), situados mais comumente na aorta abdominal, e não inflamatórios, que aparecem com maior frequência na aorta ascendente. Os aneurismas não-inflamatórios da aorta são comumente categorizados como degenerativos. Parte destes pacientes são portadores de doenças genéticas conhecidas, como síndrome de Marfan e Ehlers-Danlos. Nos últimos anos, cada vez mais se vêm detectando defeitos genéticos nesses pacientes, inclusive variantes das referidas doenças (Pereira e Gutierrez, 2004).

De acordo com as diretrizes atuais, o principal critério indicativo de aneurisma da aorta abdominal (AAA) é um diâmetro maior ou igual a 5,5 cm (Hirsch *et al.*, 2006). No entanto um aneurisma de aorta abdominal menor que 5,5 cm pode se romper (Fillinger, 2007; Reeps *et al.*, 2008).

### 1.2.2 Aneurisma Dissecante da Aorta

O aneurisma dissecante aórtico é caracterizado pelo desenvolvimento súbito de uma laceração da túnica íntima da artéria aorta que expõe diretamente a camada média comprometida subjacente à força propulsora do sangue intraluminal. O sangue penetra na camada média separando-a longitudinalmente, desta forma, dissecando a parede da aorta, sendo o espaço preenchido por sangue formando um falso lúmen (Braunwald *et al.*, 2003) (Figura 5). Knobel (2006) define dissecção da aorta como a delaminação das suas paredes que percorre um espaço virtual entre a adventícia e a íntima. A dissecção aórtica é uma complicação extremamente rara, sendo encontrada em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e uso de corticóides (Kunihara *et al.*, 2002).



**Figura 5.** Esquema Descrevendo o Trajeto do Sangue na Artéria Aorta Normal e Com Dissecção (Fonte: Google Imagens)

Os aneurismas dissecantes e não dissecantes estão frequentemente associados a uma desordem genética (Borges, 2006). A principal diferença consiste no fato de

que os aneurismas dissecantes são marcados pela delaminação da parede da aorta, o que não acontece nos aneurismas não dissecantes. Entretanto, o grande interesse de estudar conjuntamente estas duas doenças consiste no fato de que elas apresentam em comum características histopatológicas na túnica média, a saber: acúmulo de material mucóide (proteoglicanos e glicosaminoglicanos), fragmentação das fibras elásticas, aparente diminuição do número de células musculares lisas e o fato de não apresentarem inflamação significativa. Este conjunto de eventos degradativos, na parede da aorta, causariam então um enfraquecimento tecidual com perda de suas propriedades físicas. Isto poderia assim resultar em dilatação da parede como um todo (aneurisma) ou, em casos mais agudos, na ruptura da túnica média (dissecção). Cabe acrescentar que há pacientes com aneurismas não dissecantes que podem sofrer dissecção, porém correspondem a uma minoria. Adicionalmente, há condições associadas aos aneurismas dissecantes e não dissecantes, tais como as síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos (Borges, 2006).

A tendência da dissecção é limitar-se à aorta, porém pode acometer as artérias ilíacas, carótidas, mesentéricas, renais, subclávias e as coronárias com conseqüente redução do fluxo sangüíneo e isquemia dos territórios atingidos (DeBakey *et al.*, 1982).

Quando ocorre a dissecção, o sangue pode se dirigir a vários caminhos: voltar para a luz principal, extravasar para fora da artéria, continuar pelos ramos aórticos ou permanecer na luz falsa, com a dissecção terminando em fundo cego; neste caso, em geral há coagulação e forma-se um hematoma na camada média (DeBakey *et al.*, 1982).

Segundo Braunwald *et al.*, (2003), grande parte dos esquemas de classificação da dissecção aórtica está baseada no fato de que a vasta maioria das dissecções aórticas inicia-se num desses dois locais: tipo 1 quando na aorta ascendente e tipo 2 quando na aorta descendente, cerca de 65% das lacerações da íntima ocorrem na aorta ascendente, 20% na aorta descendente, 10% no arco aórtico e 5% na aorta abdominal. Já segundo Goldman e Ausiello (2005), a localização de uma dissecção aórtica pode ser descrita de acordo com um dos diversos tipos de classificação. Dois terços da dissecção aórtica são do tipo A (proximal) e outro terço é do tipo B (distal), todos os esquemas de classificação servem para o mesmo propósito, ou seja, distinguir as dissecções que envolvem a aorta ascendente das dissecções que envolvem a aorta descendente (Goldman e Ausiello, 2005).

Knobel (2006) define que a manifestação principal da dissecção aórtica e de suas variantes é a dor torácica, habitualmente de forte intensidade e que é acompanhada de sintomas neurovegetativos. A dor tem localização variada com tendência a migrar para as costas e abdômen, não melhorando com decúbito, uso de vasodilatadores e analgésicos habituais, pode-se observar sintomas neurológicos discretos ou permanentes decorrentes da compressão de vasos da base ou ramos medulares, determinando acidentes vasculares encefálicos, paraparesia ou paraplegia (Knobel, 2006).

A degeneração da camada média, evidenciada pela deteriorização do colágeno e da elastina, é considerada o principal fator predisponente na maioria dos casos não traumáticos de dissecção aórtica. Portanto, qualquer processo mórbido ou outra condição que comprometa a integridade dos componentes musculares ou elásticos da camada média, predispõem a aorta à dissecção (Braunwald *et al.*, 2003).

Além de degeneração cística da túnica média são achados histopatológicos relevantes, as áreas de degeneração mucóide da aorta, infiltrado linfoplasmocítico perivascular com endarterite obliterativa da *vasa-vasorum* resultando em microinfartos, e intensa separação das fibras elásticas com depósitos de mucopolissacarídeos similares ao grau associado com a síndrome de Marfan ou necrose cística da média (Choi *et al.*, 1999).

As causas da dissecção aórtica são várias. Durante e após as cirurgias cardíacas é um fenômeno raro e fatal, com prevalência de 0,16% observada em revisão de 14.877 pacientes e acima de 0,6% em pacientes submetidos à operação da valva aórtica. A mortalidade da dissecção durante a cirurgia cardíaca é alta, variando entre 20% e 50%, necessitando de tratamento imediato (Still *et al.*, 1992 ; Chavanon *et al.*, 2001).

A história natural da dissecção aórtica após a cirurgia cardíaca não está bem clara. Entretanto, existem alguns estudos que demonstraram a ocorrência da dissecção aórtica no pós-operatório tardio de pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio, sendo observadas placas de ateroma, dilatação da parede, necrose cística e doença do colágeno. Também existem implicações fundamentais para ocorrência da dissecção aórtica que envolve a técnica operatória, como a manipulação da aorta (Nicholson *et al.*, 1978 ; Bopp *et al.*, 1981).

A prevalência da dissecção da aorta é na 6<sup>o</sup> e 7<sup>o</sup> décadas de vida e os homens

são afetados duas vezes mais do que as mulheres. Raramente uma dissecação aórtica pode ocorrer em uma mulher durante o periparto (Goldman *et al.*, 2005).

A dissecação aguda da aorta representa uma das situações clínicas mais dramáticas na gravidez. As dificuldades do diagnóstico e a limitação da investigação invasiva elevam a taxa de mortalidade pela doença, além disto a escassez de experiências neste grupo de indivíduos relatadas na literatura não permite determinar uma conduta clínica e/ou cirúrgica frente à dissecação de aorta durante a gestação. As dificuldades do diagnóstico, a valorização dos sintomas (que se confundem com os da gravidez normal) e a limitação da investigação invasiva (pelo potencial risco ao conceito) resultam na demora do tratamento e elevam, ainda mais, a taxa de mortalidade pela doença (Ávila *et al.*, 2006).

### **1.3 Etiologia Do Aneurisma Dissecante da Aorta**

O aneurisma dissecante da aorta é uma patologia vascular caracterizada pelo enfraquecimento da camada de lâmina elástica e infiltração da média e adventícia por células do sistema imune, como macrófagos e células T, que liberam uma variedade de quimiocinas e outros mediadores que podem aumentar a degradação da matriz extracelular (Rizas *et al.*, 2009). Os mediadores mais conhecidos e estudados na degeneração da parede da aorta são as metaloproteinases (MMPs). Várias pesquisas têm indicado um papel fundamental das MMPs no processo patológico levando ao crescimento e ruptura de (AAA) (Folkesson *et al.*, 2007).

As metaloproteinases (MMPS) são uma família de proteases dependentes de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) e zinco ( $\text{Zn}^{2+}$ ) que foram identificadas em humanos e agrupadas de acordo com o seu substrato em: colagenases, gelatinases, estromelinas, matrilisinas, metaloproteinases de membrana e outras metaloproteinases (Bieth *et al.*, 2001; Jacob *et al.*, 2001; Galis e Khatri 2002; Visse e Nagase 2003). Elas são secretadas em sua forma latente de pró-enzima, ou seja, formas inativas que requerem ativação para a digestão enzimática, seja intra ou extracelularmente, sendo esta última situação a mais comum para todas as enzimas descritas até o momento. A sua ativação é controlada por inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs). As estromelinas (MMPs 3, 10, 11, 19, 20) degradam os proteoglicanos como a exemplo o agregano, proteínas de ligação, fibronectina, laminina e os colágenos dos tipos III e IV. Além de digerir componentes da matriz extracelular, a

MMP-3 também ativa outras metaloproteinases que se encontram ainda na forma inativa (Thompson; Loftus, 2002).

As matrilisinas degradam o versican, elastina, fibronectina, colágeno tipo IV entre outros. Fazem parte deste grupo a MMP-7 (matrilisina 1) e MMP-26 (matrilisina 2). A MMP-7 é expressa principalmente em células epiteliais glandulares, mas também em monócitos e células da parede vascular. Já Entre as serinoproteinases destacam-se a elastase de célula muscular lisa e a elastase leucocitária cujos inibidores são respectivamente elafina e alfa-2- macroglobulina. Outra serinoproteinase de alta importância na ativação das metaloproteinases é a plasmina (Thompson e Loftus, 2002).

A atividade proteolítica das metaloproteinases pode ser regulada por três níveis: através do controle da expressão gênica (regulação da transcrição), ativação das pro-enzimas e pela inibição direta por inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) ou outros inibidores como a alfa 2-macroglobulina. A principal via de ativação in vivo das MMPs é o sistema do plasminogênio. A ativação das pró-MMPs se faz diretamente pela plasmina. O plasminogênio é convertido em plasmina (enzima ativa) pelo ativador de plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) ou pelo ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA) que se encontram ligados a um receptor na membrana celular, receptor u-PA (u-PAR). As principais MMPs ativadas pela plasmina são proMMP-1, proMMP-3, proMMP-7, proMMP-9, proMMP-10 e proMMP-13. Uma vez ativadas elas podem participar da ativação de outras MMPs (Thompson e Loftus, 2002).

Os leucotrienos (LTs) são mediadores lipídicos liberados pelas células inflamatórias, como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e mastócitos (Samuelsson 1983; Funk, 2001). Vários estudos têm apontado para o trombo intraluminal como um local de atividade proteolítica (Fontaine *et al.*, 2002; Houard *et al.*, 2007) e uma fonte de fatores quimiotáticos (Middleton *et al.*, 2007; Houard *et al.*, 2009), podendo influenciar a composição estrutural e celular da parede do (AAA) (Kazi *et al.*, 2003).

Embora possa haver uma variedade de causas para aneurismas de aorta abdominal, uma grande proporção pode ser de causa genética. Estudos afirmam que os aneurismas da aorta familiar, quer torácica ou abdominal, podem ser causadas por mutações no gene para colágeno tipo III (*col3a1*) (Pope *et al.*, 1975; Kuivaniemi *et al.*, 1990).

## 1.4 Doenças Associadas ao Aneurisma Dissecante

Aneurismas e dissecções aórticas ocorrem geralmente em pacientes com afecções prévias do sistema cardiovascular (Fuster e Halperin, 1994). A hipertensão arterial sistêmica, as mutações genéticas que causam defeitos ligados a matriz extracelular (notadamente a síndrome de Marfan e Ehler-Danlos tipo IV), o envelhecimento e algumas doenças cardiovasculares congênitas, são processos citados como correlacionados aos aneurismas dissecantes e não dissecantes (Anagnostopoulos *et al.*, 1975; Desanctis *et al.*, 1987; Fuster e Halperin, 1994; Pereira e Gutierrez, 2004).

Embora a hipertensão arterial sistêmica seja fator de risco tanto para aterosclerose quanto para os aneurismas não dissecantes e os aneurismas dissecantes, este último em geral atinge aortas sem placas ou com aterosclerose leve ou moderada, e menos comumente com aterosclerose grave (Gutierrez e Lopes, 1994).

Não é raro ver-se a dissecção terminar exatamente em uma placa aterosclerótica. A explicação para isso pode ser a mesma aventada para o fenômeno semelhante encontrado nos casos de sífilis. Wilson e Hutchins (1982) acreditam que as dissecções têm maior prevalência em pacientes portadores dessas doenças, mas seus dados, além de mostrarem diferença pequena (ainda que estatisticamente significativa) entre os grupos, estão em contraste com a maioria dos demais, como os do Instituto do Coração (Gutierrez e Lopes, 1994) e os de Hirst *et al.*, (1958). A fibrose das lesões luéticas e ateroscleróticas poderia enrijecer a parede da aorta, dificultando sua clivagem no interior da camada média (Anagnostopoulos *et al.*, 1975).

Manifestações cardiovasculares freqüentemente complicam o lúpus eritematoso sistêmico (LES) (Knockaert, 2007). Várias anomalias cardiovasculares são reconhecidas como hipertensão e artrite em pacientes com LES. Apesar do aneurisma de aorta ser uma complicação muito rara no LES, ela pode ser fatal. Em 1969, Bernhard e colaboradores relataram o primeiro caso de um aneurisma da aorta em um paciente com LES (Bernhard *et al.*, 1969). Desde então, apenas 27 casos, incluindo aneurisma dissecante foram relatados (Marubayashi *et al.*, 1999; Nosaka *et al.*, 1999; Ohara *et al.*, 2000).

