



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami

Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde

Marcos André Araújo Duque

**Aspectos Epidemiológicos e Histopatológicos
associados à Aterosclerose e Aneurismas
Dissecantes da Aorta**

Recife, 2013

Marcos André Araújo Duque

**Aspectos Epidemiológicos e Histopatológicos associados a
Aterosclerose e Aneurismas Dissecantes da Aorta**

Dissertação de Mestrado apresentado
ao Programa de Pós-graduação em
Biologia Aplicada à Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco
como requisito para obtenção do título
de Mestre em Biologia Aplicada à
Saúde.

Orientador:

Prof. Dr. Mario Ribeiro de Melo-Junior

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

D946a Duque, Marcos André Araújo

Aspectos epidemiológicos e histopatológicos associados à Aterosclerose e Aneurismas dissecantes da aorta / Marcos André Araújo Duque. – Recife: O Autor, 2013.

60. f. : il., fig., tab.

Orientador: Mario Ribeiro de Melo Júnior

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Biológicas. Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde, 2013. Inclui bibliografia e anexos

1. I. Aneurismas dissecantes da aorta 2. Aterosclerose I. Melo Júnior, Mario Ribeiro II. Título.

616.13

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2013-200

Universidade Federal de Pernambuco

Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde

Reitor

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

Vice-reitor

Prof. Dr. Sílvio Romero Marques

Pró-reitor para Assuntos de Pesquisa e Pós-graduação

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

Diretor do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami

Prof. Dr. José Luiz de Lima Filho

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à

Saúde

Prof. Dr. Luiz Bezerra de Carvalho Júnior

Folha de Aprovação

Nome: Marcos André Araújo Duque

Título: Aspectos Epidemiológicos e Histopatológicos associados a Aterosclerose e Aneurismas Dissecantes da Aorta

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Aprovada em 27 de Fevereiro de 2013

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Mario Ribeiro de Melo-Junior
Departamento de Patologia
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Nicodemos Teles Pontes-Filho
Departamento de Patologia
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^a. Dr^a. Manuela Figueiroa Lyra de Freitas
Departamento de Anatomia
Universidade Federal de Pernambuco

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a **Deus** por permitir a realização de um sonho indescritível e por me proporcionar os melhores momentos de minha vida durante a execução deste trabalho.

A minha família por terem partilhado junto comigo os meus ideais, ajudando-me a tornar um grande sonho de vida em uma bela realidade.

A **Pollyanne Araújo Duque**, pela torcida, apoio incondicional, por ser meu refúgio de todas as horas e por partilhar de todas as angustias e felicidades comigo, por acreditar tanto em mim. És parte desta conquista, és o grande presente da minha vida.

A **Sra. Dulcenéia Duque de Macedo** e **Sr. Sebastião de Macedo** pelo apoio no início em minha vinda a Recife para o mestrado.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Mario Ribeiro de Melo Junior** pela enorme paciência durante tanto tempo da graduação ao mestrado, por contribuir sumariamente na minha construção intelectual, somando-me conhecimento crítico e por sempre acreditar que eu seria capaz. Serei eternamente grato.

Ao **Prof. Dr. Luiz Bezerra de Carvalho Junior** por ter me acolhido no LIKA e pelos seus ensinamentos e entusiasmo contagiante aos seus alunos.

A **Srta. Joyce Anne Sousa Gouveia** pelo apoio incondicional de todos os tempos e por participar ativamente na construção deste sonho.

Aos amigos que estão sempre do meu lado, trazendo-me forças para todos os meus sonhos que se fizeram seus também, em especial a **Sra. Fabiana Valéria da Silva** por ter me apoiado desde pequeno e por ter me incentivando sempre aos estudos mostrando-me o real valor do saber e por ter apostado em minha educação e a **Sra. Maria do Socorro Barros de Araújo** pelo amor e dedicação em todo o meu percurso estudantil, por sempre está com as mãos estendidas e braços abertos para acolher-me.

A **Raphael Hans, Talita Viana, Silvania Cardoso e Paula Monteiro** que estão sempre comigo, acompanhando cada passo no decorrer de minha trajetória com tanta torcida e carinho

Muito Obrigado!

Dedicatória

Esta obra eu gostaria de dedicar aqueles que se fazem presente apenas espiritualmente em minha vida, ao meu pai **Inácio Pereira Duque**, pelos ensinamentos de perseverança e força a nós deixados. A aquela que as lembranças são fortes o suficiente para jamais esquecê-la, minha irmã, **Ana Lucia Araújo Duque** por ter me educado de forma tão responsável e me amado como se fosse minha mãe, tornando-me parte do homem que hoje sou e a mais bela de todas as mulheres que passou por minha vida, mesmo que por tão pouco tempo, a minha mãe **Quitéria Araújo de Melo** que soube mais que qualquer pessoa que eu já tenha conhecido, a mais bela arte de amar e perdoar, que ao meu lado esteve e está durante todos os momentos de minha vida e que as mais ínfimas vitórias eu compartilho com ela mentalmente a eles dedico o meu sonhado **título de Mestre**.

Resumo

O aneurisma aórtico é uma das principais causas de mortalidade na população idosa, devido o risco de ruptura. A aterosclerose é um componente ativo no processo de dilatação da aorta e no desenvolvimento quanto nos aneurismas, parece ser promovido pelos mesmos fatores de risco, como o tabagismo, hipertensão e hipercolesterolemia. O objetivo deste estudo foi fazer uma análise comparativa dos principais aspectos epidemiológicos e histopatológicos entre o aneurisma aórtico e a aterosclerose em humanos. Foram estudados 67 casos necropsiados no Serviço de Verificação de Óbitos da Secretaria Estadual de Saúde localizado na Universidade Federal de Pernambuco na cidade do Recife – Brasil durante o período de 2010 a 2013. Os resultados das coletas destes 47 indivíduos (70%) tinham comprometimento aneurismático e 20 aortas necropsiadas com alto grau de aterosclerose aórtica. Também foram estudados lesões de acordo com a porção da aorta identificando-se casos de aneurisma de aorta torácico (n=31) e aneurismas de aorta abdominal (n=16). O sexo predominante dentro das lesões aneurismáticas foram o masculino (55%), contudo, na lesão aterosclerótica a predominância esteve no sexo feminino com 11 casos (55%). As principais co-morbidades associadas foram a hipertensão 32 (76%) e o tabagismo 28 (59%), tanto para os casos de aneurismas quanto para os casos com aterosclerose de aorta. Nas análises histopatológicas das três lesões deste estudo, observamos que o processo inflamatório esteve presente nos três casos, sendo de maior relevância nos casos de aterosclerose com 23% (n=14), quando comparados com aneurismas dissecantes da aorta torácico com 19% (n=12) e aneurismas dissecantes da aorta abdominal com 17% dos casos (N=10). O processo

hemorrágico foi mais relevante em aneurismas dissecantes da aorta abdominal com 23% dos casos (n=14), em aneurismas dissecantes da aorta torácica foi de 23% (n=13) e nos casos de aterosclerose o percentual foi de 20% (n=12). Quanto a avaliação das fibras elásticas e colágenas, a degradação destas proteínas foi mais relevante nos casos de aneurismas dissecante da aorta abdominal, quando comparados com os casos de aneurismas da região torácica e aortas ateroscleróticas. A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que existem diferenças morfo-estruturais e epidemiológicas importantes entre os diferentes tipos de lesões da aorta, o que deve favorecer o desenvolvimento de mais estudos considerando-se estas lesões também como entidades distintas embora ocorram no mesmo vaso.

Palavras Chave: Aorta, Aneurisma, Aneurisma Abdominal, Histopatológico.

Abstract

The aortic aneurysm, because of the increased risk of rupture, is one of the leading causes of mortality in the elderly population. Atherosclerosis is an active component in the process of aortic dilatation and both its development and aneurysms, appears to be promoted by the same risk factors, such as smoking, hypertension and hypercholesterolemia. Aortic dissection is a most serious disease of the aorta, and most frequent that the rupture. The aim of this study is to make a comparative analysis of the epidemiological and histopathological aspects of aortic aneurysms and atherosclerosis in humans. Necropsied corpses (n=67) were studied from Verification Service of deaths of the Hospital das Clínicas (Universidade Federal of Pernambuco, Recife/Brazil) during the period from 2010 to 2013. The results demonstrate 47 individuals (70%) with aneurysmal and 20 cases with high degree of vascular atherosclerosis. The lesions were also classified according to the affected portion of the aorta identifying cases of thoracic aortic aneurysm (n=31) and abdominal aortic aneurysms (n=16). The predominant gender from aneurysmal cases was male (55%). However, in atherosclerotic lesion, female was most evident with 11 cases (55%). The main associated comorbidities to cases of aneurysms and atherosclerosis were hypertension and smoking. According to histopathological analyses was observed that the inflammatory process was present in all three types with most relevance in cases of atherosclerosis (23%, n=14), when compared to dissecant thoracic aortic aneurysms (19%, n=12) and abdominal aortic aneurysms (17%, n=10). The bleeding process was more relevant in dissecant abdominal aortic aneurysms (23%, n=14), thoracic aortic aneurysms (23%, n=13) and atherosclerosis cases (20%, n=12). The evaluation of elastic

and collagen fibers, showed important degradation of these proteins in the abdominal aneurysms aorta cases when compared to thoracic aneurysms and atherosclerotic aortas. Based on the results could be concluded that there are important structural and epidemiologic differences between the different types of aortic lesions, which should encourage the development of further studies considering these lesions as well as separate entities but occur on the same vessel.

Keywords: Aortic, Aneurysm, Aneurysm Abdominal, Histopathological.

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)

Lista de Abreviações

AAA – Aneurisma de aorta abdominal

ADAA – Aneurisma dissecante da aorta abdominal

AAT – Aneurisma de aorta torácica

ADAT – Aneurisma dissecante da aorta torácica

AATA – Aneurisma de aorta torácica e abdominal

HDA – Hematoma dissecante da aorta

MMP – Metaloproteinase de matriz

TIMPs – Inibidor tecidual de metaloproteinases de matriz

CML – Células musculares lisas

SVO-SES: Serviço de Verificação de Óbitos da Secretaria Estadual de Saúde

UFPE – Universidade Federal de Pernambuco

Listas de Figuras e Gráficos

Figura 01. Divisão anatômica da artéria aorta humana. Do arco aórtico até a bifurcação da aorta abdominal. (FONTE: AMB, 2010)..... 03

Imagem 02. Corte transversal mostrando os aspectos histológicos da artéria Aorta humana, coloração por hematoxilina e Eosina (HE) aumento de 100x (Fonte: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo FOU SP, 2008).....04

Imagem 03: ilustração com nítida a diferença da primeira porção arterial da aorta ascendente com diâmetro normal e em seguida porção descendente a dilatação causada pelo espaçamento em suas paredes e aumento do diâmetro da aorta causada pelo aneurisma fusiforme de aorta torácico. (Fonte: Marcos Duque, 2012).....08

Imagem 04: Aneurisma de Aorta Abdominal entre as artérias renais e próximo a bifurcação da aorta de um cadáver necropsiado no SVO/SES-UFPE (Fonte: Marcos Duque, 2012).....09

Imagem 05: Aneurisma de aorta descendente abdominal (entre as artérias renais e a bifurcação da aorta abdominal). Seta amarela mostrando área de dissecção aórtica, rompendo as camadas endoteliais da parede do vaso e seta em azul indicando que houve lesão de delaminação entre a camada média e a intima com formação de hematoma dissecante (Fonte: Marcos Duque, 2012).....11

Imagem 06: Aneurisma Dissecante de Aorta Abdominal de paciente do sexo feminino com história clínica de diabetes, hipertensão, tabagismo que teve como causa mortis direta um hemoperitônio seguido de choque hipovolêmico. Observa-se que a parte enegrecida pelo acúmulo de coleção hemática indica a formação de um falso lúmen (Fonte: Marcos Duque, 2012).....12

Imagem 07: Imagem de uma delaminação entre a camada média e a íntima, onde o sangue percorre um falso trajeto, dando origem a dissecação aneurismática (Fonte: GOOGLE IMAGENS).....14

Imagem 08: Ilustração do desenvolvimento da placa de ateroma, comprometendo a luz do vaso (Fonte: <http://www.patologiahumana.com>).....16

Imagem 09: Imagem de um lúmen comprometido pela formação de uma placa de aterosclerose e um trombo sólido (fonte: <http://www.patologiahumana>).....17

Imagem 10: Aorta de um cadáver apresentando quadro de ADAA, com história clínica antecedente de hipertensão, cardiopatia, tabagismo e aterosclerose maciça. Seta azul indicando área onde houve dissecação aórtica (Fonte: Marcos Duque, 2012).....18

Gráfico 01: resultado de análise de casos de lesão aórtica em 67 cadáveres com comprometimentos de aneurismas dissecantes da aorta torácica (29%), aneurismas de aorta torácica (01%), aneurisma dissecante de aorta abdominal (16%), aneurismas de aorta abdominal (01%), aneurisma de arco aórtico (01%), hematoma dissecante (32%) e aterosclerose (20%).....28

Gráfico 02: Análise das principais co-morbidades diagnosticadas nas Declarações de Óbitos (DO) dos cadáveres necropsiados pelo SVO/SES-UFPE com quadros de aneurismas de aorta.....29

Gráfico 03: Análise das principais co-morbidades diagnosticadas nas Declarações de Óbitos (DO) dos cadáveres necropsiados pelo SVO/SES-UFPE com quadros de Aterosclerose aórtica.....30

Gráfico 04: Ilustração quantitativa da faixa etária por idade de comprometimento dos casos de Aneurismas de Aorta Abdominal (AAA), havendo prevalência no grupo de 71 a 80 anos de idade com 9 casos de um total de 16.....30

Gráfico 05: Ilustração quantitativa da faixa etária por idade de comprometimento dos casos de Aneurismas de Aorta Torácica (AAT), havendo prevalência no grupo de 61 a

70 anos de idade com 9 casos de um total de 31 casos distribuídos em nove grupos de idade.....31

Gráfico 06: Ilustração quantitativa da faixa etária por idade de comprometimento dos casos de Aorta ateroscleróticas, havendo prevalência no grupo de 81 a 90 anos de idade com 9 casos de um total de 20 casos distribuídos em nove grupos de idade.....32

Gráfico 07. Principais causas de mortis direta de morte de acordo com os laudos de necropsias do SVO-SES/UFPE.....33.

Gráfico 08: Relação de comprometimento entre os sexos masculinos e femininos de aortas ateroscleróticas graves nos cadáveres necropsiados no SVO/SES-UFPE.....33.

Tabela 01: perfil histopatológico de aneurisma dissecante aórtico torácico e abdominal complicação aterosclerótica em cadáveres do SVO/SES-UFPE.....43

Tabela 02: Padrão de fibras da matriz elásticas e colágenas no aneurisma dissecante aórtico torácico e abdominal com ou sem complicação aterosclerótica em cadáveres do SVO/SES-UFPE.....44

Figura 01: Aspectos histopatológicos do aneurisma dissecante aórtico em humano. A) Área de dissecção aneurismática formando um falso lúmen. HE; 100x. Em B observa-se extensa área contendo hematoma (*) e placa aterosclerótica (seta). HE; 40x. C) Intensa hiperemia (congestão) na vaso vasorum. TM; 400x. Em D observa-se extensa placa ateromatosa com centro necrótico.....45

Figura 02. Análise comparativa do padrão de arranjo das fibras elásticas e colágenas associadas ao aneurisma dissecante aórtico (ADA) em humanos. A) Distorção e fragmentação das fibras elásticas no ADA. Fucsina; 100x. Em B observa-se disposição paralela em feixe das fibras elásticas em aorta normal. Fucsina 100x. C) Desorganização, ruptura e hemorragia entre fibras colágenas no ADA. TM; 100x. Em D observa-se Padrão normal de fibras colágenas em aorta. TM; 100x.....46

SUMÁRIO

Pág

1.	Introdução	01
2.	Revisão de literatura	03
2.1.	Aorta Humana	03
2.2.	Doenças da aorta	07
	Aneurismas e Dissecções	07
	Aterosclerose	15
3.	Justificativa e Relevância	18
4.	Referências da revisão bibliográfica	19
5.	Objetivos	23
6.	Resultados	24
6.1.	Artigo I: Fatores Epidemiológicos e Co-morbidades	24
	Associadas a Aneurismas e Ateroscleroses	
	Abstract	24
	Introduction	25
	Methods	26
	Results	27
	Conclusion	34
	References	34
6.2.	Artigo II: Avaliação histopatológica e ultraestrutural de	37
	aneurismas de aorta humanas e casos de aterosclerose	
	Abstract	37
	Introduction	38
	Materials and methods	39
	Results and Discussion	41
	Referências	45
7.	Conclusões	48
8.	Perspectivas	49
9.	Anexos	50

1. Introdução

Um aneurisma é uma dilatação anormal localizada no vaso sanguíneo, sendo mais comumente aplicados para as dilatações arteriais, embora possa ocorrer em qualquer porção do sistema cardiovascular (Dourado *et al*, 2006. Robbins & Contrans, 2010). Os aneurismas aórticos são caracterizados por progressiva dilatação da parede do vaso, envolvendo as três túnicas, podendo evoluir para ruptura. Quanto à forma os aneurismas podem ser saculares (com boca estreita) ou fusiforme (dilatação de toda a circunferência de um segmento) (Virmaki & Burke, 2001).

Os aneurismas de aorta abdominal (AAA) é uma das principais causas de mortes na população idosa devido a um aumento no risco de ruptura (Yao Yuyu *et al*. 2012). A aterosclerose é um fator comum nos Aneurismas de Aorta Abdominal (AAA), é considerada importante fator no papel do desenvolvimento desta doença (Carrel *et al*, 2001; Schomeker *et al*, 2007). As metaloproteínases de matriz (MMPs) são um grupo de enzimas zinco dependente, produzidas por uma grande variedade de tipos celulares incluindo fibroblastos, células musculares lisas, células inflamatórias encontradas na parede dos aneurismas (Carrell *et al*, 2001; Paraskevas & Liapis, 2003; Silva *et al*, 2009).

A fragmentação da elastina também ocorre no aneurisma de aorta abdominal é considerado um fator chave na patogênese do aneurisma. Recentemente, tem-se concentrado muita atenção nas metaloproteinases de matriz como uma causa da degeneração tecidual levando a formação do aneurisma. As MMPs funcionam normalmente no volume extracelular da matriz pela degradação das proteínas, como colágeno, elastina e proteoglicanos (Boyum *et al*, 2003).

