

**Universidade Federal do Triângulo Mineiro**

**Gabriela Ribeiro Juliano**

**ESTUDO MORFOMÉTRICO DA AORTA DE PACIENTES AUTOPSIADOS  
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

**Uberaba**

**2018**

**Gabriela Ribeiro Juliano**

**ESTUDO MORFOMÉTRICO DA AORTA DE PACIENTES AUTOPSIADOS  
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de Concentração Patologia Humana, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mara Lúcia da Fonseca Ferraz

**Coorientador:** Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira

**Uberaba**

**2018**

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do  
Triângulo Mineiro**

J89e

Juliano, Gabriela Ribeiro  
Estudo morfométrico da aorta de pacientes autopsiados com hipertensão arterial sistêmica / Gabriela Ribeiro Juliano. -- 2018. 64 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2018

Orientadora: Profa. Dra. Mara Lúcia da Fonseca Ferraz  
Coorientador: Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira

1. Hipertensão. 2. Aterosclerose. 3. Autopsia. 4. Aorta. I. Ferraz, Mara Lúcia da Fonseca. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Gabriela Ribeiro Juliano

ESTUDO MORFOMÉTRICO DA AORTA DE PACIENTES AUTOPSIADOS  
COM HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de Concentração Patologia Humana, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Uberaba-MG, 29 de janeiro de 2018.

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Mara Lúcia da Fonseca Ferraz  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM  
Orientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Renata Calciolari Rossi e Silva  
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Millena Prata Jammal  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por me manter forte e acreditar sempre, mesmo nos dias difíceis.

Aos meus pais Célia e André, por serem a base do que sou hoje. Dedico todo o meu amor e gratidão.

Ao meu irmão Guilherme pela proteção, a caminhada fica mais leve ao seu lado.

Aos amigos da Patologia Geral pela convivência diária.

À minha cunhada Laura, obrigada por me acolher a tanto tempo como da sua família.

Aos amigos de sempre e familiares, agradeço pela torcida por cada conquista.

A todos os servidores da Patologia Geral pela paciência e ensinamentos.

À minha orientadora Mara, agradeço pela sua amizade. Por ser a maior motivadora desta etapa tão importante.

Ao meu coorientador Vicente pelas oportunidades oferecidas e aprendizados valiosos.

## **APOIO FINANCEIRO**

O presente trabalho foi realizado com os recursos financeiros da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Fundação de Ensino e Pesquisa de Uberaba (FUNEPU), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## RESUMO

**Introdução:** A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada como uma doença multifatorial e se destaca pela presença de níveis pressóricos elevados. Também se relaciona às alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo, assim como no endotélio, na elasticidade e no espessamento arterial. **Objetivos:** foi avaliar intensidade da aterosclerose macroscopicamente e microscopicamente, a porcentagem das fibras elásticas, fibras colágenas e do depósito lipídico nas camadas íntima e média das artérias aortas de pacientes autopsiados com e sem HAS de acordo com a idade, o sexo, etnia e o índice de massa corporal (IMC). **Métodos:** Coletamos 52 fragmentos da aorta de pacientes autopsiados e divididos em dois grupos, 26 com HAS e 26 sem HAS. A intensidade da aterosclerose foi avaliada na macroscopia de forma quantitativa e na microscopia de forma semiquantitativa. Foi realizado o processo histopatológico das lâminas e a quantificação da porcentagem das fibras elásticas, colágenas e depósito lipídico, sendo correlacionadas com a idade e IMC e comparadas com o sexo e a etnia, utilizou-se o sistema analisador de imagens *Leica Qwin Plus*<sup>®</sup>. **Resultados:** O grupo com HAS apresentou maior intensidade macroscópica da aterosclerose, menor porcentagem das fibras elásticas, maior porcentagem das fibras colágenas e depósito lipídico. Na intensidade macroscópica da aterosclerose houve um aumento com a idade nos pacientes autopsiados com HAS e sem HAS. Em relação ao sexo, nas mulheres houve uma maior porcentagem de depósito lipídico com HAS e sem HAS. **Conclusão:** A HAS esteve relacionada ao acúmulo de depósito lipídico na artéria aorta e se destacou por ser um fator de risco preponderante para o avanço da aterosclerose. O avançar da idade e o sexo feminino apontou ser uma condição para o desenvolvimento acentuado do depósito lipídico.

Palavras-chaves: Hipertensão. Aterosclerose. Autópsia. Aorta.