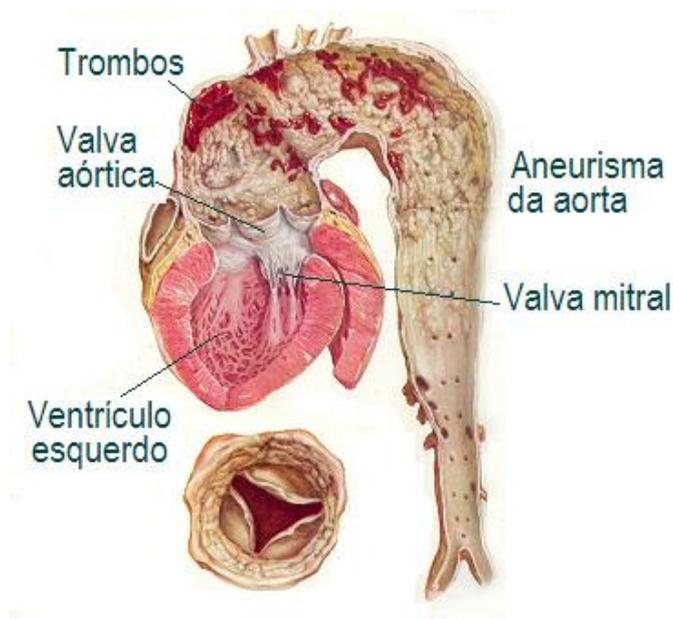
O Aneurisma de aorta tem uma tendência a ocorrer numa determinada faixa etária em pacientes com LES do que em outros pacientes não lúpicos (Ohara *et al.*, 2000). Assim, outros fatores além de aterosclerose se presume que contribuem para a formação de aneurisma em pacientes com LES. Várias linhas de evidências acumuladas sugerem que a degeneração mucóide, vasculite, hipertensão, aterosclerose e tratamento com esteróides estão associados com a formação de aneurismas em pacientes com LES (Sato, *et al.*, 2008). O longo prazo de terapia esteróide leva a fraqueza do tecido conjuntivo suprimindo a formação de tecido de granulação e sulfato de condroitina, levando à formação de aneurisma (Chang *et al.*, 2004; Arul *et al.*, 2007; Sato, *et al.*, 2008).

Alterações histopatológicas foram relatadas, tais como a necrose da camada média, a separação de largura das fibras elásticas, degeneração mucóide irregular e infiltrado perivascular linfoplasmocitário com endarterite obliterante dos *vasa vasorum* resultando em microinfartos. Estas mudanças podem ser as possíveis causas da formação de aneurisma da aorta em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Choi *et al.*, 1999). A diminuição da matriz extracelular leva à necrose cística medial. O fator de crescimento transformante (TGF- $\beta$ ) está crucialmente envolvida na produção da matriz extracelular. Nos pacientes com LES, a produção de TGF- $\beta$  (Fator de crescimento transformante) é prejudicada por causa da disfunção de células *Natural Killer* (NK) (Sato *et al.*, 2008).

A síndrome de Cogan é uma doença rara de origem desconhecida, caracterizada por inflamação ocular e sintomas vestibular (Gaubitz *et al.*, 2001; Gluth *et al.*, 2006). As principais características clínicas são: ceratite intersticial e disfunção vestibular. A variedade de manifestações sistêmicas incluem febre, esplenomegalia, linfadenopatia e queixas músculo-esqueléticas. Vasculite sistêmica é encontrada em cerca de 10% dos casos e pode envolver os grandes vasos, aparecendo como vasculite de Takayasu-like com comprometimento da valva aórtica. Aneurismas da aorta, devido à aortite muitas vezes pode deixar de ser reconhecido na síndrome de Cogan (Low *et al.*, 2007; Bisdas *et al.*, 2009).

A fase terciária da sífilis, que já foi responsável por 5 a 10% das causas de óbito de origem cardiovascular é a principal etiologia dos aneurismas de aorta torácica, tornou-se rara após o advento da antibioticoterapia efetiva. O comprometimento cardiovascular ocorre em cerca de 10% dos pacientes portadores de sífilis não tratada, podendo se manifestar em um período de 5 a 40 anos após o contágio

inicial. A aorta ascendente é afetada em cerca de 50% dos casos, sendo a formação de aneurismas saculares e o estreitamento ostial coronariano, as manifestações clínicas mais comuns da aortite sífilítica. O arco aórtico e o segmento descendente estão comprometidos em 35% e 15% dos casos, respectivamente (Figura 6) (Corso *et al.*, 2002).



**Figura 6.** Aneurisma de Aorta Sífilítico (Fonte: Google Imagens)

Os aneurismas luéticos caracterizam-se geralmente pela forma sacular, muitas vezes multiloculados, o que predispõe ao maior comprometimento das estruturas mediastinais adjacentes, como: erosão óssea (costal, esternal e vertebral), compressão visceral (esofágica, traqueal e de veia cava) e lesão neuronal (nervo laríngeo recorrente e gânglios simpáticos) (Kuniyoshi, *et al.*, 1998; Malashenkov, *et al.*, 2000). A insuficiência valvar aórtica é geralmente secundária à dilatação anular causada pelo aneurisma aórtico, não sendo freqüente o comprometimento direto das válvulas pela doença (Chauvel *et al.*, 1994). Outras formas mais raras de comprometimento cardiovascular da doença são: os aneurismas do seio de Valsalva, dos vasos braquiocefálicos, das artérias coronárias, a dissecação aórtica e a fístula aorto-pulmonar (Pessotto *et al.*, 1995; Onoda *et al.*, 2001).

A dor torácica é a manifestação clínica mais comum, geralmente secundária à rápida expansão do aneurisma aórtico sífilítico, que se caracteriza por uma alta taxa de rotura espontânea, que é a principal responsável pela mortalidade de até 80% no

primeiro ano de diagnóstico, sem a correção cirúrgica adequada (Eagle e Sanctis 1991; Salas-Millán *et al.*, 2000).

### **1.5 Alterações Histopatológicas no Aneurisma Dissecante da Aorta**

A patogenia dos aneurismas dissecantes não está ainda elucidada. No caso da dissecção, desde o fim da década de 1920 e início da seguinte, vários autores postulam que para que ela ocorra é necessária a existência de condições que levem a uma fragilidade da túnica média, tornando a artéria propensa à rasgadura (Wilson e Hutchins, 1982). A busca dessa resposta é dificultada pela inexistência de um bom modelo experimental. Um dos primeiros e mais importantes métodos de que se lançou mão para tentar explicar por que ocorrem estas doenças foi o exame microscópico. Nos aneurismas dissecantes as principais descrições observadas foram citadas, entre outros, por Becker (1975) e por Gore (1952).

Há três achados principais: fragmentação das fibras elásticas, diminuição da população de células musculares lisas e acúmulo de material mucóide, muitas vezes formando cistos (Becker, 1975 e Gore, 1952). À somatória dos dois últimos achados, foi dado o nome de necrose mediocística. Segundo Hirst e Gore (1976), raramente se encontravam células necróticas nestas lesões. Por outro lado, apoptose já foi detectada em aortas com aneurismas e dissecções, além disso, a diminuição das células poderia assim ser em parte relativa, frente à expansão da matriz extracelular Nataatmadja *et al.*, 2003).

Por outro lado, estes achados também são evidenciados de forma secundária em outras situações, tais como certas fases da aortite luética (Becker, 1975), cardiopatias congênitas e envelhecimento natural (Burman, 1960), e mesmo achados incidentais em diversas necrópsias (Rottino, 1939). Schlatmann e Becker (1977), através de métodos morfométricos, demonstraram que as alterações descritas aparecem com o envelhecimento normal e também em aortas de pacientes hipertensos, mas que nunca chegaram a sofrer a dissecção ou desenvolver aneurismas. De todo modo, nota-se que o acúmulo mucóide é visto mais freqüentemente em aortas com dissecção e aneurismas (Schlatmann e Becker 1977).

Vale lembrar que aneurismas e dissecções da aorta ascendente, ao contrário das outras doenças arteriais, incluindo aterosclerose e aneurismas abdominais, não apresentam número significativo de células inflamatórias envolvidas (a não ser

posteriormente, como parte da reparação tecidual). Assim, essas doenças representam uma situação bastante particular, em que as alterações da matriz são possivelmente mediadas apenas pelas próprias células musculares lisas (Gutierrez *et al.*, 1991; Gutierrez *et al.*, 1998).

## **1.6 Diagnósticos do Aneurisma Dissecante da Aorta**

A radiografia de tórax é um dos exames utilizados no diagnóstico da dissecção aórtica. Um exame radiográfico de tórax de rotina pode ser o primeiro a levantar a suspeita clínica de uma dissecção aórtica. Os resultados da radiografia de tórax ajudam nos outros dados clínicos disponíveis. Os achados eletrocardiográficos em pacientes com dissecção aórtica são inespecíficos. Um terço dos eletrocardiogramas mostram alterações consistentes com uma hipertrofia ventricular esquerda, enquanto outro terço é normal (Braunwald *et al.*, 2010). Atualmente, não existem biomarcadores confiáveis capazes de diagnosticar dissecção aórtica, embora diversos marcadores estejam em investigação. No entanto estudos recentes demonstram que níveis marcadamente elevados de D- dímero podem indicar a presença de dissecção aórtica aguda (Ohlmann *et al.*, 2006). Uma vez que se tenha suspeitado do diagnóstico de dissecção aórtica com bases clínicas, é essencial confirmar-se o diagnóstico de forma rápida e precisa (Braunwald *et al.*, 2010).

As modalidades diagnósticas atualmente disponíveis para este propósito incluem a aortografia, a angiotomografia, a angiorressonância, ecocardiografia transtorácica e a transesofágica. Cada modalidade citada possui certas vantagens e desvantagens no que diz respeito à acurácia diagnóstica, rapidez, segurança, risco e custo, mas nenhuma é apropriada para todas as situações. A aortografia retrógrada foi à primeira técnica diagnóstica acurada para avaliação da suspeita de dissecção aórtica (Braunwald *et al.*, 2010). A ecocardiografia é bastante adequada para avaliação dos pacientes com suspeita de dissecção aórtica, pois está prontamente disponível na maioria dos hospitais, não é invasiva, é de rápida realização e o exame completo pode ser realizado na beira do leito. A ecocardiografia transtorácica (ETT) apresenta uma sensibilidade de 59% a 85% e uma especificidade de 63% a 96% para o diagnóstico de dissecção aórtica. Uma sensibilidade assim tão baixa limita de modo significativo a utilização desta técnica. A proximidade do esôfago com a aorta possibilita a ecocardiografia transesofágica (ETE) superar muitas das

limitações do imageamento transtorácico e permite o emprego de uma ultrassonografia de maior frequência, o que proporciona melhores detalhes anatômicos. Cada um dos métodos de imagem tem vantagens e desvantagens particulares. A escolha deve considerar a acurácia, assim como a segurança e a disponibilidade de cada teste (Braunwald *et al.*, 2010).

## 1.7 Tratamentos do Aneurisma Dissecante da Aorta

A terapia para dissecção aórtica tem como objetivo deter a progressão do hematoma dissecante, pois as complicações letais provêm não da laceração intimal em si, mas, em vez disso, do curso subsequente tomado pela aorta em dissecção, como o comprometimento vascular ou a ruptura aórtica. Sem tratamento a dissecção aórtica representa uma elevada taxa de mortalidade. Em uma revisão coletiva de sobrevivência em longo prazo em pacientes com dissecção aórtica sem tratamento, mais de 25% vieram a óbito nas primeiras 24 horas após o início da dissecção, mais de 50% morreram na primeira semana, mais de 75% em um mês e mais de 90% em um ano (Braunwald *et al.*, 2010).

O cateterismo cardíaco além de diagnóstico é empregado como um método terapêutico (colocação de *stent* em aorta torácica ou abdominal via femoral). O reconhecimento do ponto de início da dissecção é de extrema importância para o direcionamento do tratamento e do planejamento cirúrgico (Buffolo e Carvalho, 1998). O tratamento baseia-se, inicialmente, em medidas como a analgesia e controle rígido dos níveis pressóricos com nitroprussiato de sódio e betabloqueadores (Buffolo e Carvalho, 1998; Pamplona e Ferreira, 2000). O tratamento conservador da dissecção tipo A é desfavorável, apresentando alta mortalidade por ruptura intrapericárdica da aorta, hemotórax, insuficiência aórtica, isquemia e necrose de órgãos localizados (Buffolo e Carvalho, 1998; Hagan e Nienaber *et al.*, 2000).

Segundo o IRAD (The International Registry of Acute Aortic Dissection), (Hagan e Nienaber *et al.*, 2000) o tratamento cirúrgico das dissecções aórticas do tipo A tem mortalidade de 26%, enquanto que as do tipo B apresentam mortalidade igual a 31,4%. Já o tratamento clínico das dissecções do tipo B tem mortalidade de 10,7%, porém este não impede o crescimento da falsa luz, nem a isquemia de órgãos

abdominais e membros inferiores, levando a uma mortalidade em 5 anos de 65% (Doroghazi *et al.*, 1984; Glower *et al.*, 1990).

O tratamento cirúrgico das dissecções aórticas do tipo A não é contestado porque a mortalidade do tratamento conservador (clínico) pode chegar a 90% em 30 dias (Wheat *et al.*, 1965). A comparação entre os dois tratamentos (clínico versus cirúrgico) nas dissecções tipo B até agora favorecia ao seguimento clínico porque a mortalidade cirúrgica era muito alta (Wheat *et al.*, 1965). Existem várias estratégias e procedimentos operatórios para o tratamento da dissecção aórtica do tipo A, principalmente no paciente com cirurgia cardíaca prévia. A utilização de cânulas arterial e venosa percutâneas pode ser uma boa alternativa, principalmente em pacientes com aorta dilatada. A idéia é iniciar a circulação extracorpórea <sup>27</sup> antes da esternotomia mediana, para facilitar a abordagem do mediastino e a manipulação da aorta. O ecocardiograma transesofágico (ETE) é fundamental na canulação venosa percutânea, pois permite visibilizar a canulação até a veia cava superior e avaliar função ventricular esquerda preservada (Leal *et al.*, 2010).

## 2. Artigo de Revisão

### ARTIGO ENVIADO A REVISTA PARAENSE DE MEDICINA

#### O PAPEL DAS METALOPROTEINASES NO DESENVOLVIMENTO DO ANEURISMA DE AORTA

#### THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT OF AORTIC ANEURYSM

Pedro Pereira TENÓRIO<sup>1</sup>; Marcos André Araújo DUQUE<sup>2</sup>; Mônica Modesto ARAÚJO<sup>3</sup>; Nicodemos Teles de Pontes FILHO<sup>4</sup>; Mário Ribeiro de MELO-JÚNIOR<sup>5</sup>.