Poucos estudos tem avaliado as diferenças histopatológicas, histoquímicas dos aneurismas dissecantes e não dissecantes entre as lesões aneurismáticas da aorta torácica (AAT) e da aorta abdominal (AAA) com hematoma dissecante (HD) associado ou não. Assim como o comprometimento aterosclerótico da aorta humana sem a formação prévia de aneurisma de aorta, comparando os aspectos epidemiológicos e histopatológico das duas doenças.

Neste intuito abordaremos uma pesquisa que traga as diferenças histoquímicas entre estas duas doenças com alta incidência de co-morbidade e mortalidade e pouco relatadas comparativamente pela literatura atual.

2. Revisão de Literatura

2.1 Aorta

O sistema cardiovascular tem como função principal transportar, através da corrente sanguínea, 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 aorta é um vaso do sistema arterial com dois segmentos distintos torácico e abdominal, separados ao nível da décima vertebra torácica pelo hiato do musculo diafragma. A porção torácica é composto pela aorta ascendente, arco da aorta e aorta descendente. A porção abdominal é composta pela porção supra e infra-renal, que termina ao nível da quarta vertebra (Maffra, 2003). Nos adultos o seu diâmetro aproximado é de 3 centímetros na origem, 2,5 centímetros na porção descendente do tórax e de 1,8 a 2 centímetros no abdômen (Bezerra de Lima, 2006). (Imagem 01)

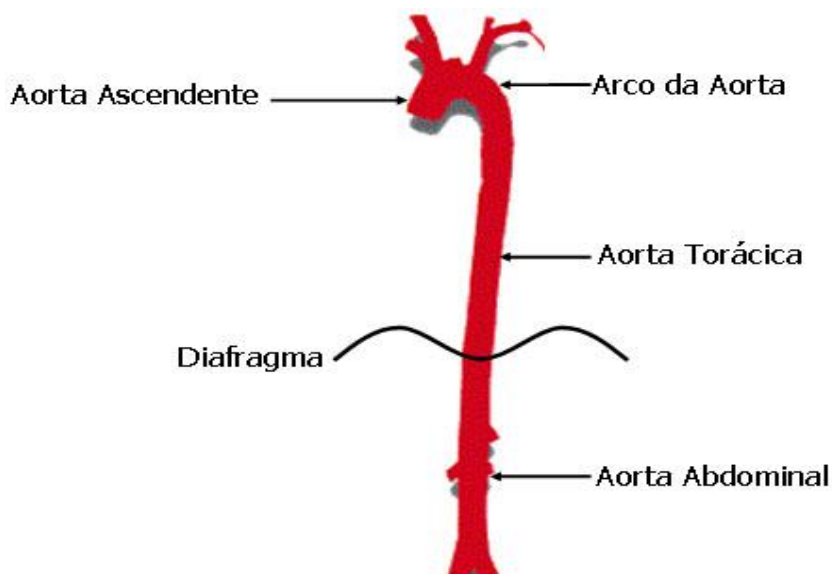


Imagem 01: Divisão Anatômica da Artéria Aorta Humana. Da arco aórtico até a bifurcação as artérias ilíacas. (FONTE: AMB, 2010).

As artérias entre as quais, a aorta, possuem propriedades morfológicas e mecânicas específicas que contribuem na fisiologia hemodinâmica do sistema arterial. Elas transportam sangue sob alta pressão para os tecidos e, por esta razão tem de ser ao mesmo tempo resistentes e flexíveis. Elasticidade é a

propriedade que apresentam certos corpos de retornar à sua forma primitiva ao cessar a ação que neles produzem uma deformação (Mariotti, 2009).

As artérias são uma série de vasos eferentes que se tornam menores à medida que se ramificam, e cuja função é levar o sangue, com nutrientes e oxigênio para os tecidos. Os vasos sanguíneos são naturalmente compostos das seguintes camadas ou túnicas: túnica íntima, túnica média e túnica adventícia. (Junqueira & Carneiro, 2008) (Imagem 02).

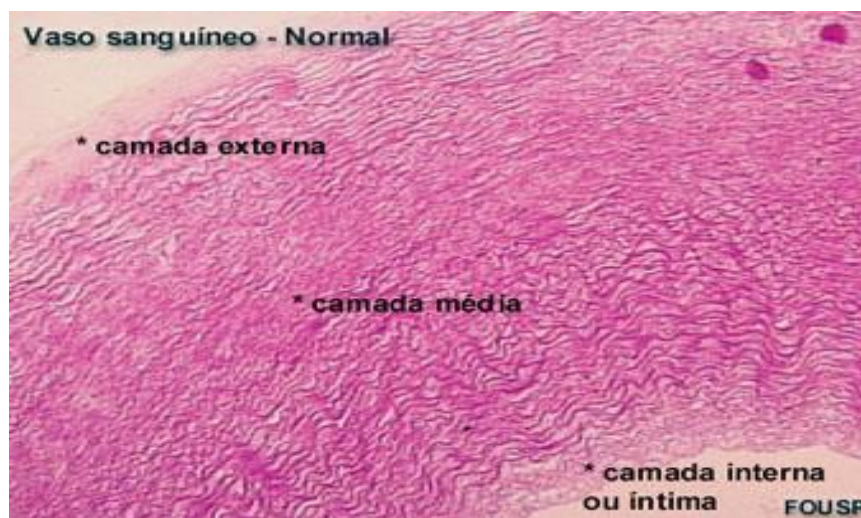


Imagem 2. Corte transversal mostrando aspectos histológicos da artéria aorta humana, corado em hematoxilina-eosina (HE) no aumento de 10x, mostrando (Fonte: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo FOUSP, 2008).

Matrix Extracelular da aorta

O sistema elástico da aorta é composto essencialmente por lamelas e fibra de diferentes espessuras. O principal componente desse sistema é a elastina, uma glicoproteína estrutural. Dentre os componentes da matriz extracelular, as fibras elásticas são essenciais a sua composição e apresenta função biomecânica única. Diferentes proporções de elastina e microfibrilas promovem características funcionais variáveis adaptáveis às necessidades locais dos tecidos (Kielty *et. al*, 2002).

As lamelas elásticas estão dispostas circunferencialmente para contrapor-se à tendência do vaso de distender-se em demasia durante a sístole (contração

ventrículo), contribuindo assim para tornar o fluxo de sangue mais uniforme e constante. Durante a sístole as lamelas elásticas das grandes artérias se distendem, o que reduz a variação da pressão arterial. Durante a diástole (relaxamento ventricular) a pressão no ventrículo cai para níveis muito baixos, mas o retorno do tecido elástico de seu estado distendido durante esta fase mantém a pressão diastólica no interior das grandes artérias elásticas, participando assim da manutenção da resistência periférica total. Como consequência, a pressão arterial e a velocidade do sangue diminuem e se tornam menos variáveis à medida que o sangue se distancia do coração. A aorta, além de se dilatar no sentido transversal para armazenar maior volume de sangue, pode distinguir-se no sentido longitudinal para atender as deslocamentos dos segmentos corpóreo (Mariotti, 2009).

A elastina é relativamente resistente à proteólise por apenas um número limitado de proteinases, tais como as metaloproteinases de matriz (MMP's). O resultado da ação de MMP's na elastina é a interrupção da integridade de fibras elásticas e subsequentemente perda mecânica de suas propriedades (Basalyga, *et. al.*, 2004). A fragmentação da elastina também ocorre em aneurismas de aorta abdominal e é considerada como fator chave na patogênese do aneurisma (Boyum, *et. al.*, 2004)

O colágeno, outro elemento da matriz extracelular dos vasos sanguíneos, é o principal tecido de sustentação da maioria dos órgãos. É dito frouxo quando as fibras colágenas são delgadas, desarranjadas e amplamente espaçadas; e denso quando as fibras colágenas estão compactadas e virtualmente confluentes. Corresponde a um grupo de proteínas constituídas por glicina, prolinas e hidroxiprolinas. Essas proteínas formam um agregado de suporte para macromoléculas. O colágeno atua como arcabouço estrutural com papel importante na resistência a distensões excessivas dos vasos, conferindo rigidez e, ao mesmo tempo limitando a estabilidade dos mesmos (Mariotti, 2009).

Existe ao menos 28 diferentes tipos de colágeno, com predominância dos tipos I e III. Diversas células são capazes de sintetizar o colágeno (osteoblastos, células endoteliais, e musculares lisas), mas a grande maioria deriva dos fibroblastos (Jensen, Host, 1997). Na parede da aorta os colágenos tipo I e III são os mais prevalentes, correspondendo a 90% do total do colágeno desse vaso (Kietty *et. al.*, 2002). Juntos os colágenos tipo I e III cumprem função

mecânica e conferem resistência a tensão. O tipo I confere a rigidez e o tipo III está particularmente associado a extensibilidade da parede do vaso (Barnes, 1999).

Histologia da Aorta

Histologicamente, os aneurismas apresentam perda da estrutura normal da parede vascular, acometendo as túnicas íntimas, média e adventícia, com fragmentação das lâminas elásticas da média, perda de células musculares lisas, em associação com a presença de lesões ateroscleróticas e remodelamento da matriz extracelular. Além disso é observado aumento do número de *vasos vasorum*, e inflamação crônica na camada adventícia, constituída principalmente por linfócitos (T e B), macrófagos e células dentríticas (Roggério, 2008).

A túnica íntima apresenta uma camada de células endoteliais apoiada em uma camada de tecido conjuntivo frouxo, camada subendotelial, a qual pode conter ocasionalmente células musculares lisas (CML). Em artérias, a túnica íntima está separada da média por uma lâmina elástica interna, a qual é o componente mais externo da íntima. Esta lâmina composta principalmente de elastina, possui aberturas (fenestras) que permitem a difusão de substâncias para nutrir células situadas, mas profundamente na parede do vaso. Como resultado da ausência de pressão sanguínea e da contração do vaso por ocasião da morte, a lâmina elástica interna das artérias geralmente apresenta um aspecto ondulado nos cortes histológicos (Junqueira & Carneiro, 2008).

A túnica média é constituída principalmente por camadas concêntricas de células musculares lisas organizadas helicoidalmente. Interpostas entre CML existem quantidades variáveis de matriz extracelular compostas por fibras e lamelas elásticas, fibras reticulares (colágeno tipo III), proteoglicanos e glicoproteínas. As CML são as responsáveis pela produção destas moléculas da matriz extracelular. Em artérias a túnica média possui uma lâmina elástica interna mais delgada que separa esta da túnica adventícia (Junqueira, & Carneiro, 2008).

A túnica adventícia consiste principalmente em colágeno do tipo I, fibroblastos e tecido adiposo, além de pequenos nervos nas artérias de grande

calibre. A camada adventícia torna-se gradualmente contínua com o tecido conjuntivo do órgão pelo qual o vaso sanguíneo está passando (Junqueira & Carneiro, 2008; Borges, 2006). No interior da adventícia há pequenos vasos sanguíneos os *vaso vasorum*, os quais enviam ramos penetrante para o interior da média para supri-las com sangue. A aorta também é suprida por nervos – os *nervi vasorum* – que podem suprir as três túnicas. Esses nervos recebem informações do sistema nervoso autônomo simpático para os vasos contrair-se, modulando o diâmetro do mesmo (Mariotti, 2009).

As grandes artérias elásticas contribuem para estabilizar o fluxo sanguíneo. As artérias elásticas incluem a aorta e seus grandes ramos. Estes vasos possuem uma cor amarelada decorrente do acúmulo de elastina na túnica média. A túnica íntima é rica em fibras elásticas sendo mais espessa que a túnica correspondente de uma artéria muscular. Uma lâmina elástica interna não pode ser distinguida, desde que é semelhante à lâmina elástica da próxima camada. A túnica média consiste em uma série de lâminas elásticas perfurada, concêntricamente organizadas, cujo número aumenta com a idade (há cerca de 40 lâminas no recém-nascido e cerca de 70 no adulto). Entre as lâminas elásticas situam-se células musculares lisas, fibras de colágeno, proteoglicanos e glicoproteínas. As várias lâminas elásticas contribuem para a importante função de tornar o fluxo de sangue mais uniforme. Nas grandes artérias a túnica adventícia é pouco desenvolvida em comparação a túnica elástica (Junqueira, & Carneiro, 2008).

2.2 Doenças da Aorta

Aneurismas e Dissecções

Um aneurisma é uma dilatação anormal no vaso sanguíneo, sendo mais comumente aplicado para dilatações arteriais, embora possa ocorrer em qualquer porção do sistema vascular (Dourado *et al*, 2006; Robbins & Contran, 2010). Define-se que o aneurisma é verdadeiro quando todas as três camadas da parede vascular estão acometidas. Dilatações vasculares por delaminação entre a camada média e a íntima por infiltração sanguínea não é um aneurisma verdadeiro, mas sim uma dissecção ou pseudo-aneurisma (Schoen, 2005).

A lesão aneurismática desenvolve-se lentamente com dilatação progressiva, aumentando seu volume, podendo causar rompimento da parede vascular e provocar intensa hemorragia. Além disso, pode comprimir, deslocar ou destruir células vizinhas (Filho, 2000). Quanto à localização anatômica, os aneurismas de aorta ascendente, arco e torácica descendente são denominados aneurismas de aorta torácica e os que acometem a porção da aorta logo abaixo do diafragma são denominados aneurismas de aorta abdominal (Guo, 2006).

O aneurisma de aorta torácica (AAT) está entre as 15 principais causas de morte nos Estados Unidos. Apenas 39% dos pacientes portadores de AAT não tratados sobrevivem em cinco anos. Os portadores de AAT com diâmetro maior que 8 cm possuem 80% de risco de ruptura e morte em um ano de acompanhamento. O diâmetro do aneurisma é o fator mais importante na determinação desse risco (Novero *et. al.*, 2012) [Imagem 03].



Imagem 03: ilustração com nítida a diferença da primeira porção arterial da aorta ascendente com diâmetro normal e em seguida porção descendente a dilatação causada pelo espaçamento em suas paredes e aumento do diâmetro da aorta causada pelo aneurisma fusiforme de aorta torácico (Fonte: Marcos Duque, 2012).

Quanto à forma os aneurismas podem ser saculares (com boca estreita) ou fusiformes (dilatação de toda a circunferência de um segmento – (Imagem 04). Todos são consequência de perda da resistência da parede (Hellenthal, et. al., 2009). O processo inicia-se por alterações estruturais da camada média que resultam em redução dramática da relação elastina/colágeno. As alterações são acompanhadas por infiltrado inflamatório e produção excessiva de proteases, diminuindo a resistência do vaso, provocando alongamento e tortuosidade da parede e dilatação da luz (Virmaki & Barke, 2001; Goodal, et. al., 2001). Pensa-se que as alterações inflamatórias e degenerativas da aorta pode levar a diminuição da resistência à tração, resultando em ruptura quando o agressão a parede ultrapassa a resistência de tração da parede da aorta (Hellenthal, et. al., 2009).



Imagem 04: Aneurisma de Aorta Abdominal fusiforme entre as artérias renais e próximo a bifurcação da aorta de um cadáver necropsiado no SVO/SES-UFPE (Fonte: Marcos Duque, 2012).

O exame histológico de biópsias de aneurismas mostra que há destruição da arquitetura normal laminar da aorta, em conjunto com a infiltração, incluindo linfócitos T e B, macrófagos, neutrófilos, mastócitos e células plasmáticas. Modelos animais sugerem que os Aneurismas de Aorta Abdominal (AAA) possuem um remodelamento dinâmico do processo, com neovascularização,

infiltrado celular inflamatório, disfunção endotelial, apoptose, depleção de células do músculo liso vascular (CMLV) e destruição da camada elástica (Krishna, *et al.*, 2010).

A etiologia dos aneurismas é de origem degenerativa em aproximadamente 80% dos pacientes. A segunda causa mais comum é a dissecação da aorta (Rojas *et al.*, 2005). Eles podem ser assintomáticos ou levarem condições severas, com dores abdominais e cólicas, icterícia e hemorragia digestiva alta secundária a hipertensão portal (Lorenzato *et al.*, 2009).

Aneurisma Aórtico Abdominal (AAA) é uma das principais causas de mortalidade na população idosa, devido o aumento do risco de ruptura. Predizer o risco de ruptura do AAA é clinicamente desafiador (Yao, Yuyu *et al.*, 2012). Portanto, é importante para o desenvolvimento de novos marcadores biológicos e técnicas não-invasivas para detectar o desenvolvimento precoce de AAA a um risco de ruptura. Nos homens com idade entre 65-80 anos, a prevalência de AAA é entre 4% e 8%, e cerca de seis vezes maior em homens do que mulheres (Yao, Yuyu *et al.*, 2012).

Os principais fatores de riscos para o aneurismas incluem história familiar, tabagismo, aumento da idade, sexo masculino, obesidade central, baixos níveis de colesterol HDL. A hipertensão (pressão arterial sistólica >160 mmHg, pressão diastólica >95 mmHg) está associada com o risco para AAA, mas apenas em mulheres (Zong-Zhuang & Qiu-Yan Dai, 2012; Hui-fang Zhou *et al.*, 2012).

A patogênese dos aneurismas é complexa, mas um contribuinte potencialmente significativo para a sua formação é orientada pela protease e sua contribuição na destruição de fibras de colágeno e elastina na camada média aórtica e adventícia, resultando em um enfraquecimento da parede do vaso e uma expansão progressiva do seu diâmetro. Este processo destrutivo é provavelmente devido, em parte, a uma perturbação do equilíbrio entre as enzimas proteolíticas e os seus inibidores, levando a degradação excessiva do tecido conjuntivo que mantém a integridade estrutural da parede da aorta (Rahul A Sheth, *et al.*, 2010) [Imagem 05].