## ABSTRACT

Introduction: Systemic arterial hypertension (SAH) is characterized as a multifactorial disease and is characterized by the presence of elevated blood pressure levels. It is also related to functional and/or structural alterations of target organs, as well as in endothelium, elasticity and arterial thickening. The objective of this study was to evaluate the intensity of macroscopically and microscopically atherosclerosis, the percentage of elastic fibers, collagen fibers and lipid deposits in the intima and middle layers of the aortas of autopsied patients with and without SAH according to age, sex, ethnicity and body mass index (BMI). Methods: We collected 52 fragments of the aorta from autopsied patients and divided into two groups, 26 with SAH and 26 without SAH. The intensity of atherosclerosis was quantitatively assessed in macroscopy and microscopy in semiquantitative form. The histopathological process of the slides and the quantification of elastic, collagen and lipid deposit percentage, being correlated with age and BMI and compared with sex and ethnicity, the *Leica Qwin Plus*<sup>®</sup> image analyzer system was used. Results: The group with hypertension had a higher macroscopic intensity of atherosclerosis, a lower percentage of elastic fibers, a higher percentage of collagen fibers and a lipid deposit. In the macroscopic intensity of atherosclerosis there was an increase with age in patients autopsied with SAH and without SAH. Regarding sex, in women there was a higher percentage of lipid deposition with SAH and without SAH. Conclusion: The SAH was related to the accumulation of lipid deposits in the aorta artery and was noted as a preponderant risk factor for the advancement of atherosclerosis. The advancement of age and the female sex has been shown to be a condition for the marked development of the lipid deposit.

Key-words: Hypertension. Atherosclerosis. Autopsy. Aorta.



## **LISTA DE FIGURAS**

Prancha 1- Intensidade da aterosclerose na macroscopia da artéria aorta .....	34
Prancha 2- Análise histopatológica na camada íntima e média da artéria aorta .....	35
Figura 1- Correlação entre a idade e a intensidade macroscópica de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015 .....	39
Figura 2- Correlação entre a idade e a intensidade da aterosclerose macroscópica de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015 .....	39
Figura 3- Correlação entre o IMC e a intensidade da aterosclerose macroscópica de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015 .....	39
Figura 4- Correlação entre o IMC e a intensidade da aterosclerose macroscópica de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015 .....	40
Figura 5- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média da artéria aorta de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015 .....	40
Figura 6- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....	40
Figura 7- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....	41
Figura 8- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....	41
Figura 9- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....	41

Figura 10- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015 .....42

Figura 11- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....42

Figura 12- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....42

Figura 13- Correlação entre a idade e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....43

Figura 14- Correlação entre a idade e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....43

Figura 15- Correlação entre o IMC e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....43

Figura 16- Correlação entre o IMC e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015....44

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1- Características demográficas das amostras dos pacientes autopsiados com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sem hipertensão arterial sistêmica (SHAS) .....	37
Tabela 2- Comparação da camada íntima e média da artéria aorta dos pacientes autopsiados entre os grupos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sem hipertensão arterial sistêmica (SHAS).....	37
Tabela 3- Comparação da aterosclerose nas camadas íntima e média da artéria aorta nos grupos dos pacientes autopsiados com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sem hipertensão arterial sistêmica (SHAS) .....	38