#### RESUMO

**Objetivo:** Realizou-se uma revisão de literatura enfatizando o papel das metaloproteinasas no desenvolvimento do aneurisma de aorta. **Método:** Foi realizado um levantamento da literatura nas principais bases de dados científicos, Scielo, Medline, Pubmed, Scienc direct, utilizando os seguintes unitermos: Metaloproteinasas, aorta, aneurisma de aorta. **Conclusão:** As metaloproteinasas participam de importantes mecanismos fisiológicos, contudo, os artigos sugerem que o aumento da expressão de alguns tipos de metaloproteinasas promovem um desencadeamento de processos que induzem a lesão e dano no tecido aórtico, o que contribui para o desenvolvimento do aneurisma.

**DESCRITORES:** Metaloproteinasas, Aorta, Aneurisma de aorta.

#### INTRODUÇÃO

As metaloproteinasas (MMPS) são uma família de proteases dependentes de cálcio e zinco identificadas em humanos, (1). Diversos processos fisiológicos ocorrem com a participação das metaloproteinasas (2), como determinação da arquitetura da matriz extracelular (3), cicatrização, angiogênese (4) e apoptose (5), contudo várias pesquisas têm indicado um papel fundamental das metaloproteinasas no processo patológico levando ao desenvolvimento do aneurisma de aorta (6), desta forma, objetivamos realizar uma revisão bibliográfica acerca das principais metaloproteinasas que estão envolvidas no desencadear do aneurisma aórtico.

#### MÉTODO

Foi realizado um levantamento da literatura nas principais bases de dados científicos, Scielo, Medline, Pubmed, Scienc direct, utilizando os seguintes unitermos: Metaloproteinasas, aorta, aneurisma de aorta.

#### DISCUSSÃO

##### A FAMÍLIA DAS METALOPROTEINASES

As metaloproteinasas são membros de uma subfamília de proteinasas, constituída de 25 Proteínas caracterizada pela forte ligação de íons de zinco ( $Zn^{2+}$ ) e cálcio ( $Ca^{2+}$ ). O primeiro relato sobre as

metaloproteinases foi publicado por Jerome Gross e Charles Lapière, em

1962, que encontraram uma enzima ativa em cultura de pele que degradava colágeno tipo I (7). As metaloproteinases foram subdivididas sendo agrupadas de acordo com o seu substrato. As collagenases que compreendem as (MMPs 1, 8, 13 e 18), as gelatinases (MMP-2, MMP-9) as estromelinas (MMPs 3, 7, 10, 11, 19, 20), matrilisinas (7 e 26) e as de tipo membrana MT-MMPs (MMPs 14, 15, 16, 17, 24 e 25) (8,1) (Tabela I).

As collagenases são assim denominadas pela sua capacidade de degradar a tripla hélice da molécula de colágenos intersticiais como os tipos I, II e III. As collagenases aparecem difusamente distribuídas nos tecidos e em áreas de contato entre as células e os elementos matriciais, mesmo quando não há evidências de degradação da matriz, porém desaparecem progressivamente nos processos de fibrose evolutiva, indicando sua importância no equilíbrio entre síntese e degradação do tecido. As gelatinases atuam, sobretudo, em fragmentos já degradados pelas collagenases bem como sobre o colágeno tipo IV e elastina. As estromelinas degradam proteoglicanos como o agregano, proteínas de ligação, fibronectina, laminina e os colágenos tipo III e IV (9). As matrilisinas degradam versican, elastina, fibronectina, colágeno tipo IV entre outros. (8).

As metaloproteinases de membrana estão envolvidas na degradação de colágenos do tipo I, II e III, e são capazes de ativar algumas outras metaloproteinases da matriz, mas nem todas apresentam atuação na parede vascular. Todas as metaloproteinases são sintetizadas na forma inativa sendo

ativadas posteriormente, seja intra ou extracelularmente. A principal via de ativação *in vivo* das MMPs é o sistema do plasminogênio.

A ativação das pró-MMPs se faz diretamente pela plasmina. O plasminogênio é convertido em plasmina (enzima ativa) pelo ativador de plasminogênio do tipo tecidual (t-PA) ou pelo ativador de plasminogênio do tipo uroquinase (u-PA) que se encontram ligados a um receptor na membrana celular, receptor u-PA (u-PAR). As principais MMPs ativadas pela plasmina são proMMP-1, proMMP-3, proMMP-7, proMMP-9, proMMP-10 e proMMP-13. Uma vez ativadas elas podem participar da ativação de outras MMPs (8) (Esquema 1).

A atividade proteolítica das MMPs pode ser regulada em 3 níveis: pelo controle da expressão gênica (regulação da transcrição), ativação das pró-enzimas e inibição direta por inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) ou outros inibidores como a  $\alpha$  2-macroglobulina (8).

## ANEURISMA DE AORTA

Os aneurismas são dilatações circunscritas das artérias ou das câmaras cardíacas (10). A grande maioria dos aneurismas é encontrada na aorta, sendo os aneurismas aórticos caracterizados por progressiva dilatação da parede do vaso, envolvendo as três túnicas: média, íntima e adventícia, podendo evoluir para uma ruptura. Quanto à forma, os aneurismas podem ser saculares (com boca estreita) ou fusiformes (dilatação de toda a circunferência de um segmento). Todos parecem serem conseqüências da perda da resistência da parede. O processo inicia-se por alterações estruturais da camada média que resultam em redução da resistência do vaso, provocando alongamento e

tortuosidade da parede e dilatação da luz (10). Esta perda da resistência é, sobretudo, devida a ação das metaloproteinases, podendo também ser ativada através da inativação da enzima  $\alpha$ -1 antitripsina (11).

## **METALOPROTEINASES E O ANEURISMA DE AORTA**

Não é inesperado que muitas modificações dos aneurismas atinjam a MEC, visto que o espaço extracelular que corresponde à maior parte da parede aórtica. Cada um dos três maiores componentes que ocupam este espaço desempenha um papel fisiológico relacionado à tensão arterial intermitente (pulsante) são eles: a. o colágeno dá sustentação mecânica (12) b. o sistema elástico proporciona a elasticidade (13) c. os grandes proteoglicanos, como o versican, respondem pela absorção das tensões sofridas durante a sístole, uma vez que estes funcionam com uma esponja diminuindo e aumentando seu volume (14).

Diversas metaloproteinases estão relacionadas com o desencadear do aneurisma de aorta, a seguir descreveremos as principais:

### **a) MMP-2**

A MMP-2 é a enzima dominante na parede dos primeiros pequenos aneurismas (15). A superexpressão do gene para a MMP-2 pode ser importante na formação do aneurisma (16, 17). O gene da MMP-2 pode ser diferencialmente expresso podendo, portanto, ser responsável pela elastólise e degeneração aneurismática da aorta (17). Recente estudo relatou que os níveis de proteínas de MMP-2 e o mRNA foram significativamente maiores nos aneurismas de aorta que nos controles (18).

### **b) Relação entre a MMP-2 e MMP-9:**

A MMP-9 foi encontrada como a mais abundante proteinase elastolítica secretada por implantes de tecidos com aneurisma de aorta *in vitro*. Ela também está expressa ativamente em aneurismas por infiltração de macrófagos localizados nos danos dos tecidos *in situ*. Embora a MMP-2 seja a enzima elastolítica dominante na parede de pequenos aneurismas, a MMP-9 se torna proeminente com o aumento do tamanho do aneurisma (15). Isso também é apoiado por outros cientistas que encontraram um aumento estatisticamente significativo na atividade de MMP-9 no tecido com aneurisma, mas nenhum aumento na atividade da MMP-2 comprovando assim o aumento mais consistente (19).

### **c) Relação entre a MMP-3 e MMP-7:**

As MMP-3 e MMP-7 são capazes de degradar uma série de proteínas, como fibronectina, laminina, tenascina, bem como alguns tipos de colágeno, elas podem também ativar algumas pró-MMPs e principalmente clivar proteoglicanos (20). Porém, o que chama a atenção é o fato da MMP-7 degradar o versican. A ação desta enzima sobre este proteoglicano parece ser muito mais eficiente que a exercida por outras MMPs também capazes de degradá-lo, como a MMP-3 e MMP-9. O versican é o principal proteoglicano presente na parede da aorta. Este proteoglicano é importante na integridade estrutural da parede da aorta e também na participação da regulação de muitos eventos biológicos. Sendo assim, pode-se inferir que uma alteração na estrutura física do versican esteja relacionada tanto com os aneurismas como as dissecções aórticas (21).

## CONCLUSÃO

As metaloproteinasas participam de uma variedade de eventos importantes para o organismo. Para garantir a integridade do tecido, é necessário um balanço dinâmico entre as MMPs e a atividade dos inibidores dessas enzimas, ou seja, os TIMPs, pois um descontrole na atividade de MMPs provoca uma excessiva degradação ou acumulação de elementos constitutivos da MEC, levando a um quadro patológico. É observado que este desequilíbrio entre a expressão gênica das metaloproteinasas

e a inibição enzimática está intimamente ligado aos aneurismas de aorta, sendo diversos tipos de metaloproteinasas relacionadas com o desencadear desta afecção. Atualmente poucos estudos focam o real mecanismo de ação destas enzimas e de seus inibidores teciduais no desenvolver dos aneurismas de aorta. Portanto faz-se necessário a realização de mais investigações a respeito das metaloproteinasas e de seus inibidores, no intuito de diminuir a morbimortalidade decorrente dos aneurismas de aorta em humanos.

## REFERÊNCIAS

- 1- VISSE R, NAGASE H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003, v. 92:827-39.
- 2- YONG, V. W. *et al.* Elevation of matrix metalloproteinases (MMPs) in multiple sclerosis and impact of immunomodulators. *J. Neurol. Sci., Amsterdam.* 2007, v. 259, n. 1-2, p. 79-84.
- 3- LEE, M. H.; MURPHY, G. Matrix metalloproteinases at a glance. *J. Cell. Sci. London.* 2004, v. 117, n. 18, p. 4015-4016.
- 4- CHEN, W. *et al.* Differential expression of matrix metalloproteinases and tissue-derived inhibitors of metalloproteinase in fetal and adult skins. *Int. J. Biochem Cell. Biol., Exeter* 2007, v. 39, n. 5, p. 997-1005.
- 5- NAGASE, H.; VISSE, R.; MURPHY, G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc. Res., London.* 2006, v. 69, n. 3, p. 562-573.
- 6- FOLKESSON M. *et al.* Presence of NGAL/MMP-9 complexes in human abdominal aortic aneurysms. *Thromb Haemost.* 2007, v. 98: 427-433.
- 7- ARAÚJO, R.V.S. *et al.* Metaloproteinasas: Aspectos Fisiopatológicos Sistêmicos e sua Importância na Cicatrização. *R. Ci. md. biol., Salvador.* 2011, v.10, n.1, p.89-93.
- 8- THOMPSON e LOFTUS, The role Of Matrix Metalloproteinases in Vascular Disease. *Vascular Medicine.* 2002, v. 7: 117-133.
- 9- BIRKEDAL-HANSEN, H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *J. Periodontol.* 1993, v. 64, p.474-484.
- 10- VIRMANI R, BURKE, AP. Nonatherosclerotic diseases of the aorta and miscellaneous diseases of the mains pulmonary arteries and larges veins. In: SILVER MD, GOTLIEB AI, SCHOEN FJ, 3. Ed.. *Cardiovascular Pathology*, Churchill Livingstone, 107-137, 2001.
- 11- NOLLENDORFS A., T.C. GREINER, H. NAGASE, B.T. BAXTER: The expression and localization of membrane type-1 matrix metalloproteinase in human abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 2001, v. 34: 316-322.

- 12- HAY ED. Biogenesis and organization of extracellular matrix. *Faseb J.* 1999, Dec; 13 Suppl 2: S281-3.
- 13- JACOB, M.P. Élastine: préparation, caractérisation, structure, biosynthèse et catabolisme. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1993, v, 187(2): 166-80.
- 14- YANAGISHITA, M. Function of the proteoglycans in the extracellular matrix. *Acta Pathol Jpn.* 1993 v, 7: 1208-1218.
- 15- FREESTONE T. *et al.* Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995, v, 15: 1145–51.
- 16- GOODALL S. *et al.* Ubiquitous elevation of MMP-2 expression in the vasculature of patients with abdominal aneurysms. *Circulation.* 2001, v, 104: 304–309.
- 17- LIAPIS e PARASKEVAS. The pivotal role of matrix metalloproteinases in the development of human abdominal aortic aneurysms. *Vascular Medicine.* 2003, v, 8: 267-271.
- 18- DAVIS V, Persidskaia R, Baca-Regen L. *et al.* Matrix metalloproteinase- 2 production and its binding to the matrix are increased in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Throm Vasc Biol.* 1998, v, 18: 1625–33.
- 19- SAKALIHASAN N, Delvenne P, Nusgens BV, Limet R, Lapiere CM. Activated forms of MMP2 and MMP9 in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg.* 1996, v, 24: 127–33.
- 20- HIJOVA E. Matrix Metalloproteinases: their biological functions and clinic implications. *Bratisl lek listy.* 2005, v, 3: 127-132.
- 21- HALPERT I, Sires UI, Roby JD, Potter-Perigo S, Wight TN, Shapiro SD, Welgus HG, Wickline SA, Parks WC. Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996, v, 93:9748-53.

## THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN THE DEVELOPMENT OF AORTIC ANEURYSM

Pedro Pereira TENÓRIO<sup>1</sup>; Marcos André Araújo DUQUE<sup>2</sup>; Mônica Modesto ARAÚJO<sup>3</sup>; Nicodemos Teles de Pontes FILHO<sup>4</sup>; Mário Ribeiro de MELO-JÚNIOR<sup>5</sup>.

### SUMMARY

*Objective: We conducted a literature review emphasizing the role of matrix metalloproteinases in the development of aortic aneurysm. Method: It was a structured survey of the literature on major scientific databases, Scielo, Medline, Pubmed, Science Direct, using the following keywords: Metalloproteinases, aorta, aortic aneurysm. Conclusion: The matrix metalloproteinases participate in important physiological mechanisms, however, the papers suggest that increased expression of some types of metalloproteinases promote a trigger processes that lead to injury and damage to the aortic tissue, which contributes to the development of the aneurysm.*

*KEY WORDS: Metalloproteinases, aorta, aortic aneurysm*

### ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

PEDRO PEREIRA TENÓRIO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI

ENDEREÇO: Av. Prof. Moraes Rego, S/N, Cidade Universitária, Recife/PE

CEP:50670-901

Telefone: (81) 2126-8484

Email: pedrotenorio28@gmail.com

### 3. Justificativa

Nos últimos anos tem-se intensificado o estudo do aneurisma dissecante aórtico, a importância do seu diagnóstico correto, diminui seus efeitos traumáticos, por vezes, deletérios. Existem poucos dados na literatura que avaliem a incidência, aspectos histoquímicos e anátomopatológicos das dissecções aórticas em pacientes no Brasil.