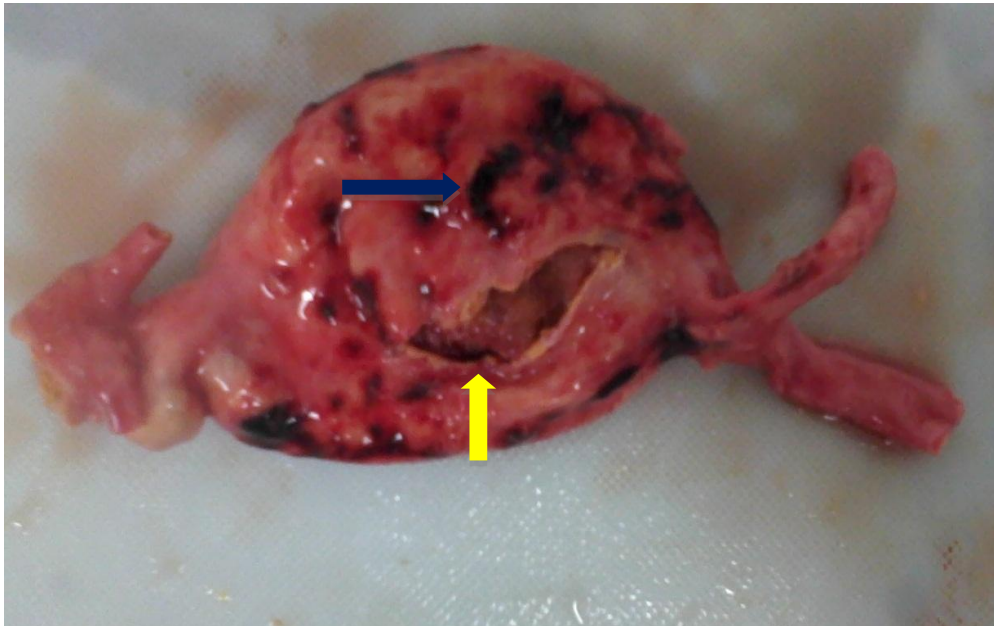


Imagem 05: Aneurisma de aorta descendente abdominal (entre as artérias renais e a bifurcação da aorta abdominal). Seta amarela mostrando área de dissecação aórtica, rompendo as camadas endoteliais da parede do vaso e seta em azul indicando que houve lesão de delaminação entre a camada média e a íntima com formação de hematoma dissecante (Fonte: Marcos Duque, 2012).

Nos seguimentos da aorta torácica e da aorta abdominal, a causa mais comum dos aneurismas é a inflamação. Assim, os casos de aterosclerose que evoluem com aneurisma, são aqueles com inflamação mais exuberante. Junto com a inflamação, em geral ocorre a destruição do tecido elástico e fibrose (deposição cicatricial de colágeno) (Guitierrez, 2011). Na aorta ascendente, a grande maioria dos doentes não tem inflamação, mas, a camada elástica também apresenta alterações. As características histopatológicas desses aneurismas são semelhantes as das dissecações e muitos aneurismas podem evoluir para dissecações. Por isso, muitos estudos analisam em conjunto essas duas doenças, às vezes, com nome “doenças dilatativas de aorta descendente”. Contudo, ainda que existam muitos fatores em comum, deve haver diferenças que justifiquem a manifestação de uma ou outra doença (Guitierrez, 2011).

Os aneurismas de aorta torácicas têm características histopatológicas que diferem dos aneurismas de aorta abdominal. Aneurismas de aorta abdominal são comumente causados por aterosclerose e contém infiltrado de células inflamatórias. Os aneurismas de aorta torácica não estão associados com aterosclerose, assim como não tem células inflamatórias associadas e são caracterizados por extensa área de necrose cística da túnica média, representada por ruptura da camada média elástica e de colágeno com perda local de células musculares lisas (Schmoker, *et. al.*, 2007).

A dissecação da aorta consiste na delaminação de sua parede no sentido longitudinal. Cria-se, portanto, uma falsa luz, paralela à verdadeira, com extensão variável. Pode tomar apenas alguns centímetros, ou prolongar-se por todo o vaso e mesmo por seus principais ramos (Figura 07). A falsa luz criada é delimitada por fora apenas pela adventícia e fina faixa da túnica média, e internamente pela íntima e grande parte da média. Assim, no seguimento lesado, a porção que separa a luz falsa da verdadeira costuma ser mais espessa que a que serve de parede externa (Issa, 2012; Borges, 2006) [Imagem 06].



Imagem 06: Aneurisma Dissecante de Aorta Abdominal de paciente do sexo feminino com história clínica de diabetes, hipertensão, tabagismo que teve como causa mortis direta um hemoperitônio seguido de choque hipovolêmico. Observa-se que a parte enegrecida pelo acúmulo de coleção hemática indica a formação de um falso lúmen (Fonte: Marcos Duque, 2012).

A dissecção aórtica é a afecção grave da aorta, sendo duas vezes mais frequente que a ruptura da aorta. A mortalidade associada à dissecção varia de 1% a 2%, por hora, nas primeiras 48 horas. Os fatores de risco frequentemente associados a ela são: hipertensão, doença cardiovascular e respiratória. A dissecção é três vezes mais frequente no sexo masculino. Os sítios mais comuns de lesão de entrada são: na aorta ascendente, alguns centímetros distais à valva aórtica, e na aorta descendente, abaixo da origem da artéria subclávia esquerda. A dissecção aguda é diferenciada da crônica quando o diagnóstico é feito dentro dos 14 dias do início dos sintomas. Quando uma dissecção tipo B (Crônica) desenvolve complicações isquêmicas, a intervenção cirúrgica ou endovascular se faz mandatória. Cerca de 30% dos pacientes com dissecção tipo B desenvolvem complicações. A mortalidade associada à correção cirúrgica na dissecção aguda varia de 30% a 80%, quando há isquemia renal ou mesentérica. A terapia endovascular pode oferecer técnicas de reperfusão de leitos vasculares isquêmicos em dissecções complicadas, com riscos inferiores à cirurgia aberta (Novero, et. al., 2012)

Fatores etiológicos predisponentes para dissecção são: aterosclerose, hipertensão, doenças hereditárias, doenças endócrinas e rupturas traumáticas. Aneurismas de aorta e dissecções são resultados principalmente de alterações degenerativas na parede da aorta. Várias características histopatológicas, tais como necrose cística da média, fragmentação da elastina e necrose com perda local de núcleos têm sido considerados relevantes para aneurismas e dissecções. A necrose cística da camada média é caracterizada pela degeneração das fibras elásticas, perdas de células do músculo liso e depósitos mucóides intersticiais. Ela pode ocorrer normalmente com o envelhecimento da aorta, mas pode ser acelerada pela hipertensão. A necrose cística da camada média da aorta também está associada a fatores genéticos (Bode-Janisch, et. al., 2012).

As dissecções (Imagem 07) estão associadas muitas vezes com hipertensão arterial sistêmica, presentes em 80% dos casos, em várias series. A hipertensão arterial crônica afeta a composição da parede arterial, causando espessamento da íntima, fibrose, calcificações e deposição extracelular de ácidos graxos. Em paralelo, a matriz extracelular sofre degradação acelerada, apoptose e elastólise com hialinização do colágeno. Ambos os mecanismos

podem, eventualmente levar ao rompimento da íntima, na maioria das vezes, nas bordas das placas, como visto na placa coronária. O espessamento da túnica íntima aumentada, compromete ainda mais o fornecimento de nutrientes e oxigênio para a parede arterial bem como pequenas *vasa vasorum* intramural. Ambos resultam em necrose das células musculares lisas e fibrose das estruturas elásticas da parede do vaso, o que leva a rigidez e vulnerabilidade às forças pulsáteis criando um substrato para aneurismas e dissecções (Issa, 2012).

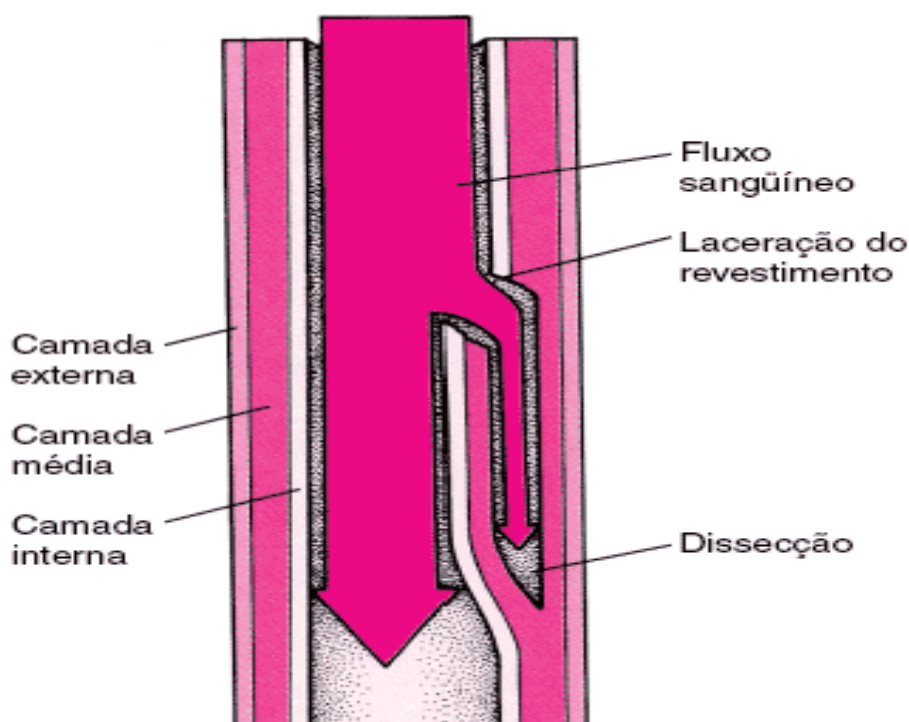


Imagem 07: Imagem de uma delaminação entre a camada média e a íntima, onde o sangue percorre um falso trajeto, dando origem a dissecção aneurismática (Fonte: GOOGLE IMAGES)

Ao exame externo, a dissecção determina um aumento da circunferência vascular, causado pela expansão de uma parte da parede, não do todo. Assim, difere dos aneurismas verdadeiros, em que a artéria se dilata por inteiro, ou seja, são comprometidas as túnicas íntima, média e adventícia. Considerando tais características, próprias da dissecção, tem sido pouco usada a denominação, ainda indexada e presente na Classificação Internacional de Doenças, de aneurismas dissecantes anteriormente aplicados a elas (Borges, 2006).

A classificação feita por DEBAKEY e colaboradores (1965) para as dissecções aórticas é de utilização quase universal e baseia-se no local de origem e na extensão da delaminação. O tipo I é o que tem início na aorta ascendente e continua até a descendente; o tipo II restringe-se à porção ascendente da artéria; e o tipo III começa na aorta torácica descendente ou na abdominal, às quais toma total ou parcialmente, mas pode também retrogradamente a porção ascendente.

Quando ocorre 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 (Figura 08) neste caso, em geral há coagulação e forma-se um hematoma na camada média. Sendo a camada externa na dissecção mais fina que na interna, a ruptura da aorta é bastante comum na evolução natural da doença. Faz-se através do orifício de ruptura ou de saída. Muitas vezes não é identificado, perdendo-se em meio ao hematoma formado com o extravasamento. Quando por outro lado, não ocorre ruptura e a delaminação termina, o orifício pelo qual o sangue vai da falsa à verdadeira luz da aorta, finalizando a dissecção, é chamado de orifício de reentrada. Esse orifício é em geral único e pequeno, e é precedido por um pregueamento da lâmina superficial da parede arterial (Borges, 2006).

Após a ruptura de um aneurisma, cerca de 50% dos pacientes morrem antes de poderem receber qualquer tipo de atendimento. Dos remanescentes, 24% morrem antes da cirurgia ser realizada (Bezerra de Lima, 2006). As dissecções constituem enfermidades de consequências às vezes catastróficas. Apesar dos avanços obtidos nos métodos diagnósticos, técnicas operatórias e controles intra e pós-operatórios, estas afecções ainda são importantes desafios para os cirurgiões endovasculares (Novero, et. al. 2012).

Aterosclerose

A aterosclerose é derivada principalmente da acumulação de lipídeos, carboidratos, proteínas e proliferação excessiva de células. Esta condição progressiva resultou no recrutamento de monócitos e espessamento da camada íntima da artéria. Existem três tipos de lesão que caracterizam a fisiopatologia da aterosclerose: a Lesão tipo I pode ocorrer simplesmente por turbulência do

sangue, bem como uma variedade de fatores potenciais como exposição a nicotina, envelhecimento, diabetes, hipertensão, que podem causar disfunção endotelial. O tipo II está associado ao tipo I e os macrófagos se juntam a circulação geral e migram através do endotélio para a camada íntima, fagocitando o colesterol acumulado, transformando-se em células espumosas. Inúmeros fatores podem surgir a partir de macrófagos, juntam-se com plaquetas, causando a transição da placa para formação de trombos, os quais contribuem para a progressão da doença (Figura 12). O tipo III é a consequência da inflamação vascular prolongada que causa danos substanciais a íntima e a média, que frequentemente são visto sob a condição da ruptura da placa. A gravidade de múltiplos fatores de risco contribuem para os danos crônicos durante a formação da placa aterosclerótica. Embora a aterosclerose seja uma doença associada a problemas cardíacos, ela pode afetar todas as artérias do nosso corpo (Wang, et. al., 2012) [Imagem 08]

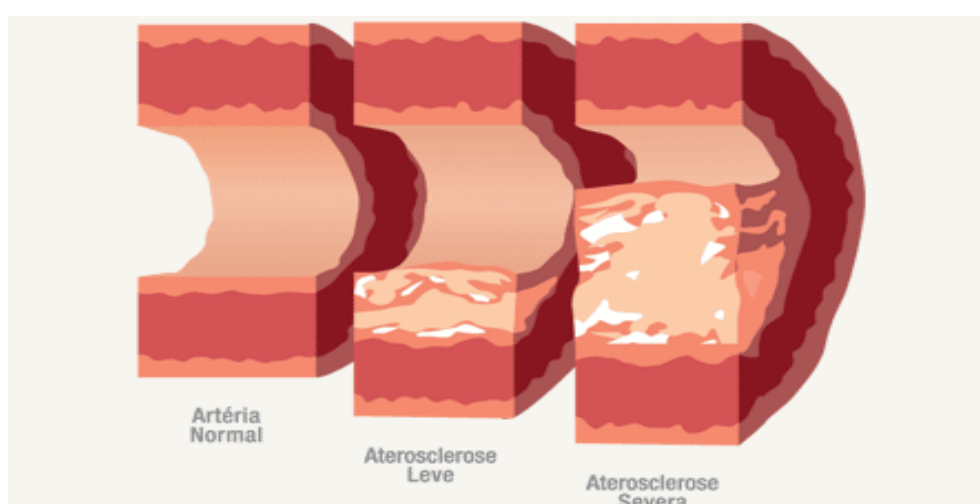


Imagem 08: Ilustração do desenvolvimento da placa de ateroma, comprometendo a luz do vaso (Fonte: <http://www.patologiahumana.com>)

A aterosclerose é um componente ativo no processo de dilatação da aorta e tanto o seu desenvolvimento quanto nos aneurismas, parece ser promovido pelos mesmos fatores de risco, como tabagismo, hipercolesterolemia e elevação de pressão arterial. Entretanto, os estudos procuram participação ativa na

formação e progressão dos aneurismas ou se é uma consequência desta doença (Mata, 2008; Trollope & Golledge., 2011)

A formação da placa ocorre como resultado de migração e proliferação celular, acompanhada por acumulação de colesterol na Matriz Extracelular (MEC). A degradação da MEC pela ação das MMPs promove migração e desenvolvimento da placa aterosclerótica. Durante as fases iniciais, o remodelamento da MEC representa um mecanismo compensatório que previne a estenose arterial, além disso, o processo de aterosclerose, a degradação da camada fibrosa mediada pela MMP ocasionando a erosão do endotélio vascular e a desestabilização e ruptura da placa promovendo uma trombose (Imagem 09). O envolvimento da MMP é considerado, portanto, essencial nestes processos. Finalmente, a formação de aneurismas representa uma fase tardia no processo de remodelamento arterial, quanto a degradação da MEC mediada principalmente por MMP-2 e -9 (Páramo, *et.al.*, 2005).

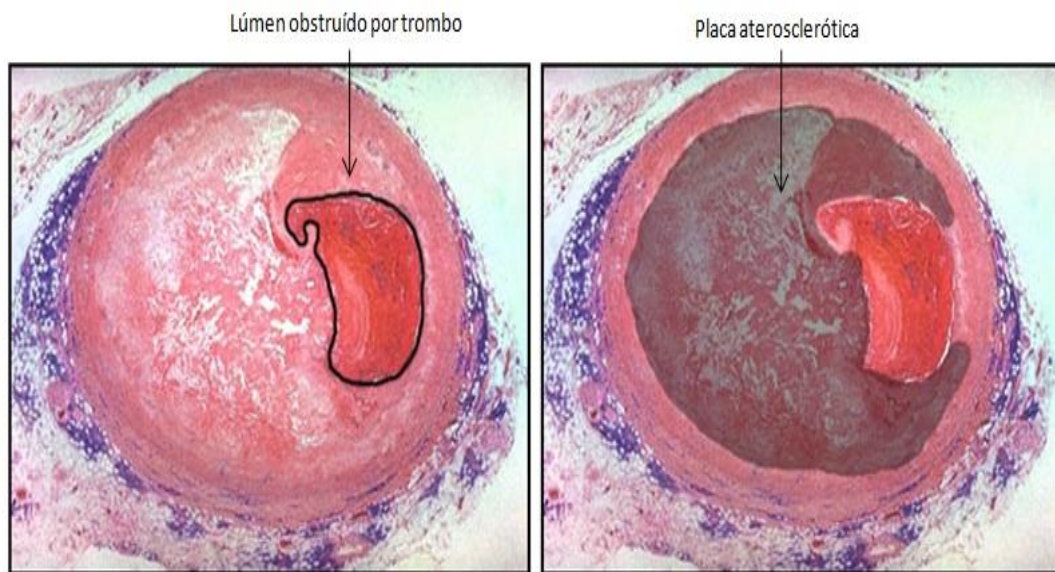


Imagem 09: Ilustração de um lúmen comprometido pela formação de uma placa de aterosclerose e um trombo sólido. (Fonte: <http://www.patologiahumana>).

Embora as pesquisas tenham conduzido uma melhor compreensão da fisiopatologia dos aneurismas ao longo das décadas o conhecimento sobre seu progresso de degeneração ainda é bastante limitado. Além disto, não há eficácia comprovada de intervenção farmacológica para aneurisma e a reparação

cirúrgica é o método predominante para tratamento de aneurismas de aorta abdominal (Wassef, 2006).[Imagem 10].



Imagem 10: Aorta de um cadáver apresentando quadro de ADAA, com história clínica antecedente de hipertensão, cardiopatia, tabagismo e aterosclerose maciça. Seta azul indicando área onde houve dissecação aórtica (Fonte: Marcos Duque, 2012)

3. Justificativa e Relevância

Nos últimos anos tem aumentado os estudos dos aneurismas dissecantes da aorta a importância do seu diagnóstico correto, diminui seus efeitos traumáticos e por vezes deletérios. Existem poucos dados na literatura que avaliem a incidência dos casos de aneurismas, seus aspectos histoquímicos quanto aos aneurismas dissecantes e não dissecantes da aorta humana em pacientes no Brasil.