## **LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS**

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

PA: Pressão Arterial

≥: Maior ou igual

mmHg: Milímetro de mercúrio

DCV: Doenças Cardiovasculares

%: Porcentagem

EVC: Encefalopatia Vascular

AVC: Acidente Vascular Cerebral

DA: Dissecção aórtica

VOP: Velocidade de transmissão de onda

IMC: Índice de Massa Corporal

I: um

II: dois

III: três

IIII: quatro

V: cinco

VI: seis

VII: sete

VII: Oito

HC/UFTM: Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

n: Número de indivíduos

AIDS: acquired immunodeficiency syndrome

cm: centímetro

μm: micrômetro

g: grama

HE: Hematoxilina-eosina

VH: Verhoeff

μl: Microlitro

PS: Picosirius

®: Marca registrada

PBS: Tampão fosfato

°C: grau Celsius

t: t de Student

U: Mann-Whitney

R: Coeficiente de Pearson

rS: Correlação de Spearman

p: Nível de significância

≤: Menor ou igual

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

NBR: Norma Brasileira

PPGCS: Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

=: Igual

<: Menor que

CC: Circunferência da Cintura

EAC: Estenose Aórtica Calcificada

DAC: Doença Arterial Coronariana

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	15
1.1 AUTÓPSIA.....	15
1.2 AORTA .....	15
1.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA .....	16
1.4 EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA .....	18
1.5 MODIFICAÇÕES NA ARTÉRIA DE PACIENTES COM DOENÇA HIPERTENSIVA .....	19
1.6 ATEROSCLEROSE .....	21
1.7 ASSOCIAÇÕES ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA .....	22
2 JUSTIFICATIVA .....	25
3 HIPÓTESE .....	27
4 OBJETIVO GERAL .....	29
4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
5 MATERIAL E MÉTODOS .....	31
5.1 ASPECTOS ÉTICOS .....	31
5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA .....	31
5.3 ANÁLISE MACROSCÓPICA .....	31
5.4 ANÁLISE MORFOMÉTRICA/HISTOPATOLÓGICA .....	32
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
5.6 NORMAS PARA CONFECCÃO DO MANUSCRITO .....	34
6 RESULTADOS .....	37
7 DISCUSSÃO .....	46
8 CONCLUSÃO.....	52
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
10 ANEXO.....	64

# **INTRODUÇÃO**

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 AUTÓPSIA**

O termo necrópsia e autópsia possuem conceitos semelhantes derivando-os de palavras gregas; necrópsia que significa nekρός (morte), ópsis (vista) exame praticado pós-morte e autópsia que tem sentido por “ver por si mesmo”, provindo da expressão autos (de si próprio) e opsis (vista) (ESPINOSA, 2008).

A autópsia é identificada como uma parte essencial da medicina. Além do diagnóstico final a autópsia também revela a causa de morte. Há dois tipos fundamentais de autópsias: as forenses e clínicas. As forenses são realizadas em caso de causa suspeita, violenta ou desconhecidas da morte. As clínicas são praticadas nos hospitais pelos patologistas fundamentadas no consentimento do paciente falecido ou parente próximo, com o intuito de descoberta e melhor clareza das causas da morte (ROTHENBERG et al., 2008).

As primeiras autópsias foram constadas em 3000 a.C, no Antigo Egito. Antigamente a função era religiosa ao contrário de uma atribuição médica quando se refere à prática da mumificação. A história sobre a autópsia é seguida pela Grécia Antiga, assim posteriormente, registros demonstram a aplicação da mumificação na França e Alemanha existentes na Idade Média. Karl Rokitansky é apreciado como o pai da autópsia moderna, no século 19 estabeleceu um padrão para o estudo dos órgãos independente da patologia preexistente. A amplificação da patologia para as condições celulares se deu por Rudolph Virchow também neste mesmo século (ROTHENBERG et al., 2008).

### **1.2 AORTA**

A artéria aorta emerge do coração e pode ser dividida em raiz da aorta, aorta ascendente, arco da aorta e aorta descendente. É estruturada por três camadas: a íntima formada por epitélio sustentado por pequena quantidade de conjuntivo frouxo, a média que se constitui em porções variáveis de músculo liso, a adventícia ou externa que se compõe tanto de fibras colágenas e elásticas (GARDNER, 1999).

Apontada como a maior artéria do corpo humano, também possui um funcionamento biomecânico de todo sistema circulatório. No período de sístole



acontece à distensão da aorta pela sua capacidade de elasticidade, na diástole há um estreitamento, o que ocasiona um fluxo constante que conseqüentemente facilita a perfusão capilar depois da ejeção do coração (HALLOCK e BENSON, 1937).

As fibras elásticas e colágenas são constituintes que regulam as propriedades mecânicas passivas da artéria aorta com a função de determinar a resistência tensional de sua parede. Com sua atribuição de força e suavidade as células musculares lisas se encarregam das características ativas da parede arterial e pela elaboração final da matriz extracelular (HE e ROACH, 1994; SHEREBRIN e HEGNEY, 1989; WITKIEWICZ et al., 2007).

A aterosclerose em seus diversos graus acomete a estrutura da artéria aorta ocasionando uma perda das fibras que afeta diretamente a função da elasticidade. A aterosclerose acentuada acarreta no desenvolvimento da rigidez arterial e produz a resistência mecânica (WITKIEWICZ et al., 2007).

### 1.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é estabelecida como uma doença multifatorial definida por níveis aumentados e sustentados de pressão arterial (PA) ( $\geq 140 \times 90$  mmHg). Está relacionada às modificações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (coração, encéfalo, rins e vasos sanguíneos), assim como alterações metabólicas, com propensão a eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Ocorrendo em alta prevalência e baixas taxas de controle (LEWINGTON et al., 2003; WEBER et al., 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

A mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) se eleva progressivamente assim como a PA, a partir de 115/75 mmHg de forma linear, contínua e independente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006).