É cada vez mais frequente a identificação do aneurisma dissecante aórtico em avaliações necroscópicas realizadas no Serviço de Verificação de Óbitos (SVO) da UFPE. Fato este que tem chamado a atenção por se tratar de uma lesão importante que inicialmente não é cogitada como doença de base para *causa mortis*, embora se trate devido a sua magnitude e consequências orgânicas como fator desencadeante do óbito.

Neste intuito realizou-se uma pesquisa em que abordou-se uma análise dos principais achados anatomopatológicos, ultraestruturais e histoquímicos assim como, um levantamento epidemiológico dos casos, correlacionando o diagnóstico clínico e anatomopatológico obtido.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Avaliar através de um estudo descritivo os principais aspectos anatomopatológicos, ultraestruturais e histoquímicos de aneurismas dissecantes aórticos de cadáveres humanos.

### **4.2 Específicos**

3.2.1 Proceder a um estudo anatomopatológico de aortas torácicas e abdominais que apresentem aneurismas dissecantes;

3.2.2 Realizar análise ultraestrutural e histoquímica a fim de descrever as principais lesões e alterações estruturais na aorta, em seus segmentos torácicos e abdominais;

3.2.3 Correlacionar a presença do aneurisma dissecante da aorta com fatores como gênero, faixa etária, fumo e outras doenças correlatas

## **5. MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 Amostras de Peças Anatômicas**

Foram obtidas peças anatômicas das aortas abdominal e torácica, desde a região da crossa aórtica até a bifurcação das artérias ilíacas em cadáveres com faixa etária de 28 a 91 anos (com até 24 horas de morte) com quadro de aneurisma dissecante (**n=18**), e amostras de aorta sem alterações anatômicas (**n=21**) para controle negativo. Após a coleta as peças foram embebidas em formalina a 10% tamponada, num volume final com aproximadamente 20 vezes o volume do material até o momento do processamento histológico.

### **5.2 Local do Experimento e Aspectos Éticos**

Todos os cadáveres utilizados no estudo foram necropsiados no Serviço de Verificação de Óbitos (SVO/SES) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE, durante o período de 2010 a 2011 com a prévia autorização e anuência do responsável pelo setor.

O projeto foi avaliado e apreciado pelo comitê de ética em pesquisa do CCS da mesma Universidade, sendo aprovado sob Ofício nº 133/2010-CEP/CCS Registro no SISNEP FR-329705, CAAE-0097.0172.000-10 e Registro de Pesquisa CEP/CCS/UFPE Nº 100/10. As amostras de tecido apenas foram obtidas após a anuência de responsável-legal pelo cadáver através de assinatura de Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

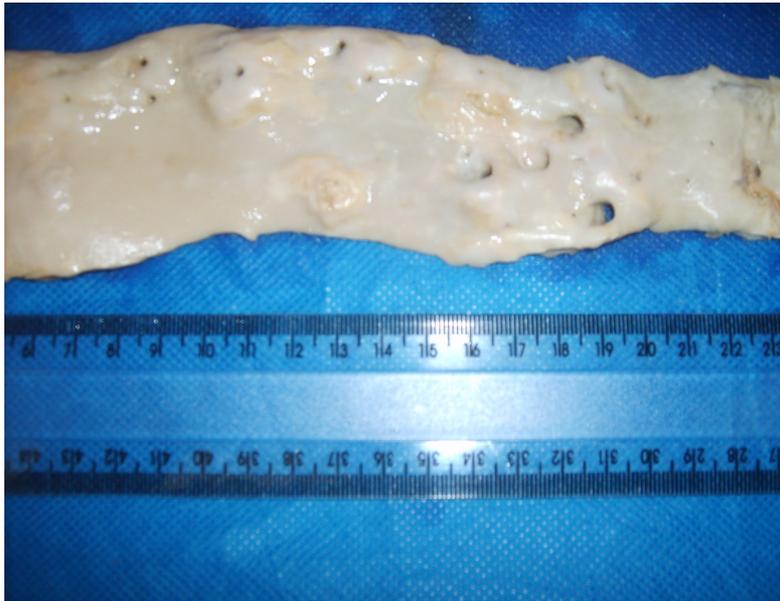
### **5.3 Aspectos Epidemiológicos**

A fim de estabelecer correlação entre os possíveis agentes causais ou contributivos para a lesão em estudo, os fatores como gênero, faixa etária, tabagista, etilismo e doenças associadas foram obtidos através da análise da ficha de necropsia dos cadáveres.

### **5.4 Estudo Macroscópico**

Em todos os casos de aneurisma dissecante de aorta abdominal e torácica (n=18) foram realizados um estudo macroscópico onde a área em que ocorreu a dissecação (abdominal ou torácica) foi analisada, assim como, foi verificada a

presença ou ausência de placas ateroscleróticas. A intensidade da aterosclerose na macroscopia foi avaliada de acordo com classificação em discreta, moderada ou grave (Ferraz, 2008). A partir deste critério, os observadores deste estudo descreveram a aterosclerose qualitativamente (Figura 7).

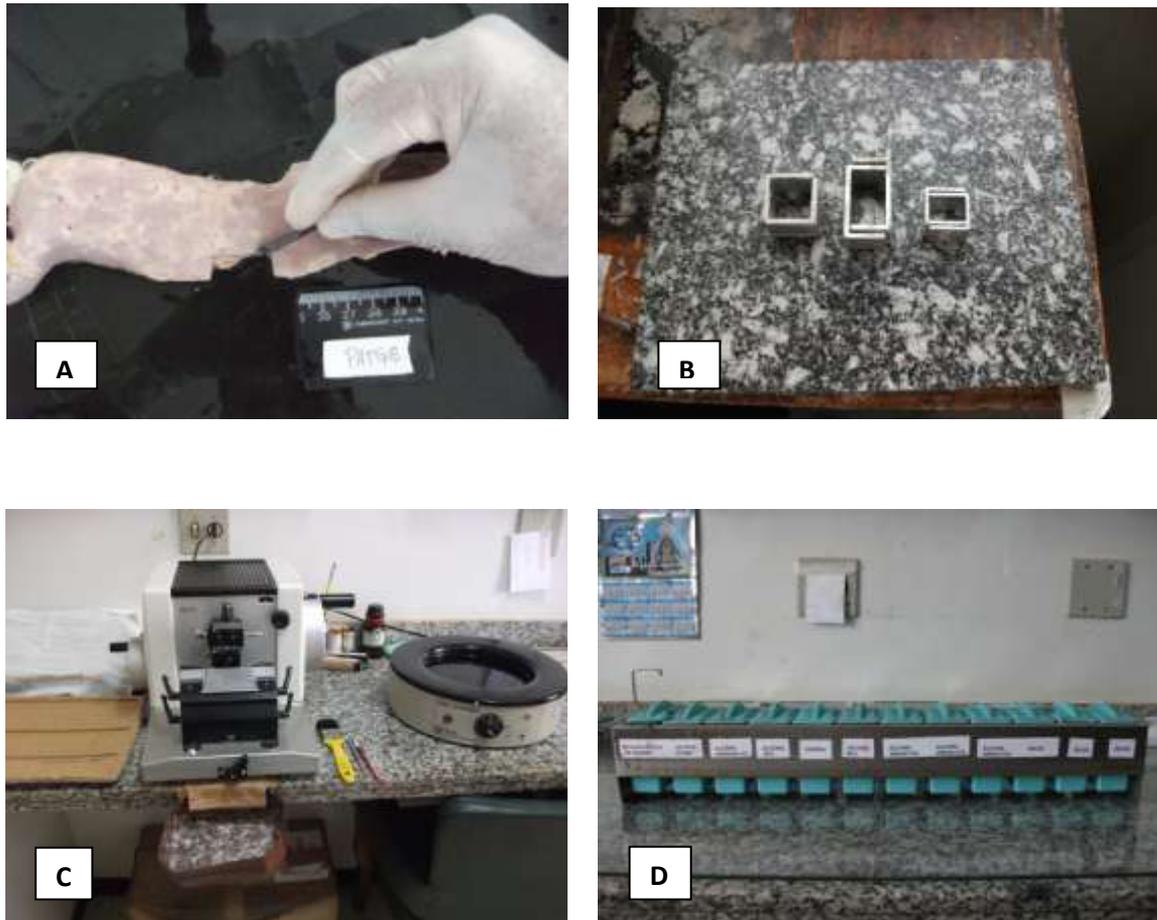


**Figura 7.** Peça de 17 cm da Aorta Torácica com presença de Placas de Aterosclerose

### **5.5 Estudo Histoquímico**

De cada caso foi coletado um fragmento de aorta, no sentido transversal, medindo aproximadamente 2x2 cm. Estes fragmentos já estavam fixados em formalina a 10%, sendo então desidratados em álcool, diafanizados em xilol e incluídos em parafina. Posteriormente foram obtidos cortes histológicos (4  $\mu$ m) através de micrótomo horizontal Yamato (Japan) e em seguida montados em lâminas histológicas onde foram submetidas a baterias de colorações com Hematoxilina-Eosina (HE) para análise histopatológica, Tricrômico de Masson (TM) para identificação dos depósitos de colágeno e PAS para identificação de glicosaminoglicanos. Todos os protocolos histoquímicos foram adaptados daqueles descritos Clark e colaboradores (1981), a rotina histológica (Figuras A-D) foi realizada nos laboratórios de histotecnologia do Mestrado em Patologia

e no setor de Patologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), com autorização e consentimento prévio.



**Figura 8.** A) Corte do fragmento da aorta para processamento histológico. B) Inclusão do fragmento em parafina. C) Micrótomo e banho Maria para preparo das lâminas. D) Bateria de coloração. (Ramalho, 2010)

## 5.6 Análise Histopatológica

A análise dos tecidos corados foi feita selecionando-se 10 campos em cada lâmina, onde através do microscópio ótico de luz (OLYMPUS BH-2) foi avaliada a dissecção, a distribuição e a conformação do colágeno e da elastina, assim como, o perfil inflamatório e necrose, através dos padrões característicos de marcação de cada corante utilizado.

## 5.7 Análise Ultraestrutural

Fragmentos da artéria aorta humana em áreas com e sem lesões aneurismáticas foram obtidas, fracionadas e fixadas em glutaraldeído (GA) 2,5% + Paraformaldeído (PFA) 4% + tampão cacodilato 0,1 M, pH 7,4 , em 2

horas ou overnight à 4º C, a amostra foi então lavada com o mesmo tampão 3 vezes por 10 minutos cada. As amostras foram pós fixadas em (OsO<sub>4</sub>) 2% + cloreto de cálcio 5mM e ferricianeto de potássio 0,8% em Tampão Cacodilato por 1 hora em câmara escura. Após este processo as amostras foram lavadas com água destilada 1 vez por 10 minutos, transferida a amostra para cesta permeável, a ser usada no aparelho de ponto crítico.

As amostras foram desidratadas em série crescente de acetona 30%, 50%, 70%, 90%, 15 minutos cada e 100% três vezes, 20 minutos cada. As amostras foram transferidas para o aparelho de ponto crítico, onde foram feitas várias substituições com dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Após esta fase foi realizado a secagem usando o método do ponto crítico, foi feita a remoção da peça seca e montada em *Stub* (suportes do microscópio), nesta fase foi realizada a cobertura de ouro, sendo então a amostra observada em microscópio eletrônico de varredura.

## **6. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

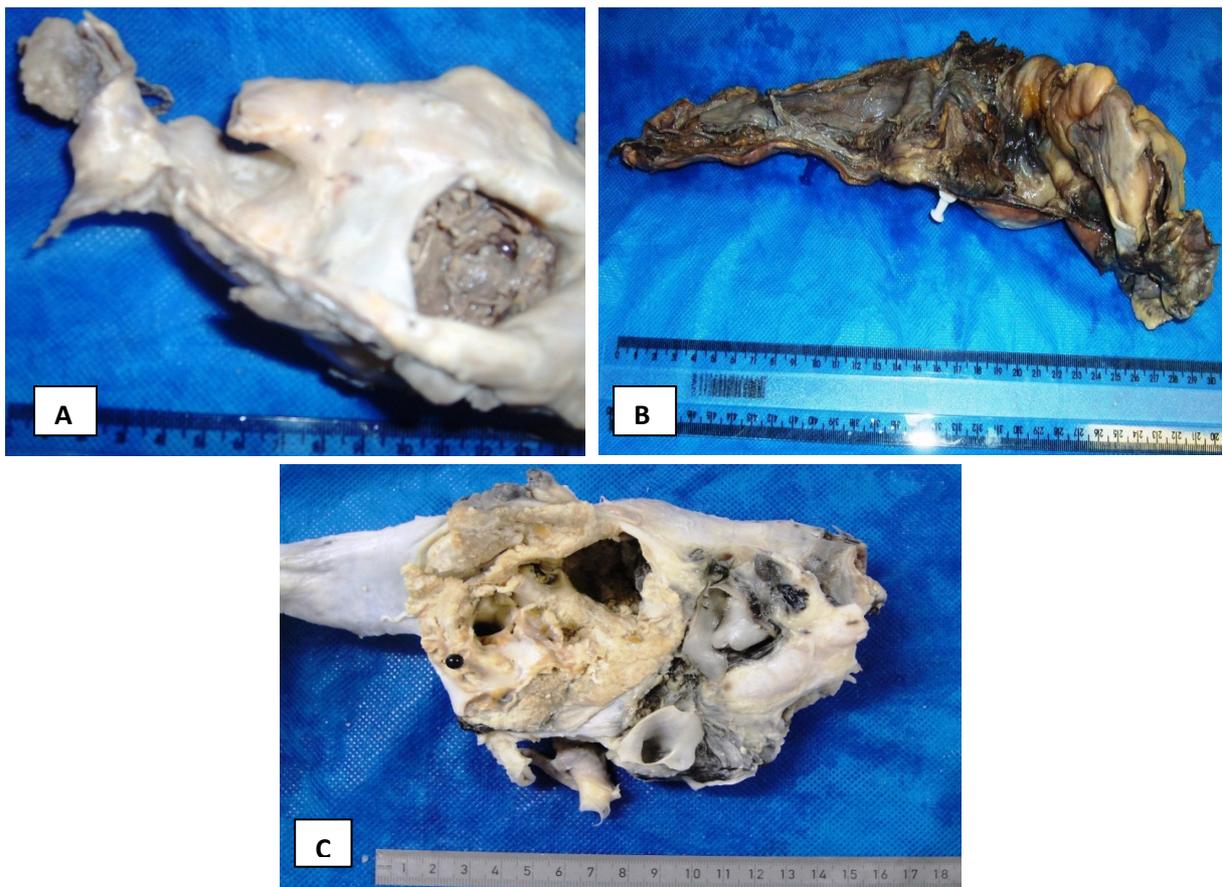
### **6.1 Análise Macroscópica**

Tomando por base a média de casos de aneurismas dissecantes que ocorrem no Brasil e em outros países, determinou-se uma média de n= 18 casos de aneurisma dissecante para serem coletados durante nosso estudo. Das n= 18 aortas acometidas pelo aneurisma dissecante, n= 13 casos (72,22%) apresentaram comprometimento ateromatoso de intensidade variável entre moderado a grave, 14 casos (77,7%) apresentaram formação de hemopericárdio na região ventricular esquerda. 13 casos (72,22%) foram classificados como típicos aneurismas dissecantes do tipo A, ou seja, os que acometem o segmento proximal da aorta (aorta ascendente), também denominada de segmento torácico segundo (Goldman e Ausiello, 2005), confirmando dados da literatura que indicam uma maior prevalência de aneurisma dissecante aórtico no segmento proximal, Borges (2006). Cerca de 5 casos (27,77%) acometeram ambos os segmentos torácico e abdominal.