Pacientes idosos possuem uma frequência maior em desenvolver quadros ateroscleróticos, fator este, contributivo para formação dos aneurismas de aorta. O processo inflamatório causado pela aterosclerose contribui ainda mais com a lesão da parede da aorta e predispõe a formação da dilatação aneurismática. Fazendo-se necessário estudar a relação histopatológica entre estas duas doenças de alta morbidade e mortalidade atualmente.

São cada vez mais frequentes as necropsias de aneurismas dissecantes aórticos no Serviço de Verificação de Óbito (SVO) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Fato este que tem chamado 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 nos propusermos a realizar uma pesquisa em que abordamos os aspectos etiopatogênicos e histopatológicos dos casos de aneurismas dissecantes, não dissecantes de Aorta Abdominal (AAA), Aneurisma de Aorta Torácica (AAT) e de aortas ateroscleróticas.

4. REFERENCIAS (Revisão da literatura)

- Barnes, M. J.; farndale, R. N. Coll and Ather. *Exp Geront.* 1999, 34; (4). 513-525.
- Bezzerra de Lima, B. J. S., Anestesia for aneurysms of the infrarenal abdominal aortic experience with 104 consecutive cases at HCFMRP-USP. 2006. 77p. Dissertação Mestrado_Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto.
- Bode-Janisch, S. et. al. Aortic dissecting aneurysms histopathological findings. *For Scien Inter.* 2012, 214; 12-17.
- Borges, LF. Matriz Extracelular na aorta ascendente humana: quantificação morfométrica do colágeno em aortas normais e análise topográfica da matrilisina, estromelisina e plasmina em dissecções e aneurismas não inflamatórios. Tese de Doutorado. USP, 2006.
- Boyum, J.; Fellingner, KE.; Howard, AB. Matrix Metalloproteinase Activity in Thoracic Aortic aneurysms Associated with Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves. *J Thor Cardiovasc Surg* 2004; 127; 686-691.
- Carrell, TWC.; Burnand, KG.; Smith, A. Stomelysin-1 (Matrix metalloproteinase-3) and Tissue Inhibitor of metalloproteinase-3 Are Over expressed in The Wall of Abdominal Aortic Aneurysms; *J of The Amer Heart Assoc, Circul* 2002; 105; 77-482.
- Dourado, OC.; Miranda, AG.; Dourado, A. O. Aneurisma Venoso no Pé: Relato de Caso e Revisão de Literatura. *J Vasc Brasil* 2006. 5; 4; 313-

316.

- Ferras, MLF. Avaliação Morfológica de Aterosclerose em aortas de pacientes autopsiados. Tese (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2008.
- Filho, G. Mazzone, T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arter Throm Vasc Biol.* 2007. 27. 996-1003.
- Goodall, S.; Crowther, M.; Thompson, MM. Ubiquitous Elevation of Matrix Metalloproteinase-2 Expression in the Vasculature of Patients With Abdominal aneurysms. *J of The A Heart Assoc, Circul.* 2001; 104; 304-309.
- Guittierrez, Paulo Sampaio. Doenças da aorta torácica: Alterações Morfológicas e o papel das Metaloproteínases na Gênese dos Aneurismas e das Dissecções. Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo. 2011, 21 (1) 16-53.
- Guo, D.C; Papker, C.L. He R, Milewicz D.M., Pathogenesis of Toracic and Abdominal Aortic Aneurysms. *Ann N Y Acad. Sci.* 2006. 1085; 339-528.
- Hellenthal, et. al. Histological features of human abdominal aortic aneurysms are not related to clinical characteristics. *Cardiovasc Path.* 2009, 10. 286-293.
- Issa, M. Variáveis prognósticas de evolução e no longo prazo de pacientes portadores de dissecção crônica de aorta tipo A de Stanford e Aneurisma de aorta ascendente, submetidos a procedimentos cirúrgicos. São Paulo, 2012. 104p. Tese (Doutorado). Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Universidade de São Paulo.
- Janisch-Bode et. al. Aortic dissecting aneurysms-Histopathological findings. *Forensic Scien Inter.* 2012, 214; 13-13.
- Jensen, L. T.; Host, N. B. Collagen: scaffold for repair or execution. *Cardiovasc research.* 1997, 33; (3); 535-539, 1997.
- Junqueira, L. C & Carneiro, J. Histologia Básica. 10.ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2004.
- Kielty, C. M.; Sherratt, M. J. Shuttleworth, C. A. Elastic Fibres. *J of Cell Sciense.* 2002, 115; 2817-2828.
- KUMAR, Vinay; PERKINS, James A. Robbins e Cotran patologia: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

- Liapis, CD and Paraskevas, KI. The Pivotal Role of Matrix Metalloproteinases in the Development of Human Abdominal Aortic Aneurysms. *Vasc Med.* 2003; 8: 267.
- Lorenzato, MM.; Granzotto, E.; Souza, PHR. Aneurisma venoso na junção esplênomesentérica e emergência da veia porta: relato de caso. *C Brasil de Radio e Diag por Imag.* 2009, 42; (3); 199-201.
- Maffra JR., Romualdo. O uso de agente embolisantes Onyx na oclusão de vazamento pós-tratamento endovascular de aneurismas da aorta abdominal. São Paulo, 2003. 125p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Mariotti, V. B. Análise morfoquantitativa da matrix extra-celular da túnica média das aortas de ratas ovariectomizadas submetidas a exercício físico aeróbio. 2009. 109f. dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Universidade de São Paulo, 2009.
- Mata, K. M. participação das Metaloproteínas 2 e 9 no desenvolvimento de aneurismas de aorta abdominal em ratos Wistar. 2008. 26f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 2008.
- Novero, et. al. Tratamento endovascular das doenças da aorta torácica: análise dos resultados de um centro. *Radiol Brasil.* 2012, 45. (5).
- Páramo, et. al. Metaloproteasas en atherosclerosis: implicaciones fisiopatológicas y terapêuticas. *Clin. Invest. Atherosclerosis* 2005; 17 (3): 133-141.
- Rahul A Sheth, Marco Maricevich, and Umar Mahmood. In Vivo Optical Molecular Imaging of Matrix Metalloproteinase Activity in Abdominal Aortic Aneurysms Correlates with Treatment Effects on Growth Rate. *Atheros.* 2010, 212, (1): 181–187.
- Roggerio, A. Expressão aumentada de antígenos de MMP-9 , PPAX e *Chlamydophila pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* em fragmentos ateroscleróticos de aorta com aneurisma [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo; 2008, 107p.
- Rojas, AAO.; Veiga, VC.; OLIVEIRA, AA. Correção dos Aneurismas da Aorta torácica e Torocoabdominal. Técnica de Canulação Central. *Arq Brasileiros de cardiol*, 2005, 84; (4); 297-303.

- Schoen, F. J. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease. In Kumar, V; abbas, a. K; Fausto, N. ed. Elsevier Saunders. 2005, 511-535.
- Schomaker, JD.; Mcpartland, KJ.; Howard, A. Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Expression in Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Thoracic Aortic Aneurysms. *J Thorac Card Surg*, 2007, 133; 155-161.
- Silva, FO.; Araújo, RVS.; Porto, ALF. Atividade Colagenolítica (MMP-2 e MMP-9) e avaliação histopatológica de lesões cutâneas experimentais em camundongos tratados com a lectina isolada de sementes de *Canavalia brasiliensis*. *Cien Rural*, Santa Maria, 2009, 39, (6), 1808-1814.
- Trollope, F. A. & Golledge, J. Angiopocetins abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis. *Atheroscl*. 2011, 214; 237-243.
- Veinot JP, Gladially FN, Walley VM. Light microscopy and ultrastructure of the blood vessels and heart. In: Silver MD, Gotlib AI, Schoen FJ (Ed). *Cardiovasc path*. 3ed. Churchill. Livingstone 2001.
- Virmani R, Burke, AP. Nonatherosclerotic disease of the aortic and miscellaneous disease of the main pulmonary arteries and large veins. In: SILVER MD, GOTLIB AI, SCHOEN FJ. (Ed). *Cardiovasc Pathol*, 3.ed. Churchill Livingstone, 2001, 107-137.
- Wang, et. al. Review: The physiological and computational approaches for atherosclerosis treatment. *Inter J of cardio*. 13. 2012.
- Wassef. M. Views in research on abdominal aortic aneurysms. *Ann N.Y. Acad. Sci*. 2006; 1085: XV-XVII. Doi 10. 1196/annals. 1383.020.
- Yao, Yuyu. et. al. In vivo imaging of macrophages during the early-stages of abdominal aortic aneurysms using high resolution MRI in ApoE^{-/-} Mice. *Plos ONE*. 7; 2012.
- Zhou, Hui-fang et al. Antibody directs properdin dependent activation of the complement alternative pathway in a mouse model of abdominal aortic aneurysms. *PNAS Immunol*. 2012, 109, (7), E415-E422.
- Zong-Zhuang and Qui-Yan Dai. Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms: Role of Nicotine and Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Med of Inflamm*. 8; 2012.

5. OBJETIVOS

5.1 Geral

Estabelecer uma análise comparativa dos principais aspectos epidemiológicos e histopatológicos de aneurismas e aterosclerose em aortas de humanos coletados no Serviço de Verificação de Óbitos da Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco localizado na Universidade Federal de Pernambuco (SVO/SES-UFPE).

5.2 Específicos

5.2.1 Traçar um perfil epidemiológico envolvendo as doenças associadas aos casos de aneurisma aórtico torácico e abdominal e doença aterosclerótica;

5.2.2 Descrever as principais alterações estruturais da aorta com aneurisma dissecante ou não-dissecante e aterosclerose;

5.2.3 Avaliar e comparar os aspectos histopatológicos, entre aneurisma dissecante, não-dissecante e aorta normal.

6. RESULTADOS

Article I.

EPIDEMIOLOGICAL FACTORS AND CO-MORBIDITIES ASSOCIATED WITH ANEURYSMS AND ATHEROSCLEROSIS.

Marcos André Araújo DUQUE¹, Pedro Pereira TENÓRIO¹, Joyce Anne Sousa GOUVEIA¹, Jobson Ferraz do NASCIMENTO¹, Mario Ribeiro MELO-JUNIOR^{1, 2}

1. Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA)

2. Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde - CCS, UFPE

Article to be submitted to the magazine: Brazilian Journal of pathology and laboratory medicine

(Qualis CAPES: Interdisciplinary Medicine II, Qualis B1)

ABSTRACT

An aneurysm is an abnormal dilatation in blood vessel, being more commonly applied to the swelling blood, although it can occur in any part of the cardiovascular system. In this work were made death claims analyses of corpses necropsied death Verification Service (SVO) at the Federal University of Pernambuco (UFPE) in the city of Recife-Brazil. Were selected from 47 cases of human aortic aneurysms and aortic atheroscleroses 20 serious cases getting the main epidemiological aspects. We observed a significant incidence in cases of Thoracic Aortic Aneurysms of Dissecantes (ADAT) with 37, followed by Abdominal Aortic Aneurysms Dissecantes (ADAA) with 21, associated with Dissecting Hematoma (HD) 40. There was a prevalence among males with Male 26 of 47 cases collected from cases of aortic aneurysms, differentiating itself from cases of atherosclerosis where the prevalence is greater in females with 55

(N11) of 20 cases collected. Between the co-morbidities associated with aneurysms and atherosclerosis are high blood pressure and smoking, with higher prevalence in the cases studied. We completion that it is necessary the epidemiological study of the cases of human aortic aneurysms in order to control this disease with a high mortality rate in the elderly population.

Key words: Aneurysms, dissections, atherosclerosis, epidemiology.

INTRODUCTION

The aortic aneurysm is one of the leading causes of mortality in the elderly population, because of the increased risk of rupture. Predicting the risk of aortic aneurysm rupture is clinically challenging. In men aged 65-80 years, the prevalence is between 4 and 8, and about six times higher in men than women (YAO, YUYU et. al., 2012). The main risk factors for aneurysms include family history, smoking, increasing age, male sex, central obesity and low levels of HDL cholesterol. Hypertension (systolic 160 mmHg, 95 mmHg diastolic pressure) is associated with the risk for aortic aneurysm, but only in women (ZONG QIU ZHUANG-YAN-DAI, 2012; HUI-FANG ZHOU et al, 2012).

Atherosclerosis is an active component in the process of dilation of the aorta and similar to aneurysms in his desennvolvimento, appears to be promoted by the same risk factors, like smoking, hypercholesterolemia, and elevation of blood pressure. However, the studies seek active participation in formation and progression of aneurysms or whether it is a consequence of this disease (rear, 2008; TROLLOPE GOLLEDGE., 2011). Atherosclerosis is a common factor in aortic aneurysm and is characterized as important representation in the role of the development of this disease. (CARRELL et al, 2001; SCHOMEKER et al, 2007). It is known that there are differences in the incidence of abdominal aortic aneurysms on the genre with a prevalence of four times higher in men than in women. The decreased risk of development of aortic aneurysm is lost in menopausal women, suggesting that reproductive events, including circulating estrogens, may play a protective role (AILAWADI, et al, 2004)

Aortic dissection is the most feared disease of the aorta, being twice as frequent rupture of the aorta. Dissection-related mortality ranges from 1 to 2, per hour, in the first 48 hours. The risk factors often associated with it are: hypertension, cardiovascular and respiratory disease. Dissection is three times more common in males. The most common sites of injury are: in the ascending aorta, a few inches to the distal aortic valve, and in descending aorta below the origin of the left subclavian artery. About 30 of the patients with dissection type chronic complications develop. Mortality associated with surgical correction in acute dissection varies from 30 to 80, when there is renal or mesenteric ischemia (NOVERO, et. al., 2012).

After the rupture of an aneurysm, about 50 of the patients die before they can receive any type of care. Of the remaining 24 die before the surgery be performed (BEZERRA DE LIMA, 2006).

The purpose of this article is to draw a comparative epidemiological profile of necropsied cases, verification service of deaths at the Federal University of Pernambuco, aortic aneurysms, and cases of severe atherosclerosis, in order to draw an updated profile of clinical conditions and co-morbidities associated with these diseases of the aorta.

METHODOLOGY

All 67 corpses used in the study that were necropsied on Verification Service of deaths (SVO) of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco-UFPE-Brazil Recife, during the period from 2010 to 2012.

The project was evaluated and approved by the Research Ethics Committee of the Center for Health Sciences University (Letter No. 1332010) and the declarations of death were collected through the prior authorization of the head of the service and under authorization of the family through informed consent (TFCC)

Epidemiological factors were analyzed the cases of aortic aneurysms and atheroscleroses severe, like gender, age, smoking, and an associated diseases will be obtained through the analysis of the clinical chip of the patients (declarations of Death-of).

RESULTS

According to the analyses carried out in the declarations of death (of the cases necropsied by death Verification Service, Federal University of Pernambuco in Recife-PernambucoBrasil, the prevalence between the sexes with aneurysms of the aorta was the men with 26 47 cadaveres necropsied cases. One of the

67 aortas collected assessed that the types of aneurysms more incidents were the thoracic Aorta (ADAT) with 29 (N29) of cases found in the period of December 2010 to December 2012, followed by Abdominal Aortic Dissecting Aneurysm (ADAA) with 16 (N15) of cases, and these cases are associated with aneurysms of the aortic Dissecting Hematoma formation (HDA) with 32 (N31). The cases of abdominal aortic dissecantes not aneurysms, aortic arch and thoracic totaled 3, and 20 cases of aortas with Atherosclerotic totaled 20 of 67 aortas collected as shown in the chart 01.

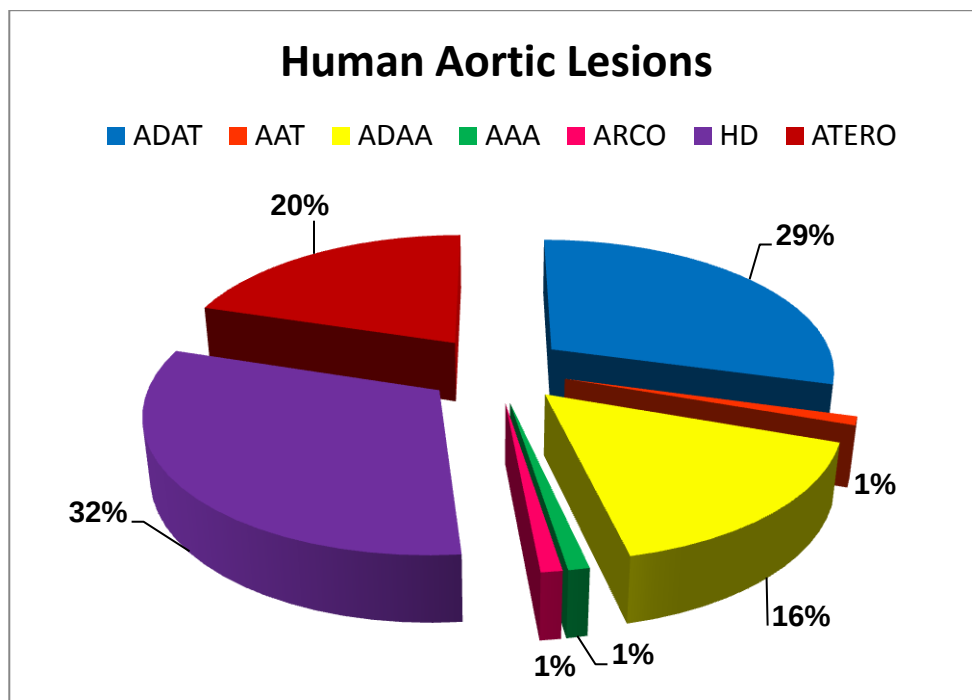
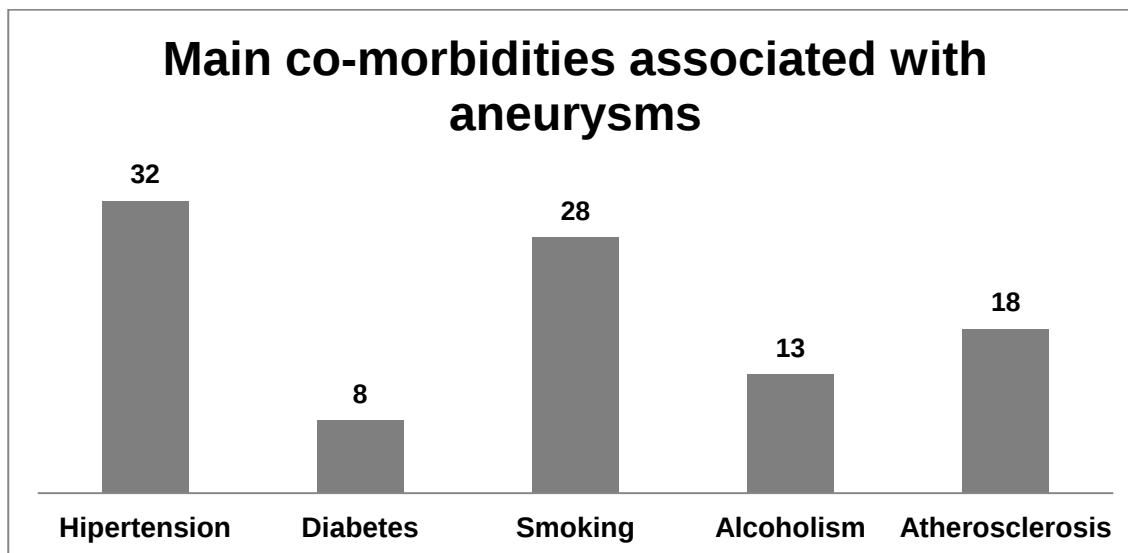


Chart 01: Result of analysis of cases of aortic injury in 67 corpses with compromises of dissecantes aneurysms of the thoracic aorta (29), thoracic aortic aneurysms (01), dissecting aneurysm of the abdominal aorta (16), abdominal aortic aneurysms (01), aortic arch aneurysm (01), dissecting hematoma (32) and atherosclerosis (20).