A HAS essencial se deve a complexos mecanismos relacionados à fisiopatologia alguns são: volume de líquido corporal, sistema nervoso autônomo, sistema renina angiotensina, hormônios endoteliais e vasopressores. Todos eles têm em comum o fator de regularem o débito cardíaco ou as resistências vasculares (KASPER et al., 2015; BELLIDO et al., 2003).

A PA é a consequência da relação entre o débito cardíaco e as resistências vasculares periféricas. O débito cardíaco é induzido pelo volume sistólico,

necessitando da contração do miocárdio, frequência cardíaca e da estrutura dos vasos. A resistência periférica é provocada por modificações anatômicas e funcionais das pequenas artérias e arteríolas. Ocasionalmente na HAS, a resistência periférica se encontra elevada e o débito cardíaco normal ou diminuído (KASPER et al., 2015; BELLIDO et al., 2003).

O volume do meio extracelular é controlado pelo sódio extracelular. Primeiramente há um mecanismo compensatório pela expansão do volume vascular que origina uma elevação do débito cardíaco quando a ingestão de sódio é aumentada e há maior eficiência de excreção renal. No entanto, a autorregulação do fluxo dos vasos se deve mediante abundantes leitos vasculares (KASPER et al., 2015; BELLIDO et al., 2003).

Conservando o fluxo sanguíneo progressivo, quando a PA se eleva também há aumento das resistências periféricas. Contudo há mecanismo compensatório, sustentando a dilatação dos vasos sucedendo um aumento da resistência periférica e o débito cardíaco estabiliza (KASPER et al., 2015; BELLIDO et al., 2003).

Uma condição que necessita de cuidados primários a doença arterial hipertensiva sistêmica pode evoluir para doença cardíaca isquêmica, encefalopatia vascular cerebral (EVC), insuficiência renal crônica e morte se não controlada (EGAN et al., 2010).

Para atingir o declínio da morbimortalidade decorrente da HAS a necessidade de um diagnóstico precoce e terapias anti-hipertensivas fazem-se essenciais (JAMES et al., 2014).

Sua patogenia ainda não é totalmente definida. Etnia, hereditariedade, elevada ingestão de sódio, consumo de álcool, excesso de peso corporal, sedentarismo, dislipidemia e deficiência de vitamina D, são complexos fatores que podem ser confrontados para elucidação da HAS (BURGAZ et al., 2011; G. DE SIMONE et al., 2006; VELÁZQUEZ-MONROY., 2003).

Aspectos secundários a doença mal controlada também se destaca a hipertrofia ventricular esquerda e aterosclerose (KURELLA et al., 2011; INZITARI et al., 2000; LORELL e CARABELLO et al., 2000; MCKEE et al., 1971).

A associação da HAS com a DCV é constante, substancial e, o que revela ser independente dos outros fatores de risco (CHOBANIAN et al., 2003). Estudos apontam que com a elevação da PA, há maiores episódios de acidente vascular

cerebral (AVC) (YUSUF et al., 2004; CHOBANIAN et al., 2003, WOLF et al., 1991) e de outras DCV (AVEZUM et al., 2005; CIORLIA e GODOY, 2006). Há ocorrência do AVC é compatível à elevação de PA, o que implica em uma maior incidência de sequelas nos pacientes (MURABITO et al., 1997).

O principal posicionamento em relação à HAS é sua identificação e controle, pois assim há substancial redução na mortalidade pelo AVC, e de outras possíveis DCV (ANDRE et al., 2006).

Pesquisas no Brasil observaram que há influencia dos polimorfismos genéticos na população de quilombolas não obtivendo um padrão homogêneo. Determinando uma robusta miscigenação e complexidade do perfil genético que gera aumento da PA (KIMURA et al., 2012; KIMURA et al., 2013).

Artifícios utilizados para a prevenção e ações para combate da HAS abrangem políticas públicas de saúde em parceria com entidades médicas e mídia, com finalidade de diagnosticar precocemente, tornar-se o paciente assíduo do tratamento, monitorização da PA e os fatores de risco, com o enfoque na mudança do estilo de vida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

#### 1.4 EPIDEMIOLOGIA DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A HAS é encarada como um problema de saúde pública grave decorrente da sua complexidade, riscos e dificuldades no controle estão correlacionados a elevada taxa de mortalidade por desencadear a progressão das DCV (GAMA, 2013).

Aproximadamente mais de 83,6 milhões de norte-americanos são portadores da HAS e, no Brasil, o Ministério da Saúde constatou a notificação de 326 mil casos de morte pelas DCV, equivalente a cerca de 1.000 mortes por dia em 2010 (SIMAO, 2013).