De acordo com nossos resultados da análise macroscópica, a intensidade

da aterosclerose foi proporcional a faixa etária, corroborando com dados da literatura que indicam que o grau da aterosclerose se acentua na quinta década de vida (Ferraz, 2008).

No presente estudo 3 casos (16,6%) foram diagnosticados pelas características morfológicas (macroscópicas), clínicas e histopatológicas como aneurisma sífilítico (Figura 9 A, B, C), respectivamente, sendo estes casos raros tendo em vista que atualmente a antibioticoterapia está efetiva para pacientes portadores da LUES, tornando-se escassos os casos de aneurisma devido a sífilis (Corso *et al.*, 2002). Em todos os casos de aneurisma sífilítico, o segmento afetado foi à porção ascendente, corroborando com a literatura que indica este o segmento como o mais afetado, pela presença de maior quantidade de vasos linfáticos nesta porção, o que intensificaria o grau da aortite secundária devido à presença do *Treponema pallidum* (Lichtenberg, 1986).



**Figura 9.** A, B e C, Três Casos distintos de Aneurisma Sífilítico Comprometendo a Porção Ascendente da Aorta.

## 6.2 Análise Epidemiológica

Das 18 aortas acometidas pelo aneurisma dissecante, 33,33% (6/18) pertenciam a cadáveres do gênero masculino, contra 66,66% (12/18) do gênero feminino, conforme (Tabela 1). A média de idade de todos os casos foi de 62,27 anos. Ao todo 14 casos (77,77%) tiveram como antecedentes a hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida de 10 casos de tabagismo correspondendo a 55,55% e 7 casos de etilismo (38,88%), conforme (Tabelas 2 e 3).

Nosso estudo corrobora com dados da literatura indicando que o pico de incidência da dissecção aórtica é na sexta e sétima décadas de vida, contudo, contraria pesquisas pregressas que indicam uma maior prevalência de homens acometidos pelo aneurisma dissecante (Braunwald, 2003). Em nosso trabalho 66,66% dos casos de aneurisma dissecante foram de mulheres, sendo destes 4 casos (33,33%) de etilistas, 8 casos (66,66%) de fumantes e hipertensas, cada. Resultados estes que indicam uma maior incidência atual de mulheres com hábitos e costumes que induzem o desencadear da afecção, tais como: fumo, álcool, além de distúrbios circulatórios como a hipertensão arterial sistêmica que juntamente conduzem ao desencadear do aneurisma dissecante. A média de idade entre as mulheres foi de 57,5 anos.

Um estudo mostrou que no gênero feminino e na cor não-branca há uma maior incidência de doença cardiovascular, incluindo, a aterosclerose (Aboyans, *et al.*, 2007). Outro estudo mostrou que o estrogênio tem um efeito antiinflamatório estabilizando a placa ateromatosa na mulher até a pré-menopausa, por isso, a mulher antes dos 50 anos de idade pode estar preservada do risco de alto grau de aterosclerose (Burke, *et al.*, 2001).

De acordo com Puech-Leão (1998), não é conhecida uma causa da doença. Entre as diversas condições associadas à sua presença, a mais freqüente é a hipertensão arterial sistêmica (HAS). A produção e a extensão da dissecção dependem da pressão elevada associada ao fluxo pulsátil.

Tabela 1: Perfil Epidemiológico quanto ao Gênero dos Casos de Aneurisma dissecante de Aorta

<b>Gênero</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>% Casos</b>
<b>Masculino</b>	<b>6</b>	<b>33,3%</b>
<b>Feminino</b>	<b>12</b>	<b>66,6%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>100,0%</b>

Tabela 2: Perfil Epidemiológico dos Casos de Aneurisma dissecante de Aorta

	<b>SEXO</b>	<b>IDADE</b>	<b>ANTECEDENTES PESSOAIS</b>
<b>CASO 1</b>	MASCULINO	86	HIPERTENSÃO, ETILISMO E TABAGISMO
<b>CASO 2</b>	FEMININO	68	TABAGISMO
<b>CASO 3</b>	FEMININO	44	HIPERTENSÃO, DIABETES E OBESIDADE
<b>CASO 4</b>	FEMININO	64	HIPERTENSÃO, TABAGISMO, ETILISMO E CARDIOPATIA
<b>CASO 5</b>	MASCULINO	56	HIPERTENSÃO
<b>CASO 6</b>	MASCULINO	71	HIPERTENSÃO
<b>CASO 7</b>	FEMININO	79	HIPERTENSÃO
<b>CASO 8</b>	FEMININO	50	HIPERTENSÃO, TABAGISMO E CARDIOPATIA
<b>CASO 9</b>	MASCULINO	47	HIPERTENSÃO E ETILISMO
<b>CASO 10</b>	FEMININO	79	HIPERTENSÃO, TABAGISMO E CARDIOPATIA
<b>CASO 11</b>	MASCULINO	80	HIPERTENSÃO E CARDIOPATIA
<b>CASO 12</b>	FEMININO	50	HIPERTENSÃO, DIABETES E TABAGISMO
<b>CASO 13</b>	FEMININO	62	TABAGISMO E ETILISMO
<b>CASO 14</b>	FEMININO	42	HIPERTENSÃO, TABAGISMO E CARDIOPATIA
<b>CASO 15</b>	FEMININO	28	SEM ANTECEDENTES
<b>CASO 16</b>	MASCULINO	91	HIPERTENSÃO, TABAGISMO E ETILISMO
<b>CASO 17</b>	FEMININO	71	TABAGISMO E ETILISMO
<b>CASO 18</b>	FEMININO	53	HIPERTENSÃO E ETILISMO

Tabela 3: Perfil Epidemiológico quanto aos Antecedentes Pessoais

<b>Antecedentes Pessoais</b>	<b>N de Casos</b>	<b>% dos Casos</b>
<b>Hipertensão</b>	<b>14</b>	<b>77,77%</b>
<b>Tabagismo</b>	<b>10</b>	<b>55,55%</b>
<b>Etilismo</b>	<b>07</b>	<b>38,88%</b>
<b>Diabetes</b>	<b>02</b>	<b>11,11%</b>
<b>Cardiopatía</b>	<b>05</b>	<b>27,77%</b>
<b>Obesidade</b>	<b>01</b>	<b>5,55%</b>
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100%</b>

### 6.3 Análise Histoquímica

Foram confeccionadas 201 lâminas para as colorações de H.E (hematoxilina e eosina), avaliados em 10 campos direcionada para uma análise geral do tecido aórtico, tricrômico de Masson para a visualização das fibras de colágeno e PAS (ácido periódico Schiff) para a investigação dos depósitos de glicosaminoglicanos. Em relação aos resultados da análise histoquímica, a necrose esteve presente em todos os casos de aneurisma dissecante, indicando uma degradação e destruição acentuada do tecido aórtico, sobretudo, devido à presença de coleção hemática no tecido no local onde ocorreu a rasgadura e formação do falso lúmen.

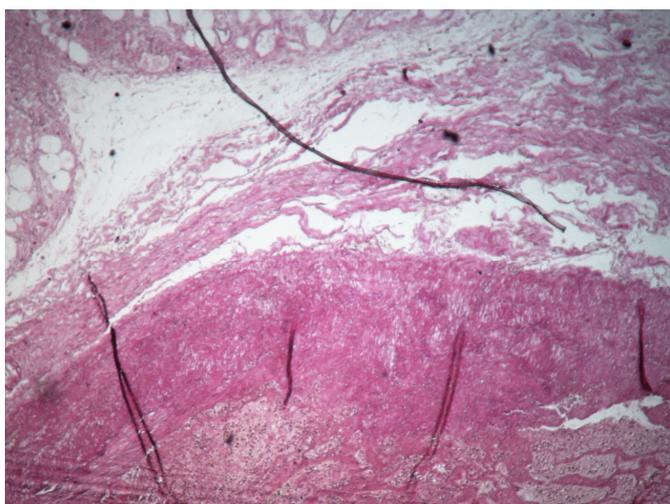
Em resultado paralelo, a hemorragia e a dissecção estiveram presentes em todos os segmentos analisados (inferior, mediano e superior) em 11 casos (61,11%), indicando a presença da coleção hemática, também denominada de hematoma dissecante entre as camadas íntima e adventícia da aorta e formação conseqüente do lúmen virtual, como pode ser observado na (Figura

11 a-f). Knobel (2006) define dissecação da aorta como a delaminação ou rasgadura das suas paredes que percorre um espaço virtual entre a adventícia e a íntima. Contrariamente a definição de Kuniyama *et al.*, (2002) que indica a dissecação aórtica como uma complicação extremamente rara, um elevado número de casos foi observado em nosso estudo, durante um período de tempo relativamente curto, registramos n= 18 casos de aneurisma dissecante de aorta.

A fibroplasia variou em diferentes segmentos da lesão, sendo o segmento superior da dissecação tendo uma intensidade maior em relação aos outros segmentos coletados na pesquisa, podendo ser observado na (Tabela 2). Fazendo menção ao processo inflamatório, em todos os casos não ocorreu processo inflamatório, possivelmente devido a uma tolerância imunológica dos indivíduos acometidos, desta forma, o processo que levaria a rasgadura da parede da aorta ocorreria de forma que não desenvolvesse uma resposta imunológica específica. O processo inflamatório nestes pacientes é alvo de discussões na literatura. Segundo Borges (2006), no processo não ocorre inflamação significativa, já Choi (1999) e Rizas (2009) contradizem indicando que no local da lesão um dos achados é o infiltrado linfoplasmocitário.

Através da coloração de PAS (ácido periódico-Schiff) (Figura 10), foi verificado uma diminuição dos glicosaminoglicanos em 7 casos (38,88%). Pôde-se observar que a diminuição de tais constituintes foi proporcional à medida que o processo patológico (dissecação) se acentuava, fato este que é confirmado por Puech-Leão (1998) em que afirma que a diminuição de glicosaminoglicanos sulfatados nas aortas com dissecação pode estar envolvida com a fraqueza da parede da aorta o que permitiria a sua delaminação.

Em 2 casos (11,11%) foram observados através da coloração de tricrômico de masson uma desorganização do colágeno, denominado na literatura de anômalo ou espiralado. Segundo dados da literatura Braunwald (2003), a deteriorização do colágeno e da elastina é considerada um dos principais fatores predisponentes de dissecação aórtica, contudo, no presente estudo a disposição do colágeno e da elastina estava semelhante ao grupo controle em 16 aortas correspondendo a 88,88%.

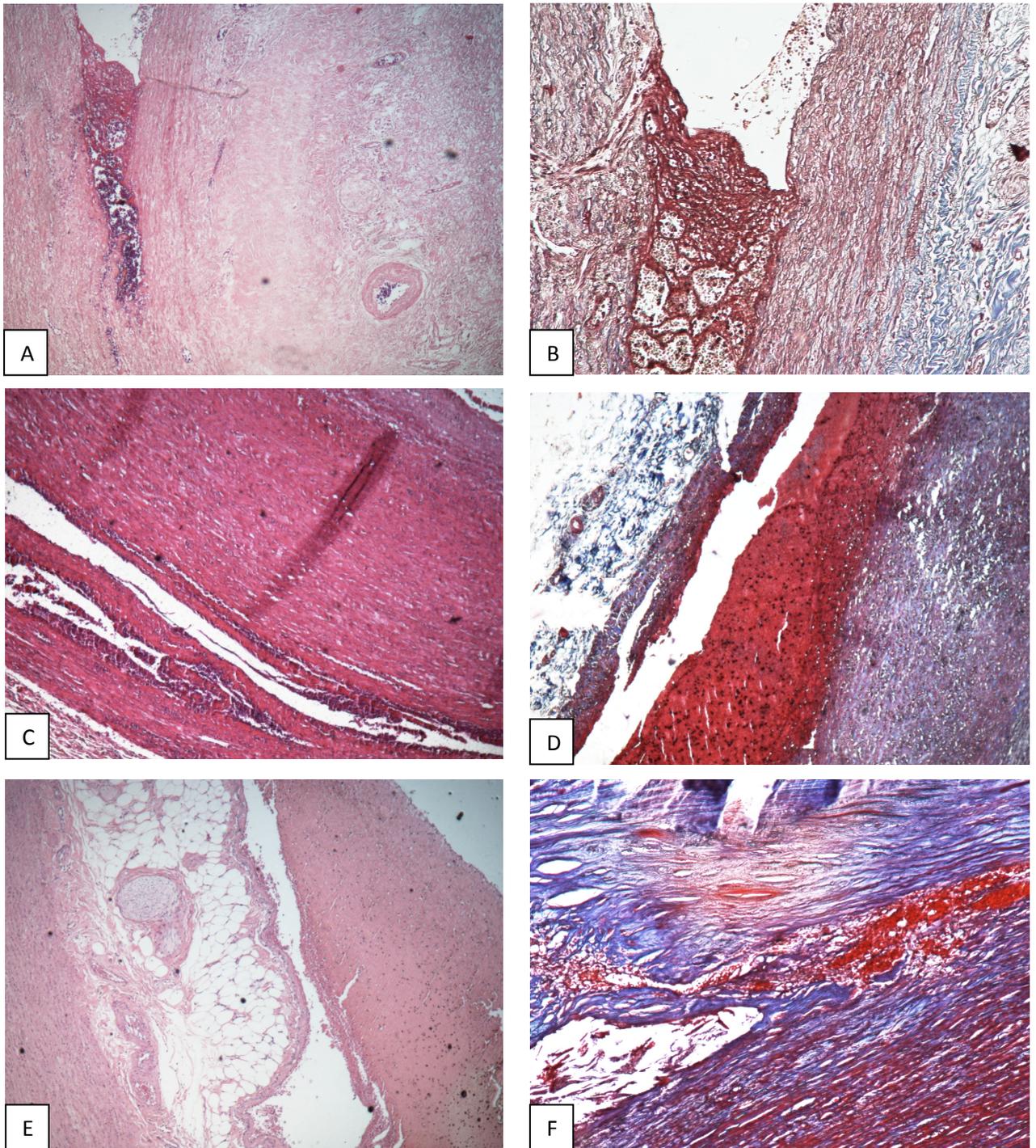


**Figura 10.** Aspecto Histológico de Caso de Aneurisma Dissecante da Aorta corada com a Coloração de PAS (ácido periódico-Schiff).