Conducting a joint analysis of the diseases that compromise the aorta and its clinical importance, in this study the epidemiological analysis of cases of atheroscleroses, since a percentage of necropsies of aneurysms have association with atherosclerosis as shown in Figure 02.

So, looking for a comparison, were also collected cases that presented only for fact-finding epidemiological aspects of atherosclerosis. With respect to the clinical profile, cases of atherosclerosis had a similarity to aortic aneurysms with higher prevalence of hypertension (n15) and cases of smoking (n14).

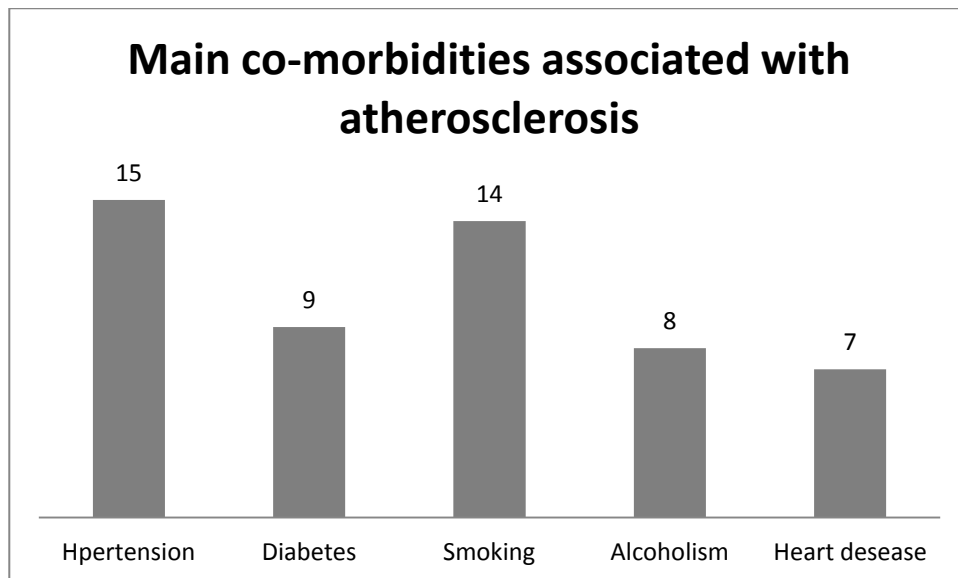
The main incident in the cases studied were Comorbidities hypertension and smoking with 32 and 28 cases respectively for cases of aortic aneurysms. Taking into consideration that these clinical evaluations may be simultaneously associated with each case. The third incident was the case more alcoholism with 18 cases, followed by atherosclerosis aortic aneurysms associated with 13 cases, and this clinical data match microscopic analysis of injury home if evidenced the presence of atheromatous plates and 8 cases of corpses that had diabetes in its early history (Figure 02).



Graph 02: Analysis of main co-morbidities diagnosed in Claims of deaths (of) of corpses necropsied by SVOSES-UFPE with aortic aneurysms frames.

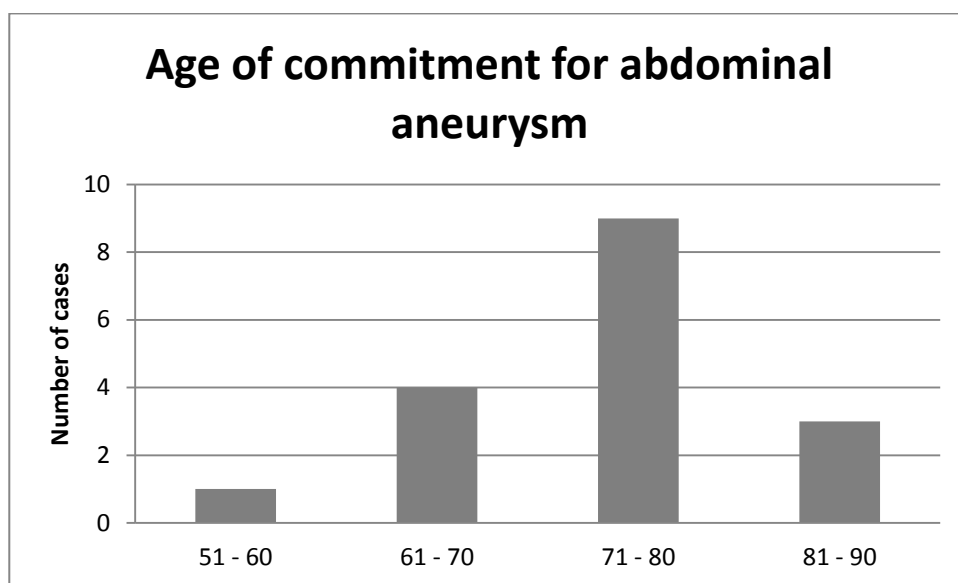
The main co-morbidities associated with cases of atherosclerosis is not diverged much from cases of aortic aneurysms, since the prevalence was between hypertension (n15) and smoking (n14)

However, the only heart disease factor was found in cases of atherosclerosis as shown in the graph 03.

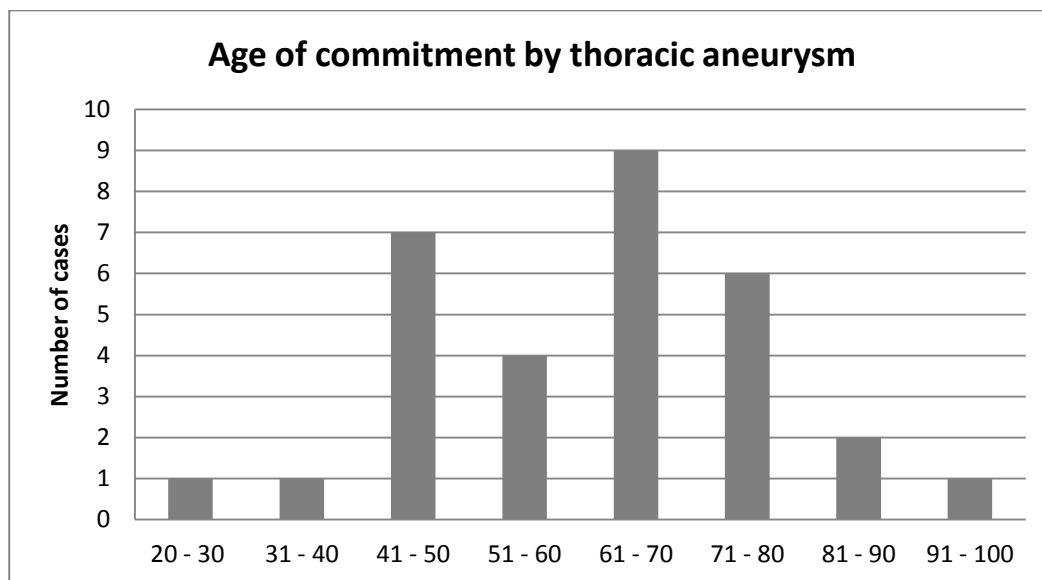


Graph 03: Analysis of main co-morbidities diagnosed in Claims of deaths (of) of corpses necropsied by SVOSES-UFPE with frames of aortic Atherosclerosis.

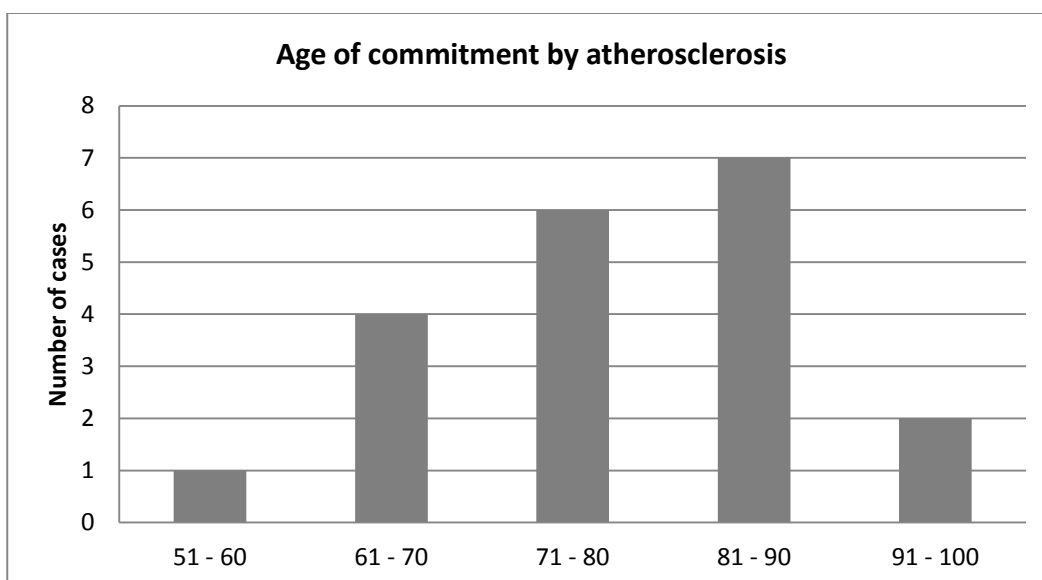
The assessment of the age of the cases was carried out at the following intervals: thoracic aortic aneurysm ranged from 28 to 100 years, abdominal aortic Aneurysms ranged from 51 to 90 years and those affected with atherosclerosis ranged from 51 years to 100 years of age. Frequency distribution of cases is described in 04, 05 and 06 Graphics.



Graph 04: Quantitative Illustration chart of age by age of impairment in cases of Abdominal Aortic Aneurysms (AAA), with prevalence in the Group of 71 to 80 years of age with 9 cases out of a total of 16.



Graf 05: Quantitative Illustration chart of age by age of impairment in cases of Thoracic Aortic Aneurysms (AAT), with prevalence in the 61 to 70 years of age with 9 cases out of a total of 31 cases spread across nine age groups.

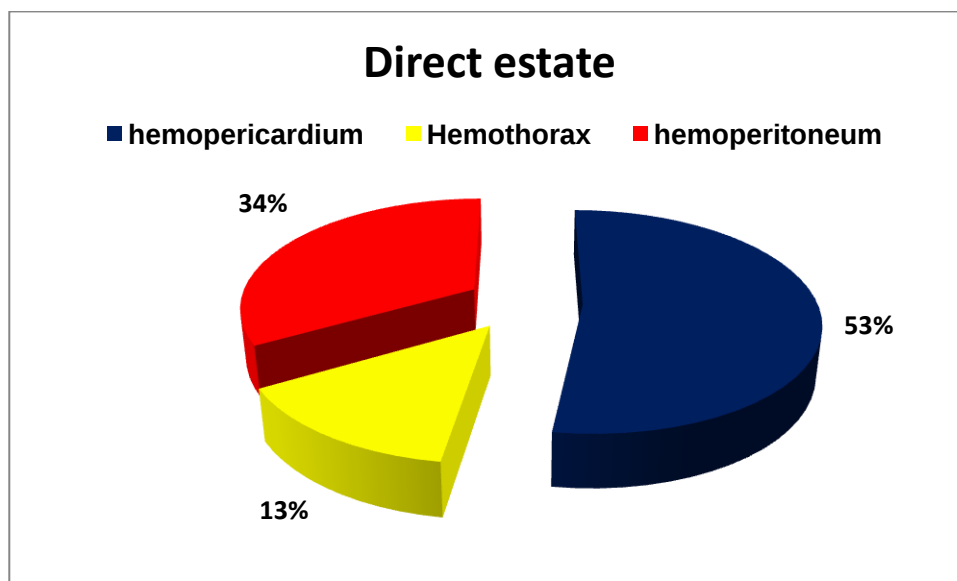


Graph 06: Quantitative Illustration chart of age by age of commitment of atherosclerotic aortic cases, with prevalence in the Group of 81 to 90 years of age with 9 cases out of a total of 20 cases spread across nine age groups.

Of the cases analysed with regard to the age group it was observed that 50 cases of patients who were the death and had severe atherosclerosis had between 81 and 90 years of age.

Second AILAWADI et al. (2004) the risk of development of AAA is reduced in women after menopause, suggesting that reproductive events, including circulating estrogens, may play a protective role. In this way the epidemiological survey was carried out by sex and age over 50 years of corpses necropsied with thoracic and abdominal aneurysms noting that after the age of 50 abdominal aortic aneurysms are more prevalent in males with 10 cases against female 07. As for the thoracic aorta aneurysms prevalence was 11 to 10 small male and female cases, respectively.

The more direct the estate incident was the hemopericardium with 53% (22/47) aortic aneurysm, followed by 34% (14/47) of hemoperitônio related to ADAA where all corpses with this direct estate presented hypovolaemic shock followed by cases of hemothorax (Graph 07).

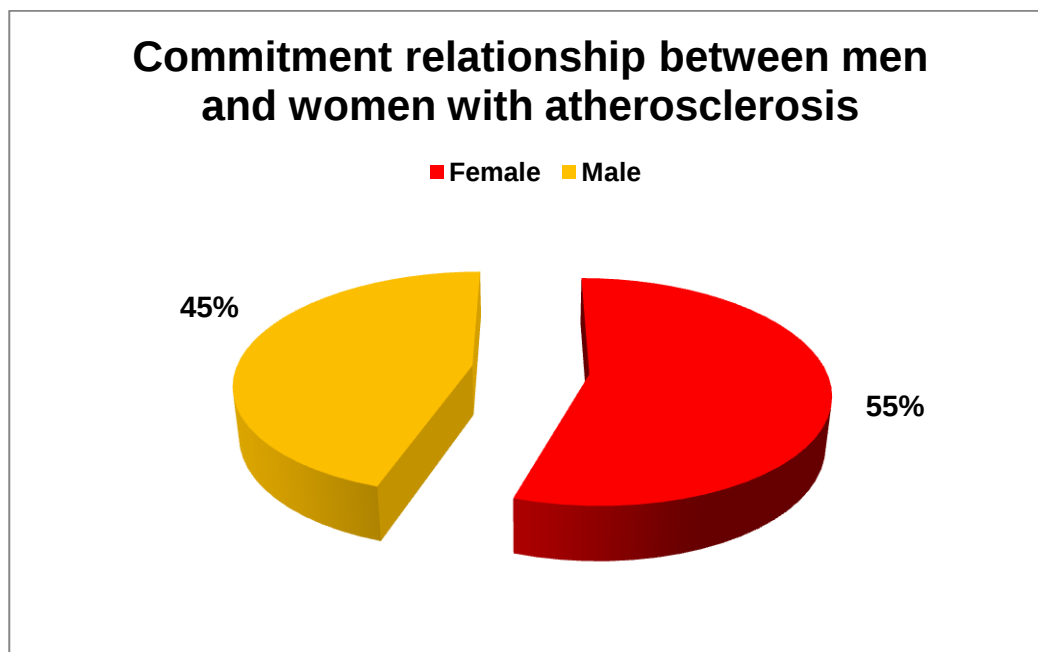


Graph 07: Leading causes of death of direct death according to the autopsy reports of death Verification Service-Federal University of Pernambuco in Recife-Brazil.

The cases of dissections have become increasingly frequent in the verification service of deaths from Recife-Brazil, showing a high prevalence of

dissecantes aneurysms (44/47) in relation to non-dissecantes aneurysms of the aorta.

With regard to the sex of the individual was found that man is the most prone to developing aneurysms of the aorta and vessels atherosclerosis in relation to women, because the process was observed in male corpses against 45 55 of feminine for both diseases (Graph 08).



Graph 08: commitment between the male and female sexes of severe atherosclerotic aortas necropsied cadavers in the Service of Verification of deaths/ SES - UFPE.

Taking into consideration the age and sex of the individual, it is observed that 37 of the female corpses affected with severe atherosclerosis in the 61 to 70 years of age showed a 37, 27 percent of the Group were among 71 and 80 years and 9 of corpses necropsied had age between the Group of 50 to 60 years. As for the male sex the highest prevalences are between two groups with 71 to 80 and 81 to 90 years of age with aortic atherosclerosis with serious commitment.

Epidemiological findings about aortic aneurysms in the current literature is still something scarce when compared with Atherosclerotic cases becoming even more difficult access to data that show the importance of the study of

predisposing factors of these diseases of high morbidity and mortality, so that they can be investigated during the clinical history of the patient.

It was observed in the course of this study a high prevalence of dissecantes human aortic aneurysms, in which in general are fatal and poorly diagnosed, or not being accompanied by aortic atherosclerosis.

The prevalence between the sexes remained between males with 26 of 47 cases differentiating cases of atherosclerosis where prevalence was among the 11 cases of female necropsiadas with aortic atherosclerotic aortas 20 with ateromatosas plates and formation of thrombi murals of atherosclerosis.

The ages of the cases were different in some aspects, as in cases of Abdominal Aortic Aneurysms the prevalence was in the group that had between 71 to 80 years of age (N=09), in cases with Thoracic Aortic aneurysm involved the most prevalent group of the 61 to 70 years of age (N=09) and in cases of atherosclerosis the most prevalent group were those of 81 to 90 years of age (N=07).