Ocasiona 9,4 milhões de óbitos anualmente no mundo (LIM et al., 2013). No ano de 2001, houve aproximadamente 7,6 milhões de mortes global devido à consequência do aumento pressórico (54% por AVC e 47% por doença isquêmica do coração), advindo em geral nos países de baixo e médio desenvolvimento e mais da metade ocorrendo nos pacientes entre os 45 e 69 anos (WILLIAMS, 2010).

A doença no Brasil alcança 32,5% (36 milhões) dos indivíduos adultos, dos quais 60% são idosos, interligado há 50% das mortes relacionadas à DCV (SCALA

et al., 2015). Junto com a diabetes mellitus, suas complicações (cardíacas, renais e AVC) têm impacto elevado na perda da produtividade do trabalho e da renda familiar, estimada em US\$ 4,18 bilhões nos anos 2006 até 2015 (ABEGUNDE et al., 2007).

Em um estudo da Pesquisa Nacional de Saúde no ano de 2013, apontou que a HAS reportada foi divergente de maneira significativa no gênero, sendo maior entre as mulheres com porcentagem de 24,2% e indivíduos de raça negra/cor preta 24,2% quando comparado aos adultos pardos representaram 20,0%. Os brancos foram de 22,1% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Já na pesquisa Corações do Brasil os resultados dispostos foram: 11,1% na população indígena; 10% na amarela; 26,3% na parda/mulata; 29,4% na branca e 34,8% na negra (NASCIMENTO-NETO et al., 2006). ELSA-Brasil com seu estudo epidemiológico amplo destacou as prevalências de 30,3% em brancos, 38,2% em pardos e 49,3% em negros (CHOR et al., 2015).

## 1.5 MODIFICAÇÕES NA ARTÉRIA DE PACIENTES COM DOENÇA HIPERTENSIVA

Houve uma evolução no que se refere ao conhecimento da HAS, que a estabelece como uma doença sistêmica, englobando as artérias e o miocárdio. Alterações são evidentes na função endotelial, na elasticidade arterial, na estrutura e no espessamento da parede (PIZZI et al., 2006).

A cardiopatia hipertensiva é a resposta do coração à HAS. Entretanto, hipertrofia ventricular esquerda e insuficiência cardíaca não são as únicas doenças secundárias à cardiopatia hipertensiva. Alterações na aorta, aterosclerose e dilatação do átrio esquerdo também podem estar relacionadas à hipertensão (SCHVARTZMAN, 2007).

A dissecação da aorta (DA) é uma das complicações mais sérias da crise hipertensiva, e em determinadas ocasiões é fatal. É acometida em geral nos indivíduos hipertensos graves que não realizam tratamento, em idosos e naqueles com alterações na parede arterial. A lesão principal da parede arterial é a aterosclerose, a qual enfraquece a parede do vaso, ocasiona dilatação, promove

distensão das fibras da íntima do vaso e infiltração sanguínea na parede vascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010).

A diminuição da elasticidade da artéria, sem dilatação compensatória leva a rigidez arterial e aumenta a velocidade de transmissão da onda (VOP) que está interligada à morfologia e fisiologia da parede do vaso. Esse aumento da VOP promove um retorno mais rápido da onda de pulso refletida, ocorrendo um avanço da onda refletida durante a sístole, ocasionando um acréscimo da pressão sistólica e a elevação da pressão central. Esse aspecto é notado nos indivíduos com pressão sistólica alta isolada, retratando aumento da rigidez arterial devido ao rompimento da elastina, ao aumento de colágeno e calcificação constituindo uma aorta espessada, dilatada e tortuosa (CUNHA, 2004; FRANKLIN, 2005; BORTOLOTTO e SAFAR, 2006).

As fibras colágenas e elásticas são essenciais para fornecer as propriedades necessárias a um tecido, sendo que 46% da morfologia da aorta correspondem a colágeno e 30% a elastina. Modificações na quantidade e qualidade desses componentes mencionados da matriz pode ser o substrato para doenças que influenciam na estrutura da aorta (CATELL et al., 1996; SILVER et al., 2001).

A principal causa do aumento pressórico nos idosos pode ser explicada pela senilidade em todo sistema cardiovascular, definido pela mudança na arquitetura dos vasos, podendo enrijecer as artérias. A artéria aorta perde sua capacidade de distensão e, mesmo com os mecanismos envolvidos não estarem esclarecidos, há deformações na camada média dos vasos, acúmulo do colágeno, fragmentações da elastina por esgotamento, assim como calcificação, promovendo espessamento médio-intimal e extensão do diâmetro.