Tabela 4: Perfil histopatológico quanto as diferentes regiões da lesão

REGIÕES DA AORTA			
PERFIL HISTOPATOLÓGICO	INFERIOR	MÉDIA	SUPERIOR
NECROSE	+++	+++	+++
FIBROPLASIA	+	++	+++
INFLAMAÇÃO	-	-	-

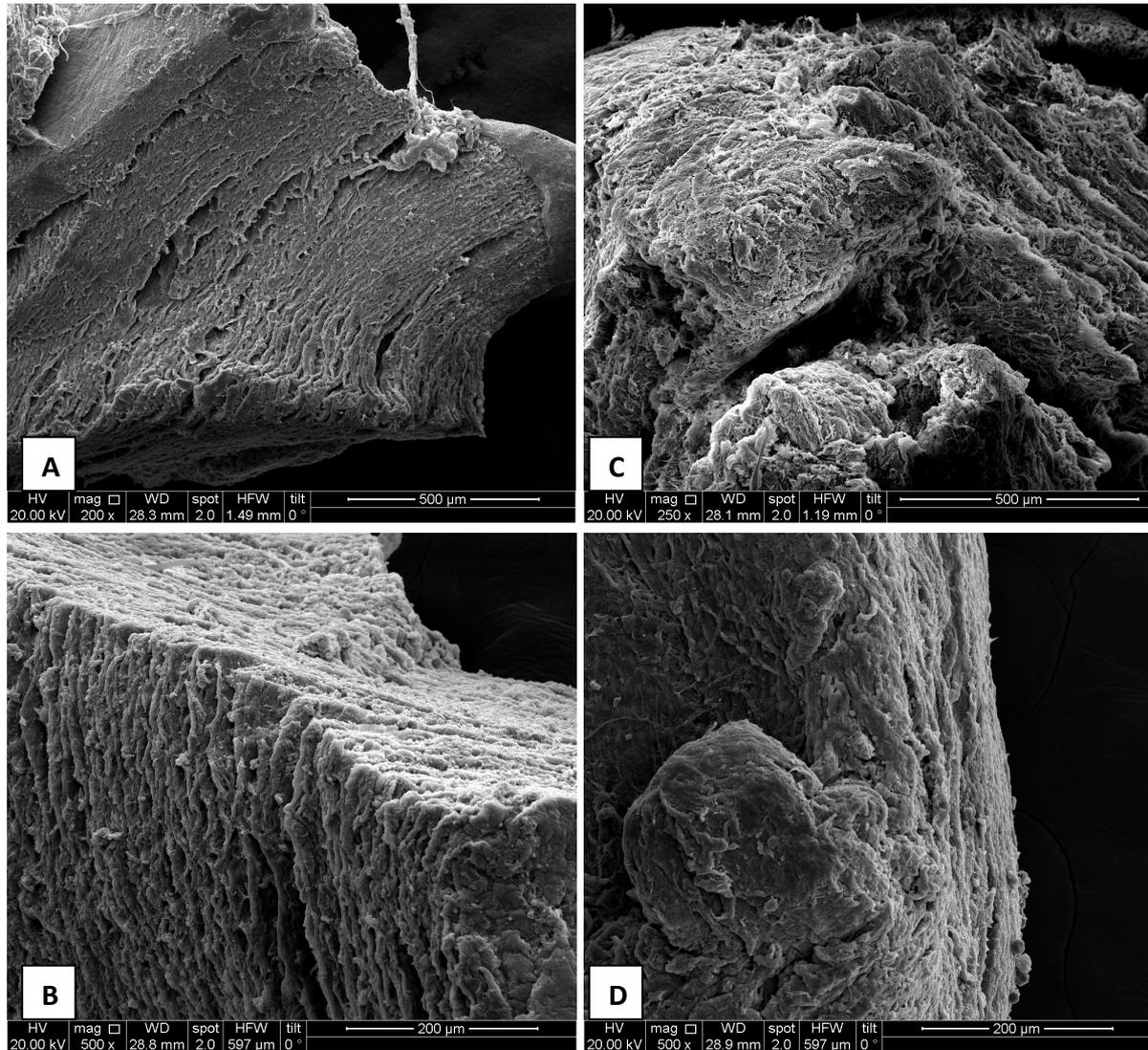
( - ) ausente; ( + ) fraca; ( ++ ) moderada e ( +++ ) intensa



**Figura 11.** Aspectos Histológicos de Casos de Aneurisma Dissecante da Aorta. A) Presença de coleção hemática em coloração de H.E em 4X; B) Presença de coleção hemática em coloração de Tricrômico de Masson em 4X; C) Formação do falso lúmen em coloração de H.E em 4x; D) Formação do falso lúmen em coloração de tricrômico de masson em 4x; E) Formação do falso lúmen e coleção hemática na coloração de H.E em 4x; F) formação do falso lúmen e coleção hemática na coloração de tricrômico de masson em 4x.

## 6.4 Análise Ultraestrutural

Através da análise em microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram analisados 4 casos, sendo 2 casos de aorta normal e 2 de aorta com aneurisma dissecante (Figura 11).



**Figura 12.** Análise ultraestrutural das aortas normais e aneurismáticas. Em A e B observa-se o arranjo das camadas da parede aórtica com a disposição uniforme das fibras colágenas e elásticas. No aneurisma dissecante ocorrem ruptura e perda da uniformidade das fibras resultando em fragilidade da parede vascular (C e D).

Na aorta normal observa-se a disposição uniforme das fibras colágenas e elásticas (Figuras A e B). No aneurisma dissecante ocorrem ruptura e perda da uniformidade das fibras que constituem o vaso, sobretudo, o colágeno e a elastina, resultando em fragilidade da parede vascular, eventos que desencadeiam a dissecação da parede do vaso (Figuras C e D).

São escassos os estudos de microscopia eletrônica abordando as principais características a nível ultraestrutural dos aneurismas dissecantes. De acordo com estudos realizados, a estrutura histológica da aorta com arteriosclerose mostrou certa fragilidade em termos da construção lamelar em sua parede (Orsi et al., 2005).

Recente estudo conduzido por Schmitto (2010) em que abordou o aneurisma dissecante tipo A, as células endoteliais do vaso estão dispostas em formato poligonal. Ainda segundo seu estudo foi demonstrado, soltas junções celulares, descamação de células endoteliais com a exposição da matriz extracelular, eventos estes que facilitam a separação das camadas do vaso e sua consequente delaminação e formação do falso lúmen, característica do aneurisma dissecante.

## 7. CONCLUSÕES

De acordo com a metodologia utilizada podemos concluir que:

- ✓ A maioria dos casos (72,22%) foi considerada como aneurisma dissecante de aorta do tipo A;
- ✓ A maioria dos casos (72,22%) apresentou comprometimento ateromatoso de intensidade variável proporcional à faixa etária;
- ✓ Houve uma prevalência maior de mulheres acometidas quando comparado aos homens;
- ✓ A hemorragia e a dissecção estiveram presentes em todos os segmentos (100%) na maioria dos casos;
- ✓ Não ocorreu processo inflamatório nos casos estudados;
- ✓ A necrose esteve presente em todos os casos considerados (100%);
- ✓ A diminuição de glicosaminoglicanos foi proporcional à extensão da lesão (dissecção);
- ✓ Através da análise em microscopia eletrônica de varredura, pode-se verificar a fragilidade e perda da uniformidade tecidual nas aortas com aneurisma dissecante.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Avila et al. Dissecção Aguda da Aorta Durante a Gravidez. *Arq Bras Cardiol*; 87: 112-115, 2006.

Arul Rajamurugan PS, Panchapakesa Rajendran C, Rukmangatharajan S, Kanakarani P, Rajeswari S, Ravichandran R. Aortic dissection in a case of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 16: 1001-1003, 2007.

Azevedo F das C de et al. Comparison of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging with intraoperative measurements in the evaluation of abdominal aortic aneurysms. *Clinics* 60(1): 21-28, 2005.

Aboyans, V.; Criqui, M.H.; Mcllelland, R.L.; Allison, M.A.; McDermott, M.M.; Goff, D.C.Jr; Manolio, T.A. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg*. v.45, n.2, p.319-27,2007.

Anagnostopoulos CE, Athanasuleas CL, Garrick TR, Paulissan R. Acute aortic dissections. 1st ed. Baltimore: University Park Press, 1975.

Becker AE. Medionecrosis aorta e. *Pathol Microbiol*; 43: 124-128, 1975.

Burman So. Medial degeneration and its relation to dissecting aneurysms. *Int Abstracts Surg*; 110: 1-8, 1960.

Borges, L F. Matriz extracelular na aorta ascendente humana: quantificação morfológica do colágeno em aortas normais e análise topográfica da matrilisina, estromelisinina e plasmina em dissecções e aneurismas não-inflamatórios. Tese de Doutorado USP, 2006.

Bopp P, Perrenoud JJ, Périat M. Dissection of ascending aorta. Rare complication of aortocoronary venous bypass surgery. *Br Heart J* :46(5):571-3, 1981.

Burke, M.C.; KOPP, D.E.; ALBERTS, M.; et al. Effect of radiofrequency current on previously implanted pacemaker and defibrillator ventricular lead systems. *Electrocardiol*. v.34, p.143-148, 2001.

Braunwald, et al. *Tratado de Doenças Cardiovasculares*. 8ª Edição. Ed. Elsevier, 2010.

Braunwald, E.; Zipes, D P.; Libby, P. *Tratado de medicina cardiovascular*. 6ª ed. Roca LTDA, 2003.

Bisdas TE, Teebken OE, Wilhelmi M, Lotz J, Bredt M, Haverich A, Pichlmaier MA: Surgical treatment of a thoracoabdominal aneurysm in Cogan's syndrome. *Ann Thorac Surg*, 88:1668-1670, 2009.

Buffolo E, Carvalho ACC. Dissecção aórtica aguda. In: Knobel E, editor. *Conduitas no paciente grave*. 2a ed. São Paulo: Atheneu;. p. 272-8, 1998.

Bernhard GC, Lange RL, Hensley GT. Aortic disease with valvular insufficiency as the principal manifestation of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 71: 81-87, 1969.

Bieth JG. The elastase. *J Soc Biol.*;195 (2):173-9, 2001.

Chavanon O, Carrier M, Cartier R, Hébert Y, Pellerin M, Pagé P, et al. Increased incidence of acute ascending aortic dissection with off-pump aortocoronary bypass surgery? *Ann Thorac Surg.*;71(1):117-21, 2001.

Corso R B, Kraychete N, Nardeli S, Moitinho R, Ourives C, Barbosa P J, Pereira RBCCV R E - Aneurisma luético de arco aórtico roto, complicado pela oclusão de vasos braquiocefálicos e acidente vascular encefálico isquêmico: relato de caso tratado cirurgicamente. *Rev Bras Cir Cardiovasc*; 17(2): 63-69, 2002.

Clark G. et al. *Staining Procedures*. Willians and Wilkins (Ed.), Baltimore, 4<sup>th</sup> edition, 512p, 1981.

Chang WL, Huang CM, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Aortic aneurysm in systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 37: 310-312, 2004.

Choi KH, Rim SJ, Lee SK, Jang BC, Cho SH. Dissecting aortic aneurysm with aortic-valve insufficiency in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 14: 969-973, 1999.

Chauvel C, Cohen A, Albo C, Zioli M, Valtý J – Aortic dissection and cardiovascular syphilis: report of an observation with transesophageal echocardiography and anatomopathologic findings. *J Am Soc Echocardiogr*; 7: 419-21, 1994.

DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES, Morris GC Jr, Howell J, Noon GP et al. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twentyseven patients treated surgically. *Surgery*; 92:1118-34, 1982.

Dingemans KP, Teeling P, Legendijk JH, Becker AE. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec*; 258: 1-14, 2000.

Doroghazi R M, Slater E E, DeSanctis R W, Buckley M J, Austen W G, Rosenthal S - Long-term survival of patients with treated aortic dissection. *J Am Coll Cardiol*; 3: 1026-34, 1984.

Desanctis RW, Doroghazi RM, Ausen G, Buckley MJ. Aortic dissection. *New Engl J Med*; 317: 1060-1067, 1987.

Eagle KA e Sanctis RW - Doenças da aorta. In: Braunwald E, ed. Tratado de medicina cardiovascular. 3. ed. São Paulo: Livraria Roca: 1637-9, 1991.

Fuster V, Halperin JL. Aortic dissection: a medical perspective. *J Card Surg*; 9: 713-28, 1994.

Folkesson M, et al. Presence of NGAL/MMP-9 complexes in human abdominal aortic aneurysms. *Thromb Haemost* 98:427–433, 2007.

Ferraz, M.L.F. Avaliação Morfológica da Aterosclerose em Aortas de Pacientes Autopsiados, Tese de Doutorado, Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), 2008.

Funk CD Prostaglandins and leukotrienes: *Advances in eicosanoid biology. Science* 294:1871–1875, 2001.

Fontaine V, et al. Involvement of the mural thrombus as a site of protease release and activation in human aortic aneurysms. *Am J Pathol* 161:1701–1710, 2002.

Fillinger M. Who should we operate on and how do we decide: predicting rupture risk and survival in patients with aortic aneurysm. *Semin Vasc Surg*; 20: 121-7, 2007.

Ferraz, M.L.F., Avaliação Morfológica da Aterosclerose em Aortas de Pacientes Autopsiados Tese (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2008.

Glower D D, Fann J I, Speier R H et al. – Comparison of medical and surgical therapy for uncomplicated descending aortic dissection. *Circulation.*; 82 39-46, 1990.