According to ISSA (2012), the dissections are associated with systemic hypertension often present in 80 cases. With the present study it was possible to report that in cases of abdominal aneurysms, thoracic aneurysms and atherosclerotic aortas as there was a prevalence among necropsied corpses with factors such as hypertension and this next occurrence of comorbidity of smoking. These findings show the importance of hipertensão not only for these cases, but for dissections as noted by ISSA (2012).

According to ZONG-CHI-YAN and DAI ZUANG (2012), high blood pressure is associated with the risk for abdominal aortic aneurysm, but only in women, but was checked in this study that hypertension was present in abdominal, thoracic aneurysms and atherosclerotic aortas in both sexes, it is not, therefore, a factor associated with female only. In the case of aneurysms, 18 cases had a history of high blood pressure in men against same sex 08 not brought as antecedent history of hypertension for both thoracic and abdominal aortic aneurysms. In female cases of aortic aneurysms (15 cases) had a history of hypertension clinic history against negative cases 6.

Over the decades the pathophysiology of aneurysms has been studied enough, however, the aortic degenerative process is still very limited. Second NOVERO and 2012, yet there is no proven medical efficacy, being the predominant surgical method.

The notification of cases of death by aortic aneurysms and their classification becomes of extreme importance to science can elucidate even more this disease that has become a common finding in the verification system of deaths at the Federal University of Pernambuco in Recife-Brazil. And allowing the knowledge and the application of control measures for elucidation and tackle the causes of co-morbidities related to cardiovascular diseases. The relevant number of cases of aortic aneurysms associated with whether or not the atherosclerotic lesion raises the possibility of future biomedical research, which are less invasive and does not propose a high risk to the patient, as well as allows you to open room for studies of biomarkers as diagnostic factors and possible pharmacological developments for better control and inhibition of the action of proteases in the extracellular matrix of the arterial wall, so the wear of elastic fibers and rupture of aneurysm, this lethal factor for the disease.

CONCLUSION

Based on the results obtained, I concluded that the incidence of cases of aortic aneurysms prevails in men, as well as their high incidence becomes an important factor for the study and control of co-morbidities associated with. The epidemiological study of the cases of the utmost importance to the knowledge and control of this disease and molecular diagnostic methods are needed to elucidate the precise pathogenesis of aortic aneurysm cases involved and often started by an atherosclerotic process.

REFERENCES

- AILAWADI, et. al. Gender Differencers in Experimental Aortic Aneurysm Formation. *Atherosclerosis Thromb Vasc. Biol*, v,24, p 2116-22, 2004.
- BEZZERRA DE LIMA, B. J. S., Anesthesia for aneurysms of the infrarenal abdominal aortic experience with 104 consecutive cases at HCFMRP-USP.

2006. p77. Dissertação Mestrado_Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto.

CARRELL, T. W. C.; BURNAND, K. G.; SMITH, A. Stomelysin-1 (Matrix metalloproteinase-3) and Tissue Inhibitor of metalloproteinase-3 Are Over expressed in The Wall of Abdominal Aortic Aneurysms; Journal of The American Heart Association, Circulation, v.105; p.77-482, 2002

ISSA, M. Variáveis prognósticas de evolução e no longo prazo de pacientes portadores de dissecção crônica de aorta tipo A de Stanford e Aneurisma de aorta ascendente, submetidos a procedimentos cirúrgicos. São Paulo, 2012. 104p. Tese (Doutorado). Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Universidade de São Paulo.

MATA, K. M. participação das Metaloproteínas 2 e 9 no desenvolvimento de aneurismas de aorta abdominal em ratos Wistar. 2008. 26f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Patologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, 2008.

NOVERO, et. al. Tratamento endovascular das doenças da aorta torácica: análise dos resultados de um centro. Radiologia Brasileira, v.45, n5, 2012.

SCHOMOKER, J. D.; MCPARTLAND, K. J.; HOWARD, A. Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Expression in Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Thoracic Aortic Aneurysms. Journal Thoracic Cardiovascular Surgery, v.133, p.155-161. 2007.

TROLLOPE, F. A. & GOLLEDGE, J. Angiopocetins abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis. Atherosclerosis, v.214, p.237-43; 2011.

YAO, YUYU. et. al. In vivo imaging of macrophages during the early-stages of abdominal aortic aneurysms using high resolution MRI in ApoE ^{-/-} Mice. PLOS ONE. V.7. 2012.

ZHOU, HUI-FANG et. al. Antibody directs properdin dependent activation of the complement alternative pathway in a mouse model of abdominal aortic aneurysms. PNAS Immunology, v.109, n.7, p.E415-E422. 2012

ZONG-ZHUANG AND QUI-YAN DAI. Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms: Role of Nicotine and Nicotinic Acetylcholine Receptors. Mediators of Inflammation, p8, 2012.

6.2 Article II.

ULTRASTRUCTURAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF DISSECANTES ATHEROSCLEROSIS AND AORTIC ANEURYSMS IN HUMANS

Marcos André Araújo Duque¹, Pedro Pereira Tenório¹, Joyce Anne Sousa Gouveia¹,
Jobson Ferraz do Nascimento¹, Mario Ribeiro Melo-Junior^{1, 2}

1. Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) - UFPE

2. Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde - CCS, UFPE

Article to be submitted to the magazine: The Journal of Pathology

Impact factor: 6.318 (Medicine II Qualis A1)

Abstract:

Aneurysms and dissections are a result of degenerative changes of the aortic wall. One of the degenerative changes of the wall of the aorta, aneurysms and dissections in which are responsible for a high rate of mortality and is often diagnosed after death. The etiological factor for the dissection of predisposing aortas are the atheroscleroses, hereditary diseases and hypertension. The analysis of 10 fields in each blade, using optical microscope was assessed in this way, aiming to study the histology of these changes, by evaluating the dissection, the distribution and the conformation of the collagen, elastin and atheroma, through the semen staining by tricomie Masson, the inflammatory profile present in 29 of the cases of atherosclerosis, followed by 23 in the cases of dissecantes abdominal aortic aneurysms and thoracic aortic aneurysms in 18, the bleeding process was prevalent in cases of dissecantes abdominal aortic aneurysms with 48 cases, as well as by analyzing Histochemistry by Pricosirius coloring it was possible to observe that the elastic fibers were strongly degraded in cases of dissecantes abdominal aortic aneurysms and light on cases of thoracic aortic dissecantes aneurysms and atherosclerotic, also by Masson tricomie analysis we found that the degradation of collagen fibers showed a strong pattern in

dissecantes aortic aneurysms compared to the standard abdominal moderate cases of dissecantes aneurysms of the thoracic aorta and aortic atherosclerosis cases. This study demonstrates that there are differences in the histopathological aspects analyzed 47 cases of aortic aneurysms and aortic atherosclerosis cases severe 20 collected during the period from 2010 to 2012, comparing the injuries among these diseases, contributing to the elucidation of the main factors updated degenerative tissue layer that compromises the dissecantes aneurysms and atherosclerotic aortas, high local incidence diseases.

Keywords: Histochemistry, Ultrastructural, aneurysms, dissections, atherosclerosis, aneurysm.

INTRODUCTION

An aortic aneurysm is an abnormal dilatation in blood vessel, most commonly being applied the arterial swelling, although it can occur in any part of the vascular (Dourado *et. al.*, 2006). Is defined as true aneurysm when the three layers of the vascular wall are involved (Schoen, *et. al.* 2005). The aneurysmal lesion develops slowly with progressive expansion, increasing the volume, may cause vascular wall rupture and cause intense bleeding. Additionally, you can compress, relocate or destroy neighboring cells (Filho, 2000).

The thoracic aortic aneurysm (AAT) is among the 15 leading causes of death in the United States. Only 39% of the AAT untreated survive five years. AAT carriers with a diameter greater than 8 cm, have risk of rupture and 80% deaths in a year. The diameter of an aneurysm is the most important factor in determining this risk (Novero, *et. al.* 2012). The etiology of degenerative origin aneurysms in approximately 80 cases of patients. The second most common cause is the aortic dissection (Rojas, *et. al.*, 2005) The abdominal aortic aneurysm (AAA) is one of the leading causes of mortality of the elderly population, because of the increased risk of rupture. In men of age between 65-80 years the prevalence of AAA is 4% to 8%, and about six times higher in men than in women (Yao-Yuyu, *et. al.*, 2012).

Its pathogenesis is complex, but a mainly significant contributor to their training is guided by protease and their contributions to the destruction of elastic and Collagen fibers in the middle layer and adventitia, resulting in a weakening of

the vessel wall and a progressive expansion in its diameter. This destructive process is probably due to the imbalance between the proteolytic enzymes and their inhibitors, leading to an excessive degradation of the connective tissue that maintains the structural integrity of the wall of the aorta (Sheth, *et. al.*, 2010). Several histopathological characteristics such as necrosis of the middle layer, fragmentation of elastin, necrosis focal loss average of cores has been considered the aneurismáticas diseases (Janisch-Bode, *et. al.*, 2012).

Atherosclerosis is derived mainly from accumulation of lipids, carbohydrates, proteins and excessive cell proliferation (Wang, *et. al.*, 2012). This is an active component in the process of dilation of the aorta and both in their development and in aneurysms, seem to be promoted by the same risk factors, like smoking, hypercholesterolemia and hypertension (Trollope & College, 2011).

The objective of this study is to investigate the main histopathological findings, diverging still in current literature, between the thoracic aortic aneurysms, abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis, conducting a comparative process between the three injuries in order to establish a structural pattern between these human aortic diseases.

MATERIAL AND METHODS

Anatomical Parts samples

For this study we used anatomic parts of 17 abdominal aortas, 30 anatomical parts of the thoracic aorta and anatomical parts of atherosclerotic aortas 20 that were obtained from the aortic arch to the common iliac corpses that had an age range from 28 to 96 years (with up to 24 hours of death) with dissecting aneurysm (n=43) aneurysms do not dissecantes (n=3)aneurismáticas not aortas, with atherosclerosis (n=20) and aorta without anatomical changes and for comparative purposes atherosclerotic as normal control (n=21). After collecting the samples were soaked in buffered formalin to 10%, on a volume of approximately 20 times the volume of the material until the time of histological processing.

Were made 100 blades for Masson Tricômio coloring for analysis of collagen deposition and inflammatory infiltrate, the presence of foamy cells and

atheroma plates, 100 slides for staining of Pricossirius for assessing the integrity of elastic fibers, many in cases of aortic aneurysms as for cases of atherosclerosis.

Location of Experiment and Ethical Aspects

All corpses used in the study were necropsied on Verification Service of deaths (SVOSES) of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Pernambuco – UFPE, during the period from 2010 to 2012 with prior authorization and consent of the responsible for the sector. The project was evaluated by the Research Ethics Committee of the Center for Health Sciences (CCS) of the same Univeristy, being approved under Craft N° 133/2010 CEP/CCS record in the SISNEP FR-329705, CAAE-0097.0172.000-10 and Search registry CEP/CCS/UFPE N° 100/10. The tissue samples were obtained after the agreement of legal responsibility by the corpse through the signing of the term of free informed consent (TFIC).

Histochemical Test Study

Each case was collected a fragment of aorta in the transverse direction, sized approximately 1 x 1 cm. These fragments were already fixed in formalin 10%, being so dehydrated in alcohol, cleared and stained in xylene and included in paraffin. Histological sections were obtained later (4um) through horizontal microtome Yamato (Japan) and then mounted on histological slides where underwent the colorations with hematoxylin-eosin (HE) for Histopathological Analysis, Masson (Aminoguanidine) for identification of collagen and Pricossirius deposits for analysis of elastic fibers. All Histochemical protocols were adapted from those described by Clark et al. (1981).

Histopathological Analysis

Stained tissue analysis was made by selecting 10 fields in each blade, where through the optical light microscope (OLYMPUS BH-12) was evaluated the dissection, the distribution and the conformation of the collagen, elastin and atheroma, as well as the inflammatory profile, necrosis, hyperemia, through characteristic patterns of each dye used.

For analysis of the expression pattern of elastic and Collagen fibers was used a semi-quantitative (Weak score (+) 15-20% of marked area; Moderate (++) 25-55%; (+++) 60-95%, according to Özer (2000). In this case the marked area is identified taking into account the strength of the coloration pattern displayed in field of greater increase.

RESULTS AND DISCUSSION

In assessing Histochemistry to tissue necrosis was present both in cases of aneurysms as in the cases of atherosclerosis with prevalence in Dissecantes Aneurysms of the Abdominal Aorta with 33%, followed by 26% cases of Dissecting Aneurysm of the Thoracic Aorta and 19% cases of Atherosclerosis. The bleeding and dissection were present in fragments analyzed showing a percentage of 48% for the ADAA, 41% to the ADAT of 47 cases collected from aneurysms and 23% cases of atherosclerosis of the 20 cases collected corresponding to the number of 12 cases with bleeding. The inflammation was present in the studied cases showing a 29% percent to atherosclerotic aortas cases totaling 15 20 cases collected, 23% of dissecantes abdominal aortic aneurysms and dissecting aortic aneurysm with 18%. Still were analyzed for the presence of atheroma and histopathological findings in hiperemias as shown in TABLE 1.

TABLE 01. Profile dissecting aortic aneurysm thoracic pathology (ADAT) and abdominal (ADAA) with or without atherosclerotic complication in corpses of Death checking service (SVO), Recife, Pernambuco, Brazil.

Lesão	Achados histopatológicos (%)*					Casos (n)
	Inflamação	Necrose	Hemorragia	Ateromas	Hiperemia	
ADAT + Aterosclerose	19 (12/29)	22 (14/29)	23 (14/29)	10 (06/29)	16 (26/29)	29
ADAA + Aterosclerose	17 (10/16)	25 (14/16)	23 (13/16)	17 (10/16)	18 (10/16)	16
Aterosclerose	23 (14/20)	20 (12/20)	20 (12/20)	16 (10/20)	21 (10/20)	20

* Porcentagem (Casos positivos/Total de casos)

Of the 47 cases of aneurysms collected 44 were dissecantes, showing on

the histopathological analysis a rasgadura between the endothelial layer dividing the collagen fibers with bleeding obvious process as shown in **Image 01**.

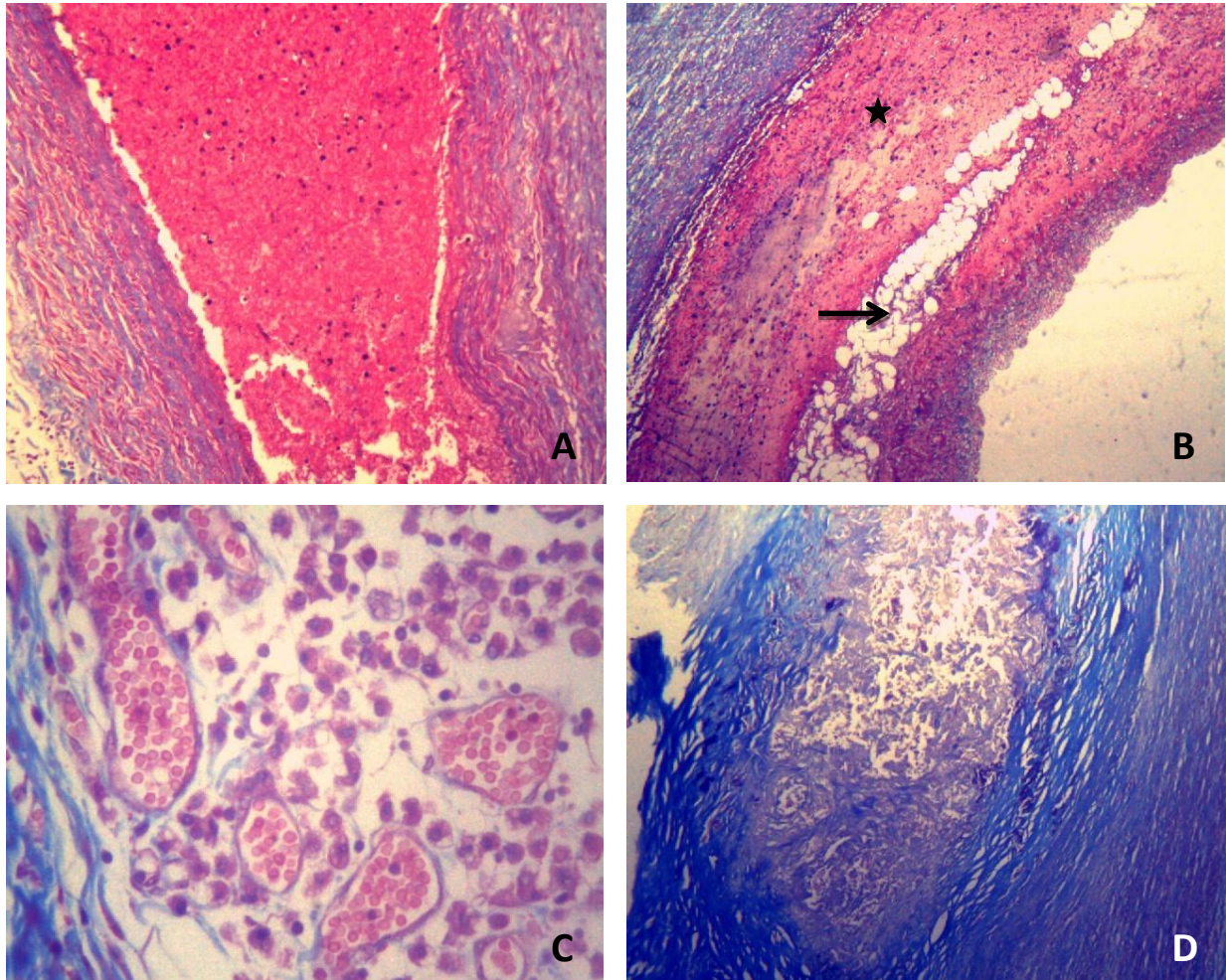


Image 01. Histopathological aspects of aortic dissecting aneurysm in human. The) aneurysmal dissection area forming a false lumen. HO; 100. In B there is large area containing hematoma (*) and atheromatosa (arrow). HO; 40. C) Intense hyperemia (congestion) in the vasa vasorum. TM; 400. In D there is extensive with necrotic Center atheromatosa card.