De maneira clínica a rigidez arterial manifesta-se através da hipertensão sistólica isolada, circunstância de grande prevalência na população idosa e definida como um fator de risco independente da elevação da morbimortalidade DCV (PEDROSA et al., 2011; DE LA SIERRA et al., 2011; EGAN et al., 2013; BURNIER et al., 2013). Podendo levar também ao aumento da VOP e pressão de pulso (MUXFELDT et al., 2013). A mensuração da rigidez da aorta utilizando a VOP carotídeo-femoral é denominada o “gold standard” (LAURENT et al., 2006). Em pacientes hipertensos a rigidez aórtica possui valor independente para a

ocorrência de doenças DCV fatais e não fatais (LAURENT et al., 2001; VLACHOPOULOS et al., 2010).

Alterações endoteliais prenunciam consequências, como o risco de DCV nos indivíduos com HAS (LERMAN e ZEIHNER, 2005), mesmo que existam raros estudos sobre este fenômeno (VERSARI et al., 2009). As técnicas que se encontram acessíveis para avaliação da resposta endotelial a diversos estímulos são ocasionalmente invasivas, custosas e prolongadas (SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO, 2014).

## 1.6 ATEROSCLEROSE

O coração (artérias coronárias), cérebro (artérias carótida, vertebral e cerebrais) e artérias periféricas, ocasionalmente são afetadas pela doença cardiovascular aterotrombótica sendo considerada uma desordem profusa (GOLDMAN e BENNETT; 2001).

A aterosclerose atinge as médias e grandes artérias, com participação da deposição de lipídeos, estresse oxidativo, dano endotélico e proliferação de células musculares lisas e migração. Associando-se a diversos fatores de risco determinados como: HAS, hiperglicemia, envelhecimento e dislipidemia (XIAO et al., 2015).

Com característica de uma doença sistêmica não apenas de essência obstrutiva, mas também inflamatória, ocorre sua manifestação primária a doença arterial periférica ou infarto agudo do miocárdio (HOLLANDA, 2007).

O ateroma se constitui primordialmente pelos depósitos de colesterol na camada íntima da artéria, e sua composição é formada por lesões endoteliais resultante dos fatores de risco que compõe o indivíduo. O espessamento intimal é observado, assim como em determinadas ocasiões o acúmulo de sais de cálcio, gerando diferentes graus de calcificação distrófica (SUNG et al., 2004). Células inflamatórias e leucócitos apresentam-se também na camada íntima das aortas, sendo outra porção constituída por células endoteliais e da musculatura lisa da parede vascular. No ponto central do ateroma há macrófagos xantomatosos, assim como gotículas de gordura que formam seu interior, sendo um revestimento

abundante em células musculares lisas e matriz rica em colágeno (HANSSON, 1995).

A doença aterosclerótica fazendo alusão à prevenção e suas devidas complicações é uma das indispensáveis metas dos cuidados de saúde do sistema circulatório. É de suma importância reconhecer os indivíduos com risco elevado de desenvolver a DCV e a excelência do cuidado seria controlar a doença com o foco da prevenção. Sua definição pode ser uma conjunção da alteração da gordura (ateroma) com o vaso e parede arterial rígidos (esclerose) da parede arterial. As alterações ateromatosas são mais chamativas do que a esclerose devido à complexidade de sua avaliação. Para observar e avaliar sensivelmente as modificações do ateroma é utilizado o padrão ouro por histopatologia e angiografia em série. Uma das alterações da aterosclerose são o espessamento e rigidez da parede arterial ocasionando uma resistência. Com a elevação da resistência arterial há perda da velocidade de propagação do fluxo no interior do lúmen (GUNES, et al., 2010).

### 1.7 ASSOCIAÇÕES ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E DOENÇA ATEROSCLERÓTICA

As DCV são denominadas como doenças crônicas e/ou agudas pertencentes à circulação sistêmico-cerebral. A aterosclerose nas doenças vasculares como a HAS e as dislipidemias são fatores de risco associados que são a chave para sua progressão (SBD, 2009; ALVES et al., 2009). A HAS é um fator de risco significativo, que ocasiona em quatro vezes o surgimento da doença aterosclerótica não coronariana (ALVES et al., 2009).