Gore I. Pathogenesis of dissecting aneurysm of the aorta. *Arch Pathol*; 53: 142-153, 1952.

Gomes MN, Choyke PL. Pre-operative evaluation of abdominal aortic aneurysms: ultrasound or computed tomography? *J Cardiovas Surg*; 28:159-66, 1987.

Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL: Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc*, 81:483-488, 2006.

Gaubitz M, Lübben B, Seidel M, Schotte H, Gramley F, Domschke W: Cogan's syndrome: organ-specific autoimmune disease or systemic vasculitis? A report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*, 19(4):463-469, 2001.

Gutierrez PS, Lopes EA. Patologia das dissecções aórticas. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*; 5: 413- 421,1994.

Gutierrez PS, DE Almeida IC, Nader HB, Higuchi ML, Stolf N, Dietrich CP. Decrease in sulphated glycosaminoglycans in aortic dissection--possible role in the pathogenesis. *Cardiovasc Res*. Sep;25(9):742-8, 1991.

Gutierrez PS, Reis MM, Aiello VD, Higuchi ML, Stolf Nag, Lopes EA. Distribution of hyaluronan and dermatan/chondroitin sulphate proteoglycans in human aortic dissection. *Connective Tissue Research*; 7 (3-4): 151-161, 1998.

Goldman, Lee; Ausiello, Dennis. Cecil tratado de medicina interna. 22<sup>o</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*. Feb 22;90(3):251-62, 2002.

Hirst AE Jr, Johns VJ Jr, Kime SW Jr. Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine*; 37: 217-280, 1958.

Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *Jama*; 283: 897-903, 2000.

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, *et al*; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113: e463-654.

Houard X, et al. Topology of the fibrinolytic system within the mural thrombus of human abdominal aortic aneurysms. *J Pathol* 212:20-28, 2007.

Hirst AE, Gore I. Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aneurysm of the aorta? *Circulation*; 53: 915-916, 1976.

Houard X, Ollivier V, Louedec L, Michel JB, Bäck M Differential inflammatory activity across human abdominal aortic aneurysms reveals neutrophil-derived leukotriene B4 as a major chemotactic factor released from the intraluminal thrombus. *Faseb J* 23:1376–1383, 2009.

Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol (Paris)*. May;49(4):326-32, 2001.

Jan D. Schmitto, Aron F. Popov, Kasim O. Coskun, Martin Friedrich, Samuel Sossalla, Vassilios Didilis, Friedrich A. Schoendube, and Masoud Mirzaie, Morphological Investigations of Type A Aortic Dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol. 16, No. 5, 2010.

Knobel, Elias. Conutas do paciente grave. 3ª ed. São Paulo. Atheneu, 2006.

Kazi M, et al. Influence of intraluminal thrombus on structural and cellular composition of abdominal aortic aneurysm wall. *J Vasc Surg* 38:1283–1292, 2003.

Kunihara T, Sasaki S, Nishibi T, Akimaro Kudo F, Shiiya N, Murashita T, et al. Successful endovascular stent-grafting for thoracic aortic aneurysm in systemic lúpus erythemathosus. *J Cardiovasc Surg*; 43: 235-40, 2002.

Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* 28: 1797-1804, 2007.

Kuniyoshi Y, Koja K, Miyagi K et al. – A ruptured syphilitic descending thoracic aortic aneurysm: the characteristic findings of computed tomography for etiological diagnosis of aneurysm. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*; 4: 99-102, 1998.

Kuivaniemi, H., S. Kontusaari, G. Tromp, M. Zhao, C. Sabol, and D. J. Prockop.. Identical G" to A mutations in three different introns of the type III procollagen gene (COL3A 1) produce different patterns of RNA splicing in three variants of Ehlers-Danlos syndrome IV: an explanation for exon skipping with some mutations and not others. *J. Biol. Chem.* 265:12067-12074, 1990.

Low AH, Su JW, Sin KY, Fong KY, Thumboo J: Cogan's syndrome with recurrent carotid and aortic aneurysms: a potentially fatal disorder mimicking Marfan syndrome. *Scand J Rheumatol*, 36:71-73, 2007.

Leal, João Carlos Victor Rodrigues Ribeiro Ferreira, Luis Ernesto Avanci, Domingo Marcolino Braile - O tratamento operatório da dissecção aórtica crônica tipo A em pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio. *Rev Bras Cir Cardiovasc*; 25(3): 403-405, 2010.

Lichtenberg FV - Doenças infecciosas. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, eds. Patologia estrutural e funcional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana,: 326-9, 1986.

Middleton RK, et al. The pro-inflammatory and chemotactic cytokine microenvironment of the abdominal aortic aneurysm wall: a protein array study. *J Vasc Surg* 45:574–580, 2007.

Malashenkov AI, Rusanov NI, Muratov RM et al. – Eight years clinical experience with the replacement of the ascending aorta using composite xenopericardial conduit. *Eur J Cardiothorac Surg*; 18: 168-73, 2000.

Marubayashi S, Sugi K, Ishiyama K, et al. A case of abdominal aortic aneurysm associated with systemic lupus erythematosus. *Hiroshima J Med Sci* 47: 85-87, 1998.

Nicholson WJ, Crawley IS, Logue RB, Dorney ER, Cobbs BW, Hatcher CR Jr. Aortic root dissection complicating coronary bypass surgery. *Am J Cardiol.*;41(1):103-7, 1978.

Nosaka S, Yamauchi M, Sasaki T, Ku K, Hanada T, Tamura K. Abdominal aortic aneurysm rupture in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 40: 59-61, 1999.

Nataatmadja M, West M, West J, Summers K, Walker P, Nagata M, Watanabe T. Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm. *Circulation*. 2003;108:11329-34. Burman SO. Medial degeneration and its relation to dissecting aneurysms. *Int Abstracts Surg*; 110: 1-8, 1960.

Orsi, A.M. et al. Some segmental features of the aortic wall of the dog. *Anat. Histol. Embryol.*, Berlin, v. 33, p. 131- 134, 2005.

Ohlmann P, Faure A, Morel O et al: Diagnostic and prognostic value of circulating d-dimers in patients with acute aortic dissection. *Crit Care Med* 34: 1358-1364, 2006.

Ohara N, Miyata T, Kurata A, Oshiro H, Sato O, Shigematsu H. Ten years' experience of aortic aneurysm associated with systemic lupus erythematosus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19: 288-293, 2000.

Onoda K, Tanaka K, Yuasa U, Shimono T, Shimpo H, Yada I – Coronary artery aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg*; 72: 1374 7, 2001.

Pope, F. M., G. R. Martin, J. R. Lichtenstein, R. Penttinen, B. Gerson, D. W. Rowe, and V. A. McKusick.. Patients with Ehlers-Danlos syndrome type IV lack type III collagen. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. 72:1314-1316, 1975.

- Puech-Leão, P, Kauffman,P. Aneurismas Arteriais, 282p, 1998.
- Pessotto R, Santini F, Bertolini P, Faggian G, Chiominto B, Mazzucco A – Surgical treatment of an aortopulmonary artery fistula complicating a syphilitic aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg*; 3: 707-10, 1995.
- Pereira LV, Gutierrez PS. Aspectos genéticos envolvidos em doenças da aorta. *Rev Soc Cardiol Est S. Paulo*; 14: 488-98, 2004.
- Pamplona D, Ferreira JFM. Dissecção de aorta: fisiopatologia, diagnóstico clínico e prognóstico. In: Timerman A, César LAM. Manual de cardiologia. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo – Socesp. São Paulo:Atheneu;. p.218-21, 2000.
- Rottino A. Medial degeneration of the aorta: a study of two hundred and ten routine autopsy specimens by a serial block method. *Arch Pathol*; 28: 377-385, 1939.
- Ramalho, L.S. Análise Morfométrica de Mastócitos na Aorta de Pacientes Autopsiados Tese (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2010.
- Reeps C, Essler M, Pelisek J, Seidl S, Eckstein HH, Krause BJ. Increased 18F fluorodeoxyglucose uptake in abdominal aortic aneurysms in positron emission/computed tomography is associated with inflammation, aortic wall instability, and acute symptoms. *J Vasc Surg*; 48: 417-23, 2008.
- Roberts L, Jacob MP, Fulop T. Elastin in blood vessels. *Ciba Found Symp*; 192: 286-299, 1995.
- Raines, E.W. The extracellular matrix can regulate vascular cell migration, proliferation, and survival: relationships to vascular disease. *Int J Exp Pathol*.;81(3):173-82, 2000.
- Rizas KD, Ippagunta N, Tilson MD, 3rd Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Rev* 17:201–210, 2009.
- Sato J, Kawakami T, Nakabayashi K, et al. Multiple aortic aneurysms complicated by a rupture in the systemic lupus erythematosus: a case report. *Pathol Res Pract* 204: 845-850, 2008.
- Schlatmann TJM, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aneurysms. *Am J Cardiol*; 39: 13-20, 1977.
- Still RJ, Hilgenberg AD, Akins CW, Daggett WM, Buckley MJ. Intraoperative aortic dissection. *Ann Thorac Surg*.;53(3):374-9, 1992.
- Samuelsson B Leukotrienes: Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science*; 220:568–575, 1983.

Salas-Millán J, Martínez-Calzón JL, Gonzalez de Vega N, Castilho Castro JL – Sífilis cardiovascular: a propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol*; 53: 1656-8, 2000.

Tennant WG, Hartnell GG, Baird RN, Horrocks M. Radiologic investigation of abdominal aortic aneurysm disease: comparison of three modalities in staging and the detection of inflammatory change. *J Vasc Surg*;17 (4):703-9, 1993.

Thompson and Loftus The role of matrix metalloproteinases in vascular disease. *Vascular Medicine*; 7: 117–133, 2002.

Virmani R, Burke, AP. Nonatherosclerotic diseases of the aorta and miscellaneous diseases of the mains pulmonary arteries and larges veins. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ. (Ed). *Cardiovascular Pathology*, 3.ed. Churchill Livingstone, 107-137, 2001.

Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*.;92:827-39, 2003.

Veinot JP, Ghadially FN, Walley VM. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessels and heart. In: Silver MD, Gotlieb AI, Schoen FJ. (Ed). *Cardiovascular Pathology*, 3.ed. Churchill Livingstone, 2001.

Wheat Jr. M W, Palmer R F, Bartley T D, Seelman R C Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 50: 364-73, 1965.

Wilson SK, Hutchins GM. Aortic dissecting aneurysms. Causative factors in 204 subjects. *Arch Pathol Lab Med*; 106: 175-180, 1982.

ANEXO A - RELATO DE CASO A SER ENVIADO PARA REVISTA **ANNALS OF DIAGNOSTIC PATHOLOGY** QUALIS B3 EM MEDICINA II

**ANEURISMAS AÓRTICOS SIFILÍTICOS: RELATO DE TRÊS CASOS**

Pedro Pereira Tenório<sup>1</sup>; Nicodemos Teles de Pontes Filho<sup>2</sup>; Lenieé Campos Maia<sup>3</sup>; Marcos André Araújo Duque<sup>4</sup>; Mônica Modesto<sup>5</sup>; Mário Ribeiro de Melo-Júnior<sup>6</sup>.

**INTRODUÇÃO**

A fase terciária da sífilis já foi responsável por 5 a 10% das causas de óbito de origem cardiovascular e a principal etiologia dos aneurismas de aorta torácica, tornou-se rara após o advento da antibioticoterapia efetiva. O comprometimento cardiovascular ocorre em cerca de 10% dos pacientes portadores de sífilis não tratada, podendo se manifestar em um período de 5 a 40 anos após o contágio inicial, sendo a aorta ascendente afetada em cerca de 50% dos casos, tendo a formação de aneurismas saculares e o estreitamento ostial coronariano, as manifestações clínicas mais comuns da aortite sífilítica. O arco aórtico e o segmento descendente estão comprometidos em 35% e 15% dos casos, respectivamente (Corso *et al.*, 2002).

Quanto aos sintomas, a dor torácica é a manifestação clínica mais comum, geralmente secundária à rápida expansão do aneurisma aórtico luético, que se caracteriza por uma alta taxa de rotura espontânea, considerada a principal responsável pela mortalidade de até 80% no primeiro ano de diagnóstico, sem a correção cirúrgica adequada (Eagle, 1991; Salas, 2000). Apresentou-se neste trabalho três casos de aneurismas aórticos luéticos, em pacientes com diferentes faixas etárias e gênero.

**Palavras-Chave:** Aneurisma aórtico, Aorta, Sífilis cardiovascular.

Universidade Federal de Pernambuco 1. Biomédico, Mestrando em Patologia UFPE-LIKA; 2- Professor Titular Departamento de Patologia UFPE; 3- Professor Adjunto Departamento de Patologia UFPE; 4- Biomédico, Mestrando em Biologia Aplicada à Saúde UFPE-LIKA; 5- Graduanda em Medicina UFPE, 6- Professor Adjunto de Patologia UFPE.

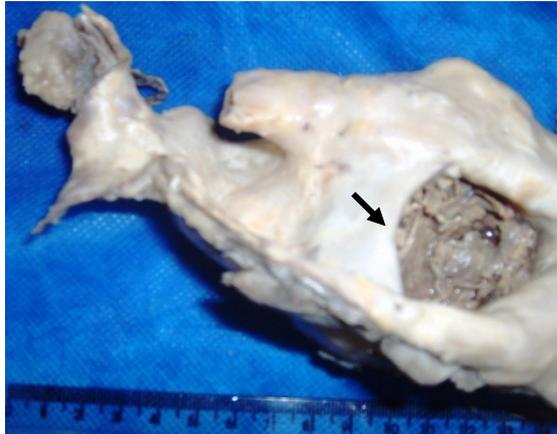
## Primeiro Caso

Paciente do sexo masculino, 80 anos, casado, aposentado, pardo e baixa escolaridade com histórico de hipertensão e cardiopatia, há seis meses vinha apresentando dispnéia forte, perda de peso, astenia, tosse, expectoração, prisão de ventre, dor localizada nas pernas e tórax, tendo hemoptise um dia anterior ao óbito.

À análise macroscópica, aorta apresentando comprometimento ateromatoso moderado (Figura 1), com presença de aneurisma sacular na parede torácica (porção ascendente) próxima a crossa onde observa-se a presença de trombo mural (Figura 2). Há estriações longitudinais no segmento torácico da túnica íntima, assim como, alterações cardíacas, apresentada por dilatação anel valvular aórtico e das câmeras cardíacas. Há coleção hemática na camada média no segmento torácico e rutura da adventícia próxima a área de implantação do ventrículo esquerdo, originando o hemopericárdio (Figura 3).