According to Borges (2006), in the process not significant inflammation occurs, aneurysmal already Choi (1999) and Rizas (2009) contradict indicating that at the site of injury one of the findings is the linfoplasmocitário infiltrate. We found 47 cases of aortic aneurysms, where 23% cases of dissecantes abdominal aortic aneurysms presented inflammatory process, 18% of thoracic aortic

aneurysms and 23% cases of aortic atherosclerotic aneurysms. It is common in cases with atherosclerosis the presence of foamy cells.

The Dissections were present in 44 of the 47 cases of aortic aneurysms collected in the service of Verification of deaths, Federal University of Pernambuco, where 26 of the cases were dissecantes aortic aneurysms of the thoracic aorta and only a thoracic aortic aneurysm dissecting not, with 16 cases of dissecantes abdominal aortic aneurysms with only 1 case not dissecting aneurysm of the same type of aorta and aortic arch aneurysm not dissecans.

In the Histopathological Analysis of aneurysms and cases of atherosclerosis we observed a degradation of elastic fibers (FIGURE 02) as described earlier, which is a crucial factor for the development of aortic aneurysm, knowing that atherosclerosis is a contributing factor to the degradation of these fibers for possible action of proteolytic enzymes that may be involved in the process of formation of the aneurysm (02 TABLE).

TABLE 02. Pattern of elastic fibers and collagen in the extracellular matrix in thoracic aortic dissecting aneurysm (ADAT) and abdominal (ADAA) with or without atherosclerotic complication in corpses of Death checking service (SVO), Recife, Pernambuco, Brazil.

Lesão	Padrão de marcação *		Casos (n)
	Fibras elásticas	Fibras colágenas	
ADAT + Aterosclerose	+	++	29
ADAA + Aterosclerose	+++	+++	16
Aterosclerose	+	++	20

* Score semi-quantitativo (- ausente; + fraco; ++ moderado; +++ intenso) segundo metodologia de Ozer et al., 2000)

Second Goodal and col, 2001 and Virmaki and Burke 2001, aneurysms,

appear to be a result of loss of resistance of the wall. Starting the process for structural changes of the middle layer which result in dramatic reduction of elastin collagen. We noted in our analysis that the degradation of collagen and elastic fibers contributed summarily to aneurysm formation, dilating the blood vessel wall as shown in **Image 02**.

For these authors, abdominal aortic aneurysms are commonly caused by atherosclerosis and inflammatory cell infiltrate contains already the thoracic aortic aneurysms are not associated with atherosclerosis, as well as do not have associated inflammatory cells. We found in our results that inflammation was present in the studied cases showing a 29% percent for atherosclerotic aortas, 23% cases of dissecantes abdominal aortic aneurysms with 18% for dissecting aneurysm of thoracic aorta.

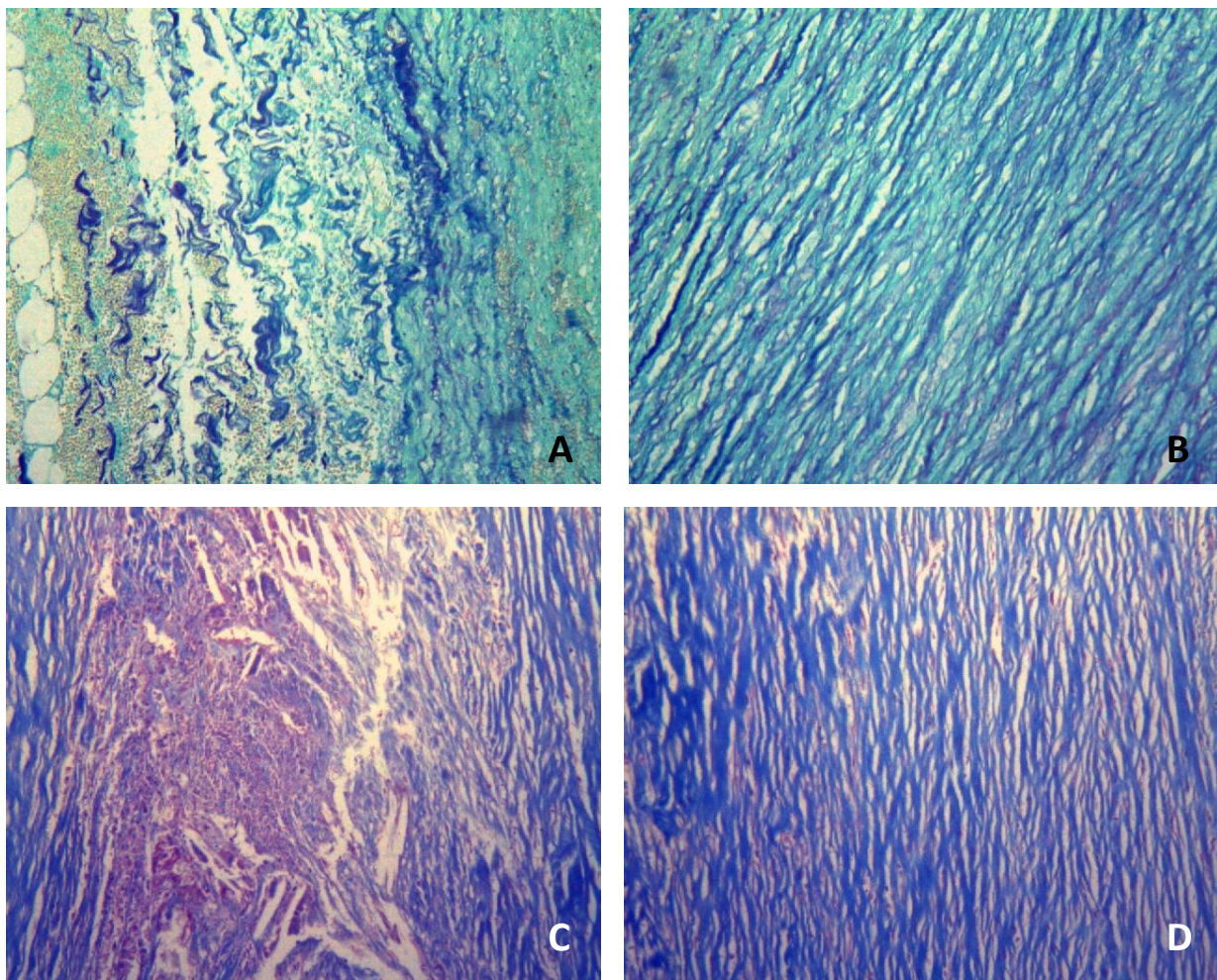


Image 02. Comparative analysis of the arrangement of the collagen and elastic fibers associated with dissecting aortic aneurysm (ADA) in humans. The) distortion and fragmentation of elastic fibers in the ADA. Fuchsin; 100. In (B) is observed in parallel beam layout of elastic fibers in normal aorta. Fuchsin 100 x. C) disorganization, rupture and bleeding between Collagen fibers in the ADA. TM; 100 x.-D standard of collagen fibers in the aorta. TM; 100 x.

All carcasses necropsied with abdominal aortic aneurysms were direct estate and hypovolaemic shock due to aneurysmal dissection process, by compromising the diameter of the aorta, due to degradation of elastin and endothelial break for breach of tissue collagen.

The prior identification of individuals with risk of aortic dissection is an important factor in view of the medical and surgical treatments. Currently there is a fast and efficient molecular method that can promote early diagnosis that indicates the risk of rupture of the aneurysm or even the process of formation of this. Dissections of the aorta still constitute the main risk of death for patients with aneurysms of the aorta with or without associated atherosclerosis.

In normal aorta observed uniform layout elastic and Collagen fibers (Figure A and B). In dissecting aneurysm rupture occur and loss of uniformity of the fibers that make up the vase, above all, the collagen and elastin, resulting in weakness of the vascular wall, events that trigger the dissection of the vessel wall (fig. C and D). Are few electron microscopy studies addressing the main features the ultrastructural level of dissecantes aneurysms. According to studies, the histological structure of the aorta with ateriosclerose showed some weakness in terms of lamellar structure in your wall (Orsi *et al.*, 2005).

A recent study conducted by Schmiitto (2010) in which addressed the dissecting aneurysm, vessel endothelial cells are arranged in polygon format. According to his study your study was demonstrated, loose joints, desquamation of endothelial cells with extracellular matrix, these events that facilitates the separation of the layers of the vessel and its consequent delamination and lumen formation, feature of the dissecting aneurysm.

REFERENCES

- Bode-Janisch, S. *et al.* Aortic dissecting aneurysms histopathological findings. Forensic Science International. 2012; 214: 12-17.
- Clark G. *et al.* (1981) Staining Procedures. Willians and Wilkins (Ed.), Baltimore, 4th edition, 512p.
- Dourado, OC.; Miranda, AG.; Dourado, AO. Aneurisma Venoso no Pé: Relato de Caso e Revisão de Literatura. Jornal Vascular Brasileiro 2006; 5. 4: 313-316.

- Filho, G.; Mazzone, T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arter Throm Vasc Biology*. 2007; 27: 996-1003.
- Goodall, S.; Crowther, M.; Thompson, MM. Ubiquitous Elevation of Matrix Metalloproteinase-2 Expression in the Vasculature of Patients With Abdominal aneurysms. *Journal of The American Heart Association, Circulation* 2001; 104: 304-309.
- Gutierrez, PS. Doenças da aorta torácica: Alterações Morfológicas e o papel das Metaloproteínas na Gênese dos Aneurismas e das Dissecções. *Ver. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo*. 2011; 21 (1): 16-53.
- Janisch-Bode *et. al.* Aortic dissecting aneurysms-Histopathological findings. *Forensic Science International*. 2012; 214: 13-13.
- Novero, *et. al.* Tratamento endovascular das doenças da aorta torácica: análise dos resultados de um centro. *Radiologia Brasileira*. 2012; 45.: 5.
- Özer, E. Effects of prenatal exposure on neuronal migration, neurogenesis and brain myelinization in the mice brain. *Clin. Neuropathol*, 2000; 19(1): 21-5.
- Rahul AS., Maricevich M., and Mahmood U. In Vivo Optical Molecular Imaging of Matrix Metalloproteinase Activity in Abdominal Aortic Aneurysms Correlates with Treatment Effects on Growth Rate. *Atherosclerosis*. 2010, 212, (1): 181–187.
- Rojas, AAO.; Veiga, VC.; OLIVEIRA, AA. Correção dos Aneurismas da Aorta torácica e Toracoabdominal. *Técnica de Canulação Central. Arquivos Brasileiros de cardiologia* 2005, 84; 4: 297-303.
- Schoen, FJ. Robbins and Cotran Pathologic Basic of Disease. In Kumar, V; abbas, a. K; Fausto, N. ed. *Elsivier Saunders*. 2005; 511-535.
- Schomoker, JD.; Mcpartland, KJ.; Howard, A. Matrix Metalloproteinase and Tissue Inhibitor Expression in Atherosclerotic and Nonatherosclerotic Thoracic Aortic Aneurysms. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 2007; 133: 155-161.
- Trollope, FA. & Golledge, J. Angiopocetins abdominal aortic aneurysms and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 237-243.
- Virmani R, Burke, AP. Nonatherosclerotic disease of the aortic and miscellaneous disease of the main pulmonary arteries and large veins. In: Silver MD, Gotlib AI, Schoen FJ. (Ed). *Cardiovascular Pathology*, 3.ed. Churchill Livingstone, 2001; 107-137.

Yao, Yuyu. *et. al.* In vivo imaging of macrophages during the early-stages of abdominal aortic aneurysms using high resolution MRI in ApoE ^{-/-} Mice. Plos ONE. 2012; 7.

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.

7. CONCLUSÕES

A partir das metodologias aplicadas e resultados obtidos pode-se concluir que :

- ✕ A partir de 67 aortas coletadas por necropsias, a maior prevalência foi de aneurismas dissecantes da aorta torácica com 30 casos (29%), seguido de 17 casos de aneurismas de aorta abdominal (16%) e 20 casos de aortas com aterosclerose sem aneurismas (20%).
- ✓ Nos casos de aneurismas de aorta a prevalência foi entre o sexo masculino ao contrário dos casos de aterosclerose com mais ocorrências no sexo feminino.
- ✓ Em relação a faixa etária, aneurismas de aorta torácica a maior ocorrência está entre o grupo de 61 a 70 anos de idade, os casos de aneurismas de aorta abdominal a prevalência de casos foi entre o grupo de 71 a 80 anos e nos casos de aterosclerose foi no grupo de 81 a 90 anos de idade.
- ✓ As co-morbidades mais prevalentes nas três lesões deste estudo foram a hipertensão e o tabagismo.
- ✓ A análise histopatológica apresentou ocorrência de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário predominante em aortas ateroscleróticas com aneurismas. A hemorragia está presente em todos os casos com maior prevalência entre os aneurismas de aorta abdominal (48%), seguido de 41% dos casos de aneurismas torácicos e a menor incidência nos casos de aterosclerose com 23%.

- ✓ As causas mortis com maiores prevalências avaliadas nas Declarações de Óbito dos cadáveres com aneurismas de aorta trazia o hemopericárdio (53%), hemoperitônio (34%) e hemotórax (13%).
- ✓ Quanto a degradação das fibras colágenas e elásticas, ela foi mais evidente nos casos de aneurismas dissecantes de aorta abdominal, comparado com o padrão leve a moderado entre os aneurismas dissecante de aorta torácica e as aortas ateroscleróticas.

8. PERSPECTIVAS

Perspectivas futuras de análises por Biologia Molecular como a técnica de PCR em Tempo Real que apresente a expressão genética de enzimas proteolíticas no tecido aneurismático favorecendo assim a elucidação molecular na formação dos aneurismas de aorta irão contribuir sumariamente com o meio biomédico e a sobrevida de pacientes com esta doença em grande maioria das vezes fatal, assim como, a dosagem enzimática através de método rápido em que valores elevados de forma crônica indiquem que os pacientes possa fazer curso clínico de aneurisma é um planejamento futuro para diminuir a mortalidade por esta doença ainda negligenciada pelas notificações estatísticas e mal diagnosticadas em pequenos centros de saúde.

9. ANEXOS - Normas das Revistas



ISSN 1676-2444 versão impressa ISSN 1678-4774 versão online

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

RESUMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais, artigos de revisão e artigos de atualização; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves). Caso o trabalho tenha sido escrito em espanhol, deverá haver um resumo também nesse idioma. Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês. Caso o trabalho tenha sido escrito em espanhol, deverá haver descritores também nesse idioma.

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original, inédita, que possam ser replicados ou generalizados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências Bibliográficas. O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O Abstract (resumo em inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências bibliográficas devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir.

Comunicações breves São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não-estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências bibliográficas.

Artigos de revisão Serão aceitos apenas mediante convite. Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e

ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Artigos de atualização São trabalhos descritivos e interpretativos baseados na literatura recente sobre a situação global em que se encontra determinado assunto. Devem conter até 3 mil palavras. A estrutura do texto fica a critério do autor, mas deve haver um resumo não-estruturado no idioma do texto e outro em inglês, além de referências bibliográficas.

Relatos de caso São trabalhos de observações clinicolaboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não-estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase "para publicação".

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, em ordem alfabética numerada. Devem seguir as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) - NBR-6023 (agosto 2000). Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo. Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

- Artigos de periódicos (um só autor) COTRIM, F. L. S. Coleta de sangue para dosagem de triglicerídeos. *J Bras Patol*, v. 33, n. 4, p. 201-02, 1997.
- Artigos de periódicos (mais de três autores) ABREU, E. S. *et al.* Doença de Hodgkin infanto-juvenil no estado do Ceará e sua relação com o vírus Epstein-Barr: parâmetros clínicos e análise morfológica imuno-histoquímica e por hibridização in situ. *J Bras Patol*, v. 33, n. 4, p. 178-84, 1998.

TABELAS E FIGURAS

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não-repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993). As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para

permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras. O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png.

COMO SUBMETER UM ARTIGO

Como submeter um artigo ao JPBML 1. Entre em www.jbpml.org.br.

2. Se você já é cadastrado, digite seu login e sua senha e clique no botão "Entrar no SGP". Se ainda não é cadastrado, clique em "Quero me Cadastrar".

3. Primeiro passo: no campo "Informe seu Email", cadastre o e-mail que será usado para receber os avisos e informações do Sistema de Gestão de Publicações (SGP). Clique em "Continuar cadastro".

4. Segundo passo: preencha os campos do cadastro. Atenção: os campos marcados com * são obrigatórios. Clique em "Continuar cadastro". Aparecerá a mensagem "Seu cadastro no SGP foi concluído com sucesso". Um e-mail com o login e a senha informados será enviado para seu endereço cadastrado. Nesta mesma página, clique em "Voltar".

5. Você será encaminhado à página inicial do SGP, com login e senha. Nesta página, digite o login e a senha que você cadastrou e clique em "Entrar no SGP". Obs.: o login e a senha estão no e-mail que o SGP lhe enviou no final do seu cadastro.

6. Na página de abertura do SGP aparece uma mensagem informando ser esta a primeira vez que você acessa o sistema. Caso contrário, a mensagem informa quantas vezes já o acessou, data e hora do último acesso e que você tem acesso com nível de autor.

7. Observe o menu do lado esquerdo da tela. Se você ainda não submeteu nenhum artigo pelo SGP, todos os itens do menu estão indicados com quantidade "zero".

8. Para submeter um artigo, clique em "Submeter novo artigo para Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial".

9. Janela "Passo 1": informar a classificação do artigo (manuscrito):

- Artigo de revisão
- Artigo original
- Carta ao editor
- Comunicação breve
- Relato de caso

Clique na opção correspondente à classificação do artigo. Por exemplo: Artigo original.

10. Janela "Passo 2": anexar imagens e/ou gráficos usados no artigo. Todas as imagens e/ou gráficos devem estar em um dos seguintes formatos: jpg, gif, png, pdf ou tif. Após anexar imagens/gráficos, clique em "Enviar imagens". Caso o artigo não tenha imagens, clique em "Não necessito enviar imagens".

11. Nesta janela o autor pode conferir as imagens que enviou e enviar mais. Caso não tenha enviado imagens, aparecerá a mensagem "Nenhuma imagem foi enviada pelo autor". Clique em "Próximo".

12. Janela "Passo 3": inserir/editar/excluir novos co-autores. Para cada novo co-autor devem ser preenchidos os campos "Nome", "Titulação", "Cargo" e, opcionalmente, CPF (pedido para posteriormente gerar o termo de Copyright, que

garante os direitos autorais). A ordem de importância dos autores pode ser alterada clicando nas setas amarelas (para cima ou para baixo). O primeiro nome será considerado o autor principal, e os demais, co-autores. Após inserir/editar/excluir novos co-autores, clique em "Gravar" e em "Próximo". Se não houver novos co-autores, clique em "Próximo". 13. Janela "Passo 4": preencher com o título do artigo e descritores (palavras-chave ou key words). Essas informações devem ser escritas na língua nativa do autor (por exemplo, português ou espanhol) e em inglês. Clique em "Próximo".