A aterosclerose incorpora inúmeras causas que facilita a degradação da parede intimal das artérias de médio e grande calibre, o que é observada de forma nítida quanto à intensidade e persistência da lesão, estipulando o grau de severidade da degradação arterial. Múltiplas causas podem ser constatadas como gatilhos do avanço da doença aterosclerótica como exemplos: a idade, o sexo, a hereditariedade, a dieta, a dislipidemia, o tabagismo, a atividade física, a obesidade, a HAS, o diabetes mellitus, a hiperfibrinogenemia, a hiperhomocisteinemia, a

hipertrofia ventricular esquerda e fatores psicossociais (KUMAR; ABBAS e FAUSTO 2005; SIQUEIRA, 2009).



**JUSTIFICATIVA**

## **2 JUSTIFICATIVA**

Independente das discordâncias entre a associação do controle da hipertensão arterial e a doença vascular periférica, a hipertensão é o fator mais preponderante no desenvolvimento da doença aterosclerótica e a principal causa de morbidade e mortalidade na população mundial (KANDEL, 1996).

As DCV são responsáveis por elevadas taxas de internações, o que reflete nos altos custos médicos e socioeconômicos. Pesquisas clínicas demonstram que a detecção precoce, o tratamento e o controle da HAS são elementos essenciais para o decréscimo das DCV (DOCUMENTO DO BANCO MUNDIAL, 2005).

**HIPÓTESE**

**3 HIPÓTESE**

Nos pacientes com HAS há aumento da intensidade macroscópica e microscópica e da porcentagem das fibras colágenas ao avançar da idade, no sexo masculino, nos pacientes com a etnia não branca e no Índice de massa corporal (IMC) elevado, assim como diminuição e degradação das fibras elásticas.

## **OBJETIVOS**

#### **4 OBJETIVO GERAL**

Analisar, por meio de estudos morfométricos e semi-quantitativos a aterosclerose macroscopicamente e microscopicamente, a porcentagem das fibras elásticas, colágenas e depósito lipídico na camada íntima e média da artéria aorta dos pacientes autopsiados com e sem HAS.

##### **4.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- I. Comparar a intensidade da aterosclerose em relação à macroscopia e grupos com e sem HAS, ao sexo e a etnia;
- II. Comparar a intensidade da aterosclerose da macroscopia com a microscopia nos grupos com HAS;
- III. Correlacionar à distribuição da intensidade macroscópica da aterosclerose de acordo com a idade e o IMC;
- IV. Comparar a intensidade da aterosclerose microscópica nos grupos com HAS;
- V. Comparar à porcentagem de fibras elásticas na camada íntima e média da artéria aorta de acordo com o sexo e nos grupos com e sem HAS;
- VI. Correlacionar à porcentagem de fibras elásticas na camada íntima e média da artéria aorta de acordo com a idade e IMC;
- VII. Comparar à porcentagem de fibras colágenas na camada íntima e média da artéria aorta de acordo com o sexo e nos grupos com e sem HAS ;
- VIII. Correlacionar à porcentagem de fibras colágenas na camada íntima e média da artéria aorta de acordo com a idade e o IMC;
- VIII. Comparar à porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média da artéria aorta de acordo com o sexo, a etnia e nos grupos com e sem HAS;
- X. Correlacionar à porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média da artéria aorta de acordo com a idade e o IMC;

## **MATERIAL E MÉTODOS**

## **5 MATERIAL E MÉTODOS**

### **5.1 ASPECTOS ÉTICOS**

A pesquisa realizada foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM com o CAAE nº 1.754.676 (Anexo A).

### **5.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA**

Foram avaliados os protocolos de autópsias realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM), Uberaba-MG, no período de 1976 a 2015. A partir desses protocolos, foram selecionados 52 pacientes de acordo com a idade igual ou superior a 18 anos, os quais foram divididos em dois grupos: com/sem HAS (n=52). Os critérios de inclusão: história de HAS primária. Critérios de exclusão: achados na autópsia ou relato clínico de doença renal primária, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), doença de chagas, neoplasias, hipertensão pulmonar ou outras doenças que estivessem relacionadas à hipertensão arterial secundária ou que interferissem no grupo controle.

### **5.3 ANÁLISE MACROSCÓPICA**

Posteriormente, foram colhidos do banco de peças anatômicas da Disciplina de Patologia Geral da UFTM, 52 segmentos de artérias aorta, fixados em formaldeído 10%, para avaliação da intensidade macroscópica da aterosclerose no grupo com e sem HAS.