**Figura 1.** Comprometimento Ateromatoso Moderado

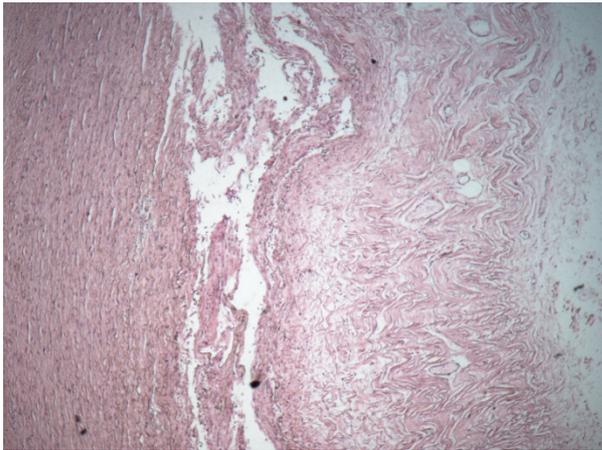


**Figura 2.** Presença de Trombo Mural

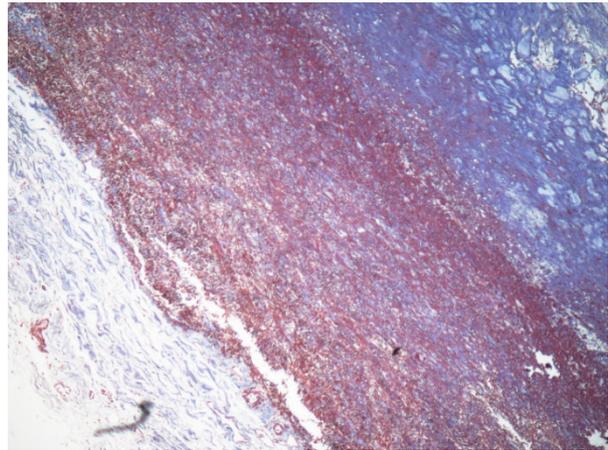


**Figura 3.** Dissecção e Coleção Hemática.

À análise histopatológica através da coloração de Hematoxilina Eosina (HE) (figura 4) e tricrômico de masson (figura 5), demonstrou dissecção (separação das camadas íntima e adventícia) com conseqüente formação de hematoma na camada média do vaso, originando um falso lúmen, a necrose esteve presente, no entanto, não foi evidenciado processo inflamatório em curso. Com relação à coloração de tricrômico de Masson não foi evidenciada no segmento selecionado alterações na disposição das fibras de colágeno e elastina do vaso.



**Figura 4.** Dissecção aórtica (H.E) 4X



**Figura 5.** Hematoma dissecante (T.M) 4X

## Segundo Caso

Paciente do sexo feminino, 50 anos, casada, parda com baixa escolaridade, com histórico de diabetes, hipertensão e tabagismo, foi socorrida com dormência nas pernas, tosse e dor. À análise macroscópica (Figuras 6 e 7) observou-se moderado comprometimento ateromatoso, com a aorta apresentando hematoma dissecante que se estende do segmento proximal até a porção abdominal (Figura 8). Observa-se dilatação correspondente a crassa da aorta onde a íntima adquire aspecto de estriação longitudinal. Há rutura da adventícia próxima a área de implantação no ventrículo esquerdo originando hemopericárdio.



**Figura 6.** Moderado Comprometimento Ateromatoso

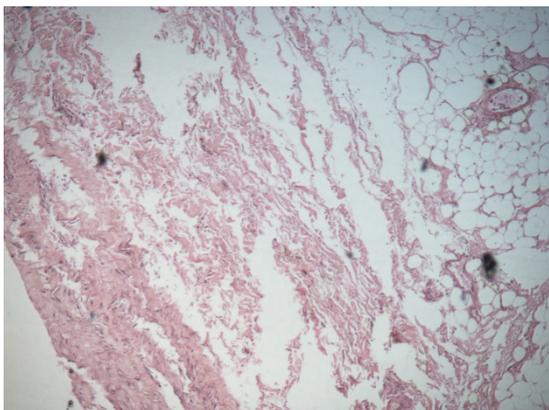


**Figura 7.** Moderado Comprometimento Ateromatoso

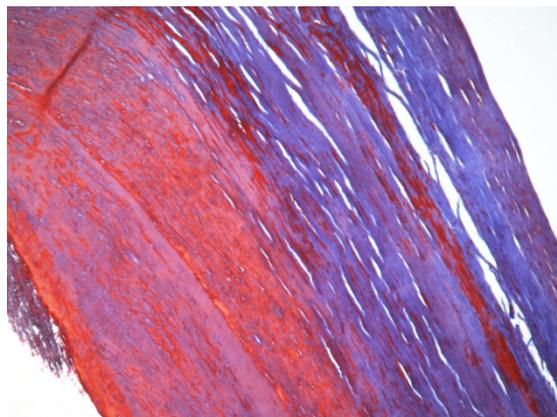


**Figura 8.** Hematoma Dissecante da Aorta

À análise microscópica demonstrou através da coloração de HE (figura 9) e coloração de tricrômico de Masson (figura 10), dissecção entre as camadas íntima e adventícia da aorta, com formação de hematoma na camada média da artéria, necrose em todo seu segmento seccionado e ausência de processo inflamatório. Através da coloração de Tricrômico de Masson foi evidenciado uma intensa desorganização do colágeno, sendo este espiralado de conformação anômala.



**Figura 9.** Dissecção Aórtica (H.E) 4X



**Figura 10.** Hematoma Dissecante (T.M)

### **Terceiro Caso**

Paciente do sexo masculino, 91 anos, casado, branco sem escolaridade, com histórico de hipertensão, tabagismo e etilismo, perda de peso, tosse, expectoração, há duas semanas antes do óbito vinha apresentando gripe, tosse produtiva e fazia uso de medicamentos anti-hipertensivos. Ao exame macroscópico a aorta estava intensamente comprometida por processo ateromatoso (Figura 11), somado ao qual se percebe hematoma dissecante envolvendo seu segmento torácico além de dilatação aneurismática com trombose mural sobreposta no segmento da crossa (Figura 12). Há extensa hipertrofia do ventrículo esquerdo e rotura da adventícia próxima a área de implantação do ventrículo esquerdo originando hemopericárdio.

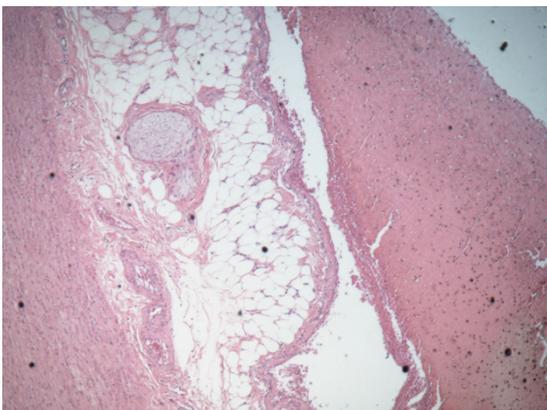


**Figura 12.** Dilatação Aneurismática

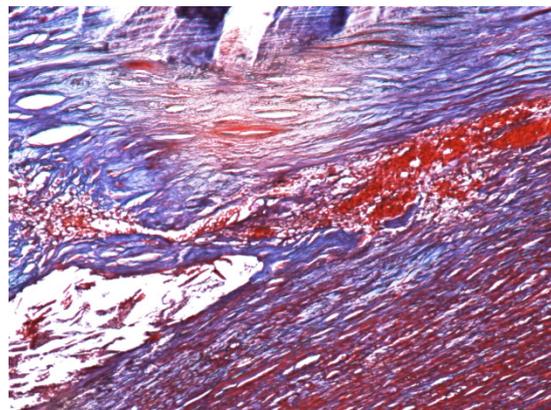


**Figura 11.** Intenso Processo Ateromatoso

À análise microscópica demonstrou através da coloração de HE (figura 13) e coloração de tricrômico de masson (figura 14), dissecção entre as camadas íntima e adventícia da aorta, com formação de hematoma na camada média da artéria, necrose em todo seu segmento e ausência de processo inflamatório. Com relação à coloração de tricrômico de Masson não foi evidenciada no segmento selecionado alterações na disposição das fibras de colágeno e elastina do vaso.



**Figura 13.** Dissecção Aórtica (H.E) 4X



**Figura 14.** Hematoma Dissecante (T.M) 4X

## COMENTÁRIOS

O comprometimento luético cardiovascular é responsável por 85% das manifestações clínicas da sífilis, apesar de se restringir a cerca de 10% dos indivíduos na fase terciária e virgens de antibioticoterapia específica, podendo manifestar-se de várias formas distintas, sendo a formação de aneurismas aórticos a mais comum (Lichtenberg, 1986).

Em nosso serviço de necropsia foram diagnosticados 3 casos considerados raros na literatura de aneurisma dissecante de aorta devido a sífilis. A média de idade em nosso levantamento foi de 74 anos, sendo o sexo masculino preponderante 2:1 em relação ao feminino. Realizamos um estudo clínico-epidemiológico, anatomopatológico e histopatológico de cada caso coletado. O comprometimento ateromatoso esteve presente em todos os casos estudados, sendo a intensidade da aterosclerose proporcional a idade do cadáver em análise. De acordo com estudos pregressos (Lichtenberg, 1986) acredita-se que a aorta ascendente seja o segmento mais freqüentemente afetado devido a presença de maior quantidade de vasos linfáticos nesta porção, o que intensificaria o grau da aortite secundária à presença do treponema, estes dados corroboram com nosso estudo no qual diagnosticamos em todos os casos a presença de aneurisma de aorta na porção ascendente.

Os aneurismas luéticos caracterizam-se macroscopicamente pela forma sacular, muitas vezes multiloculados, o que predispõe ao maior comprometimento das estruturas mediastinais adjacentes, como: erosão óssea (costal, esternal e vertebral), compressão visceral (esofágica, traqueal e de veia cava) e lesão neuronal (nervo laríngeo recorrente e gânglios simpáticos), conseqüentemente, uma sintomatologia muito variada (Kuniyoshi, 1998; Malashenkov et al, 2000) de fato, em nosso relato diagnosticamos 1 caso com aneurisma sacular na porção ascendente próxima a região da crossa aórtica com formação do trombo mural, o paciente tinha histórico de hipertensão e cardiopatia, há seis meses vinha apresentando dispnéia forte, perda de peso.

Em relato de 145 pacientes submetidos à correção de aneurisma da aorta ascendente, no período de 1989 a 1999, identificou-se a etiologia sífilítica em apenas 3 casos (2%), o que confirma a raridade da doença em sua fase terciária (Corso et al, 2002). Entretanto, existem relatos epidemiológicos de um

aumento mundial do número absoluto de casos de sífilis primária e secundária na última década, coincidentes ao agravamento da epidemia de AIDS, pondo-se em discussão a volta da necessidade de investigação sorológica comunitária sistemática no futuro (Clyne; Jerrard, 2000).

Quanto aos achados histopatológicos, a necrose foi evidenciada, associada a uma degradação do colágeno e da elastina. Nos três casos apresentados neste estudo, o processo inflamatório não foi evidenciado, fato este que pode indicar uma tolerância imunológica do paciente portador da sífilis. O processo inflamatório nestes pacientes é alvo de discussões na literatura. Segundo Borges (2006), no processo não ocorre inflamação significativa, já Choi (1999) e Rizas (2009) contradizem indicando que no local da lesão um dos achados é o infiltrado linfoplasmocitário.

As provas sorológicas nem sempre encontram-se positivas na fase terciária da doença, especialmente o VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) sendo importante a realização de testes específicos antitreponema, como o FTA-ABS (Fluorescent Treponemal Antibody), que se mantém indefinidamente positivo. Para proceder-se ao tratamento antibiótico mais adequado é sempre indicada a realização do exame do líquido cefalorraquidiano, quando houver confirmação anatomopatológica do comprometimento cardiovascular (Clyne; Jerrard, 2000). A antibioticoterapia específica não afasta totalmente o surgimento de futuras manifestações da doença, mesmo após a erradicação do *Treponema pallidum*, o que torna obrigatório o acompanhamento clínico permanente destes pacientes (Corso et al, 2002).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Borges, L F. Matriz extracelular na aorta ascendente humana: quantificação morfológica do colágeno em aortas normais e análise topográfica da matrilisina, estromelisinina e plasmina em dissecções e aneurismas não-inflamatórios. Tese de Doutorado USP, 2006.

Corso R B, Kraychete N, Nardeli S, Moitinho R, Ourives C, Barbosa P J, Pereira RBCCV R E - Aneurisma luético de arco aórtico roto, complicado pela oclusão de vasos braquiocefálicos e acidente vascular encefálico isquêmico: relato de caso tratado cirurgicamente. *Rev Bras Cir Cardiovasc*; 17(2): 63-69, 2002.

Choi KH, Rim SJ, Lee SK, Jang BC, Cho SH. Dissecting aortic aneurysm with aortic-valve insufficiency in systemic lupus erythematosus. *Nephrol Dial Transplant* 14: 969-973, 1999.

Clyne B & Jerrard DA – Clinical laboratory in emergency medicine: syphilis testing. *J Emerg Med*; 18: 361-7, 2000.

Eagle KA & Sanctis RW - Doenças da aorta. In: Braunwald E, ed. Tratado de medicina cardiovascular. 3. ed. São Paulo: Livraria Roca, 1991.

Kuniyoshi Y, Koja K, Miyagi K et al. – A ruptured syphilitic descending thoracic aortic aneurysm: the characteristic findings of computed tomography for etiological diagnosis of aneurysm. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*; 4: 99-102, 1998.

Lichtenberg FV - Doenças infecciosas. In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, eds. Patologia estrutural e funcional. 3ª ed. Rio de Janeiro: Interamericana, 326-9, 1986.

Malashenkov AI, Rusanov NI, Muratov RM et al. – Eight years clinical experience with the replacement of the ascending aorta using composite xenopericardial conduit. *Eur J Cardiothorac Surg*; 18: 168-73, 2000

Rizas KD, Ippagunta N, Tilson MD, 3rd Immune cells and molecular mediators in the pathogenesis of the abdominal aortic aneurysm. *Cardiol Rev* 17:201–210, 2009.

Salas-Millán J, Martínez-Calzón JL, González de Vega N, Castilho Castro JL – Sífilis cardiovascular: a propósito de un caso. *Rev Esp Cardiol*; 53: 1656-8, 2000.