14. Janela "Passo 5": preencher com o resumo (abstract). O autor também pode incluir informações adicionais, como o nome da instituição, nome e endereço para correspondência e se recebeu suporte financeiro. Também é possível redigir uma Carta ao Editor contendo informações adicionais que considere importantes. Somente o editor terá acesso a esta carta. Clique em "Próximo".

15. Janela "Passo 6": redigir o artigo propriamente dito. É fornecido um editor de texto com os comandos necessários para formatação. É possível "colar" um texto já escrito e formatado em MS Word. Clicar em "Próximo".

16. Janela "Passo 7": Transferência de Declaração de Direitos Autorais (Copyright Transfer Statement). Preencher os campos solicitados, imprimir e enviar para a SBPC/ML pelo fax (21) 2205-3386. Clicar em "Próximo".

17. Janela "Passo 8": formato de visualização do artigo (html ou pdf). Nesta janela, o autor decide se vai submeter o artigo ou vai excluí-lo e desistir de fazê-lo.

18. Janela "Concluído": indica que você terminou o processo de submissão do artigo.

19. Você receberá um e-mail comunicando que o artigo foi submetido a avaliação.



Preparação do manuscrito e submissão

A seguir apresenta um resumo dos requisitos para a apresentação de um manuscrito para o Journal of Pathology. Cada ponto é desenvolvido e expandido na seção Notas subsequente.

Por favor note que não há taxas de envio, encargos ou taxas de página para a inclusão de informações de apoio na internet.

Todo trabalho deve ter:

Uma carta concisa

Um arquivo Microsoft Word (ou equivalente) (não é um PDF), que é apresentado em Inglês, em um formato espaço duplo usando uma fonte padrão (por exemplo, Arial, Helvetica, Times etc Roman 12 pontos) e tem números de página

A página de título (ou páginas), contendo:

Um título sucinto e claro

Um título resumido (75 caracteres, incluindo espaços)

Lista de autores (usando dados e nome da família, mas não graus)

Afiliações completos de todos os autores e os detalhes de contato do autor correspondente (s)

A declaração de conflito de interesse

Uma contagem de palavras (de início de Introdução ao final da discussão)

A próxima página deve ter:

Um resumo (não estruturada e não mais do que 300 palavras)

Palavras-chave (3 a 10)

O manuscrito deve ter a estrutura padrão de um artigo científico e as páginas subsequentes de um artigo de investigação deve ter:

Introdução

Materiais e métodos

Resultados

Discussão

Agradecimentos que deve incluir uma declaração que define as fontes de financiamento

Declaração de contribuições autor

Lista de abreviaturas (opcional)

Lista de Informação de Suporte online (se houver)

Lista de referência no formato correto - Um estilo Endnote está disponível aqui

Mesa (s)

As legendas das figuras (conciso e não material repetindo na seção Resultados)

Como arquivos separados:

Figuras (com o tamanho adequado e resolução
[<http://authorservices.wiley.com/electronicartworkguidelines.pdf>])

Apoio arquivos de informação (se houver)

Arquivos adicionais para revisão, mas não para publicação

4,2 pontos Gerais

O manuscrito deve ser preparado usando um pacote de processamento de texto, em página A4, usando uma fonte padrão, em espaço duplo, com margens de pelo menos 2 cm e têm números de página. Não use linha de numeração. O manuscrito deve ser em Inglês usando consistente e de preferência ortografia Reino Unido.

Word 2007 salva automaticamente os arquivos como. Documentos docx. A fim de carregar um documento do Word 2007 processado, você terá de salvá-lo como um arquivo doc.. Para fazer isso:

1. Abra o documento no Word 2007.
2. Clique no botão Office (o botão no canto superior esquerdo da janela) e clique em "Salvar como".
3. Escolha "Documento do Word 97-2003" no "Salvar como tipo" drop-down.

4. Clique em "Salvar" para salvar o arquivo com uma extensão doc. E usar esse arquivo para upload.

4,3 título Manuscrito

Esta deve ser clara e simples. A experiência indica que títulos longos não têm impacto e mais curtos títulos concisos são preferíveis. Os autores devem lembrar que é o caso de que muitos leitores apenas digitalizar títulos (e possivelmente os abstrata) títulos assim deve refletir o conteúdo e chamar a atenção dos leitores. Deve, no entanto ser precisas e inequívocas e deve se concentrar na mensagem do papel.

Conselhos sobre como otimizar o seu título e resumo para os motores de busca podem ser encontrados aqui.

4.4 Um título curto correr

Este deve ser conciso (máximo de 75 caracteres incluindo espaços) e refletem a título principal e conteúdo do manuscrito.

4,11 estrutura Manuscrito

Artigos concisos são preferred. Please ver Secção 4.8.

O texto de artigos de pesquisa está dividido em seções com os títulos: Resumo, Introdução, Métodos, Resultados e Discussão. Longos artigos podem necessitar de subtítulos em algumas seções (especialmente os Resultados e Discussão) para esclarecer seu conteúdo. Seções não devem ser numeradas. Outros tipos de artigos, como revisões e comentários, ainda precisa de um título e resumo e devem aderir tanto quanto possível a essas diretrizes.

Relatórios de pesquisa não deve omitir nenhuma informação importante, os dados brutos (incluindo manuscritos em imprensa) necessárias para a revisão deve ser apresentado (como arquivos adicionais para revisão, mas não para publicação) e submissão ao Journal of Pathology é levado para indicar acordo para compartilhar reagentes novela que não estejam comercialmente disponíveis com outros pesquisadores. Autores são incentivados a consultar as orientações de relatórios relevantes para o seu projeto de pesquisa específico, em especial:

Relatórios de estudos de tumor deve ser totalmente compatível com as diretrizes observação <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106022> e isso deve ser descrito na carta de apresentação.

Para todos os tipos de análises de microarray, siga o <http://www.mged.org/Workgroups/MIAME/miame.html> diretrizes MIAME.

Os autores devem observar que é obrigatório para que os dados da matriz disponível. Este deve ser preferencialmente através de um banco de dados públicos, como o GEO ou bancos de dados de matriz expresso antes da apresentação (embargos de libertação até à recepção são permitidos), citando o número de acesso / s em seu manuscrito. Uma alternativa é fazer com que os dados disponíveis através do site do Jornal de Patologia como Informações de Suporte.

Para os relatórios de ensaios clínicos randomizados, siga o <http://www.consort-statement.org> declaração CONSORT.

Para relatórios de estudos envolvendo animais, siga o CHEGAR diretrizes.

Formatar um documento de processamento de texto em papel A4, com margens de pelo menos 2 cm ao redor. Garantir a numeração de página está incluído no cabeçalho ou rodapé e alinhado à direita. Use um padrão amplamente utilizado como fonte Times, Helvetica ou Arial com símbolo para caracteres especiais. O tamanho da fonte usada em todo o papel, incluindo tabelas e legendas de figuras, deve ser grande o suficiente para facilitar a leitura (por exemplo, tamanho da fonte 12). Os manuscritos devem ser em espaço duplo com um espaço adicional entre os parágrafos.

4,12 Introdução

Os autores devem indicar o propósito do artigo e resumir os fundamentos para o estudo ou observação, fornecendo subsídios relevantes. O comprimento da introdução não for especificado, mas deve ser em proporção com o resto do manuscrito e suficientemente

abrangente para permitir que um especialista não compreender o ajuste do trabalho. Dê somente referências estritamente pertinentes e evitar a inclusão de dados ou conclusões do trabalho que está sendo relatado. Os objetivos do estudo e da hipótese a ser testada deve ser de forma clara e objetiva.

4,13 Materiais e Métodos

4.13.1 As questões éticas

Uma declaração descrevendo explicitamente o fundo ético para os estudos que estão sendo relatados deve ser incluído em todos os manuscritos nos Materiais e Métodos. Comissão de ética ou de aprovação do conselho de revisão institucional devem ser claramente definidas e os números de referência relevantes e datas deve ser dado. Ao relatar experimentos com seres humanos, indicar se os procedimentos seguidos estiveram de acordo com os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional ou regional) e com a Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 1983. Não usar nomes dos pacientes, iniciais ou números de hospitais, especialmente em material ilustrativo. Ao relatar experimentos com animais, indicar se a instituição ou guia de um Conselho Nacional de Pesquisa para, ou qualquer lei nacional, o cuidado e uso de animais de laboratório. Gostaríamos de pedir autores a considerar o uso ético de animais em suas pesquisas e eles devem estar conscientes das "Diretrizes para o bem-estar e uso de animais na pesquisa do câncer" (Workman, Aboagye, Balkwill et al Br J Cancer 2010; 102.: 1555-1577)

Os pacientes têm direito à privacidade que não deve ser infringido sem consentimento informado. Informações de identificação não devem ser publicadas em descrições, fotografias e genealogias, a menos que a informação é essencial para fins científicos e que o paciente (ou seus pais ou responsáveis) dê consentimento informado por escrito para publicação. O consentimento informado para este propósito requer que o paciente seja mostrado o manuscrito a ser publicado. Detalhes identificadores devem ser omitidos se não forem essenciais, mas os dados do paciente nunca devem ser alterados ou falsificados numa tentativa de conseguir o anonimato. O anonimato completo é difícil de conseguir e consentimento informado deve ser obtido se houver qualquer dúvida. Por exemplo, mascarar a região ocular em fotografias de pacientes é uma proteção inadequada de anonimato.

O Jornal reconhece que as exigências e legislação referentes a todos os aspectos da avaliação ética podem variar entre diferentes jurisdições. Se houver quaisquer preocupações legítimas levantadas pelos revisores ou editores sobre qualquer aspecto das questões éticas do estudo, que não podem ser resolvidos de forma satisfatória, as reservas Editor-Chefe o direito de se recusar a publicar o manuscrito.

4,14 Resultados

Apresentar os resultados em sequência lógica no texto, tabelas e ilustrações. Não repetir no texto todos os dados das tabelas ou ilustrações; enfatizar ou resumir somente as observações importantes. As figuras e tabelas devem ser claramente referido no manuscrito. É geralmente o caso que a interpretação deve ser reservado para a discussão.

Discussão 4,15

Enfatizar os aspectos novos e importantes do estudo e as conclusões que deles derivam. Não repetir em detalhe dados ou outro material apresentado na Introdução ou na seção Resultados. Incluir na seção de Discussão as implicações dos achados e suas limitações, incluindo implicações para futuras pesquisas. Relacionar as observações com outros estudos relevantes, incluindo aqueles que podem entrar em conflito com os dados que apresentam.

Relacione as conclusões com os objetivos do estudo, mas evitar afirmações não qualificadas e conclusões não completamente suportados pelos dados. Em particular, os autores devem evitar fazer afirmações sobre benefícios econômicos e custos, a menos que seu manuscrito inclua dados e análises econômicas. Evite reivindicação de prioridade e aludindo ao trabalho que não tenha sido concluído. Estado novas hipóteses quando tal se justifique, mas claramente classificá-los como tal. Recomendações, quando apropriado, podem ser incluídas. Referências a dados não publicados não devem ser incluídos.

4,20 lista de referência (no formato correto)

Jornal artigo de um problema

JJ vai, Moffat DF. Fugindo de Flatland: aspectos clínicos e biológicos de anatomia mamária humana duto em três dimensões. J Pathol 2004; 203: 538-544.

Jornal artigo antes da inclusão em um problema

Strizzi L, Bianco C, Hirota M, et al. Desenvolvimento de leiomiossarcoma do útero em MMTV-CR-1 camundongos transgênicos. J Pathol 2006; DOI: 10.1002/path.2083

Capítulo de um livro editado

Watson F, Herrington CS. Técnicas de blotting: Metodologia e Aplicações. Em Biologia Molecular em Histopatologia, (2 ed), Crocker J, Murray PG (eds). John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2003; 1-15.

Capítulo de livro

Stevens A, Lowe J. Pathology (2 ed). Mosby: London, 2000; 224-226.

Entrada em um banco de dados

Herança Mendeliana Online em Homem [Internet]. Universidade Johns Hopkins. Não. registro 191170. Tumor p53 Proteína; TP53; [Acessado em 14 de fevereiro de 2010]: Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=191170>

Retornar para Apresentação Checklist

4,21 Tabelas

Cada tabela deve estar em uma página separada; utiliza a orientação horizontal somente se necessário. As tabelas não devem ser fornecidas como imagens fotográficas ou em gráficos. Figuras e ilustrações não devem ser incluídos ou incorporados no documento enviado, mas como arquivos separados.

Digite cada tabela em uma página separada no final do documento principal. Numere as tabelas consecutivamente na ordem da sua primeira citação no texto e forneça um breve título para cada uma. Dê a cada coluna um título curto ou abreviado. Coloque questão explicativo em notas de rodapé, não no título. Explicar em notas de rodapé todas as abreviaturas não-padrão que são usados em cada tabela. Identificar medidas estatísticas de variações, tais como desvio padrão e erro padrão da média. Não usar linhas internas horizontais e verticais. Certifique-se de que cada tabela é citado no texto. Se você usar dados de outra fonte publicada, obter permissão e reconhecer plenamente.

4,22 Tabela e legendas das figuras

Legendas para tabelas, figuras e outras ilustrações devem ser fornecidas no manuscrito principal. Estes devem ser claras e concisas e não repetir material mostrado em outros lugares na seção Resultados. Tabelas, figuras e outras ilustrações devem ser claramente referido no texto do manuscrito.

Digite legendas para as ilustrações a partir de uma página separada, com numerais arábicos correspondentes às ilustrações. Quando símbolos, setas, números ou letras são usadas para identificar partes das ilustrações, identificar e explicar cada uma claramente na legenda. Indique a ampliação para micrografias luz somente se essencial. Marcadores de escala internos são recomendadas para microscopia eletrônica. Indique o tipo de mancha utilizada se é diferente de hematoxilina e eosina. Gene, BAC ou nomes de nucleotídeos em heatmaps, e outras imagens, deve ser legível.

Quando você enviar seu manuscrito, por favor, lembre-se de copiar e colar lendas sua figura na "Legenda / Legend" campo desde quando você enviar suas figuras.

4,23 Figuras

Figuras devem estar no tamanho apropriado e resolução. Figuras e ilustrações não devem ser incluídos ou incorporados no documento enviado, mas como arquivos separados.

As figuras devem ser numeradas consecutivamente de acordo com a ordem em que foram citadas pela primeira vez no texto.

Se uma figura já foi publicada, mencionar a fonte original e autorização por escrito do detentor dos direitos autorais para reproduzir o material deve ser fornecido. A permissão é exigida independentemente de autoria ou da editora, exceto para documentos de domínio público. A autorização deve ser solicitada através do formulário de solicitação de permissão oficial. Se fotografias de pessoas são utilizados, os sujeitos não devem ser identificáveis ou suas fotos devem ser acompanhadas de permissão escrita para usar a fotografia (ver Ética).

As figuras devem ser profissionalmente desenhados, fotografados e digitalizados; à mão livre ou letras datilografadas é inaceitável. Letras, números e símbolos devem ser claros e até mesmo todo e de tamanho suficiente para que, quando reduzidos para publicação, ainda sejam legíveis. Da mesma forma linhas devem ser de tamanho suficiente para que, quando reduzidos para publicação, ainda sejam legíveis. Títulos e explicações detalhadas pertencem às legendas para as ilustrações não nas próprias ilustrações. Sombreamento e escotilhas devem ser usados com cuidado e consideração do tamanho final da imagem ser feita.

4.23.1 Formato Figura

Figuras devem estar preparados para atender as larguras de uma ou duas colunas (83 mm e 170,5 milímetros, respectivamente), com uma altura máxima de 251,5 milímetros na resolução correta:

Imagens em preto e branco e em cores - 300 dpi

Gráficos, desenhos, etc - 800 dpi preferido; 600 dpi no mínimo

Combinações de fotos e desenhos (preto e branco e cor) - 500 dpi

As figuras devem ser fornecidos (upload) como TIFF (TIF). Arquivos salvos de preferência usando LZW ou compressão zip no modo RGB ou tons de cinza com nenhum perfil incorporado e sem camadas. Os autores devem ter o cuidado de verificar se as suas imagens a cores (especialmente fluorescência) irá reproduzir fielmente em impressão CMYK antes da apresentação.

4.23.3 Gráficos

Na preparação de gráficos assegurar que os formatos adequados são usados (etc histograma, os pontos de caixa, e whisker) com barras de erro sempre que possível. Certifique-se de que as linhas e os eixos têm uma largura que seja facilmente visto e os textos e os pontos de dados são igualmente de um tamanho apropriado. Evite padrão ou gradiente em preenche histogramas.

4.27 O processo de submissão

O manuscrito deve ser submetido através do sistema de submissão on-line (e não por correio ou e-mail).

Submissão ao Journal of Pathology é apenas através de um sistema on-line em <http://mc.manuscriptcentral.com/jpath>. Você terá de criar uma conta de usuário para si e têm endereços de e-mail disponíveis para cada co-autor.

Prepare o seu manuscrito e ilustrações no formato adequado, de acordo com essas instruções. Por favor, também ter a certeza de que o seu papel está em conformidade com as instruções científicos e estilo da revista.

Se você não tem certeza de sua senha, clique em "Esqueceu sua senha?" Se você tiver uma conta, você será solicitado a digitar seu e-mail de contato e uma senha temporária será enviada para você, para que você possa acessar seu manuscrito. Se você não tem uma conta, você pode criar um para si mesmo no sistema no local da apresentação, clicando no botão "Criar Conta". Posteriormente, para acompanhar o andamento de seu manuscrito em todo o processo de revisão, basta acessar periodicamente e verificar o seu Centro de Autor.

Quando você estiver pronto para enviar seu manuscrito, deixar que o sistema guiá-lo através do processo de submissão. Ajuda on-line está disponível para você em todos os momentos durante o processo, clicando em "Obter Ajuda Agora" no canto direito superior da tela. Você também é capaz de sair / voltar a entrar no processo em qualquer fase, antes de finalmente apresentar o seu trabalho.

Todos cópia impressa e manuscritos enviados por e-mail enviadas para o Editor-Chefe, a secretaria ou a sociedade Patológica serão devolvidos aos autores, com instruções para enviar online.