O avaliador realizou a classificação subjetiva da intensidade da aterosclerose nas artérias aorta. Para a avaliação e classificação foi considerada a visualização macroscópica da extensão das placas ateromatosas, estrias lipídicas e de calcificação (FERRAZ et al., 2012). A intensidade da aterosclerose macroscópica foi classificada semi-quantitativamente em discreta (predomínio de estrias lipídicas), moderada (predomínio de ateromas) ou acentuada (predomínio de calcificações) (Prancha 1). Em seguida, a partir de um critério já descrito na literatura (FERRAZ et al., 2012), a aterosclerose foi categorizada de forma quantitativa com o auxílio de uma escala não milimetrada padronizada de 0,0cm a 12,0cm. Os examinadores



determinaram a intensidade do grau de aterosclerose, de forma subjetiva registrando um ponto nessa escala. Em seguida, com um auxílio de uma régua milimetrada, mediu-se a distância de 0,0cm ao ponto registrado para cada um dos segmentos. Dessa forma, foram observados vários graus da aterosclerose e valores acurados para a classificação discreta, moderada e acentuada.

#### 5.4 ANÁLISE MORFOMÉTRICA/HISTOPATOLÓGICA

Os processamentos histopatológicos das 52 amostras de aortas foram desidratadas em álcoois com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizadas em xilol e incluídas em parafina. Foram confeccionadas lâminas em cortes seriados com 4 micrômetros ( $\mu\text{m}$ ) de espessura. Em seguida as lâminas foram coradas pelo método de Verhoeff (VH) para avaliação das fibras elásticas e o Picrosirius (PS), para avaliação das fibras colágenas.

Os processamentos histopatológicos das 52 amostras de aortas foram lavadas com tampão (Solução de Salina Tamponada-PBS) e congelados no nitrogênio líquido à temperatura de  $-180^{\circ}\text{C}$  para confecção dos blocos. Em seguida, foram realizados cortes seriados de 8  $\mu\text{m}$  de espessura no Criostato a  $23^{\circ}\text{C}$ . Foram confeccionadas as lâminas e coradas pelo Sudan III Vermelho.

A lâmina 1 foi corada por hematoxilina (solução alcoólica de hematoxilina adicionada a alúmen de potássio e óxido de mercúrio vermelho) e eosina (solução aquosa de stock de eosina y e floxina a 1% adicionada a ácido acético glacial e álcool a 95%) (HE) para avaliação semiquantitativa da intensidade microscópica da aterosclerose, observada ao microscópio de luz comum. Após esta análise, o grau de depósito lipídico foi classificado em discreto, quando o acometimento do corte analisado foi menor que 25%; moderado, quando entre 26% a 50% e acentuado quando acima de 50%. Para esta análise avaliou o grau do espessamento da camada íntima, os depósitos de células espumosas e os cristais de colesterol.

A lâmina 2 foi corada pelo método de Verhoeff (VH) examinada sob luz comum, para quantificação das fibras elásticas da camada íntima e média da aorta (Soluções: Hematoxilina a 5%, lugol, cloreto de ferro a 10%, solução de cloreto férrico a 2%, água destilada 100ml). A lâmina 3 foi corada pelo método de Picrosírius (PS) (solução aquosa saturada de ácido pícrico adicionada de 0,1g% de vermelho da Síria F3b, Sirius red F3B-Bayer) com contra coloração pela

hematoxilina (JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI, 1979). A lâmina 4 foi corada pelo método do Sudan III vermelho (álcool 70%(50ml), acetona PA (50ml) e Sudan III até saturar (2g) com contra coloração pela hematoxilina (JUNQUEIRA, BIGNOLAS e BRENTANI, 1979).

Para morfometria as imagens digitalizadas foram observadas as áreas constituídas por fibras elásticas com coloração enegrecida. As fibras colágenas foram analisadas sob luz polarizada apresentando um aspecto birrefringente e coloração avermelhada. O depósito lipídico apresentou-se com uma coloração avermelhada pelo sudan III.

Para quantificação das porcentagens das fibras elásticas, colágenas e depósito lipídico, as medidas foram realizadas nas camadas íntima e média da aorta utilizando-se o software Leica Qwin Plus<sup>®</sup> na objetiva de 20x (aumento final 620x).

Para a digitalização da imagem da camada íntima foi considerada a delimitação entre a íntima e média. Após a digitalização, se necessário à camada íntima foi delimitada com o programa Adobe Photoshop<sup>®</sup> para excluir áreas vazias.

O número de campos analisados para PS, VH e Sudan, foi definido pelo teste de média acumulada (WILLIAMS, 1977), totalizando 40 campos por lâmina (Prancha 2).

O método de avaliação morfológica das aortas foi adaptado de outros estudos (BENVENUTTI et al., 2005; ZARINS, XU e GLAGOV, 2001).

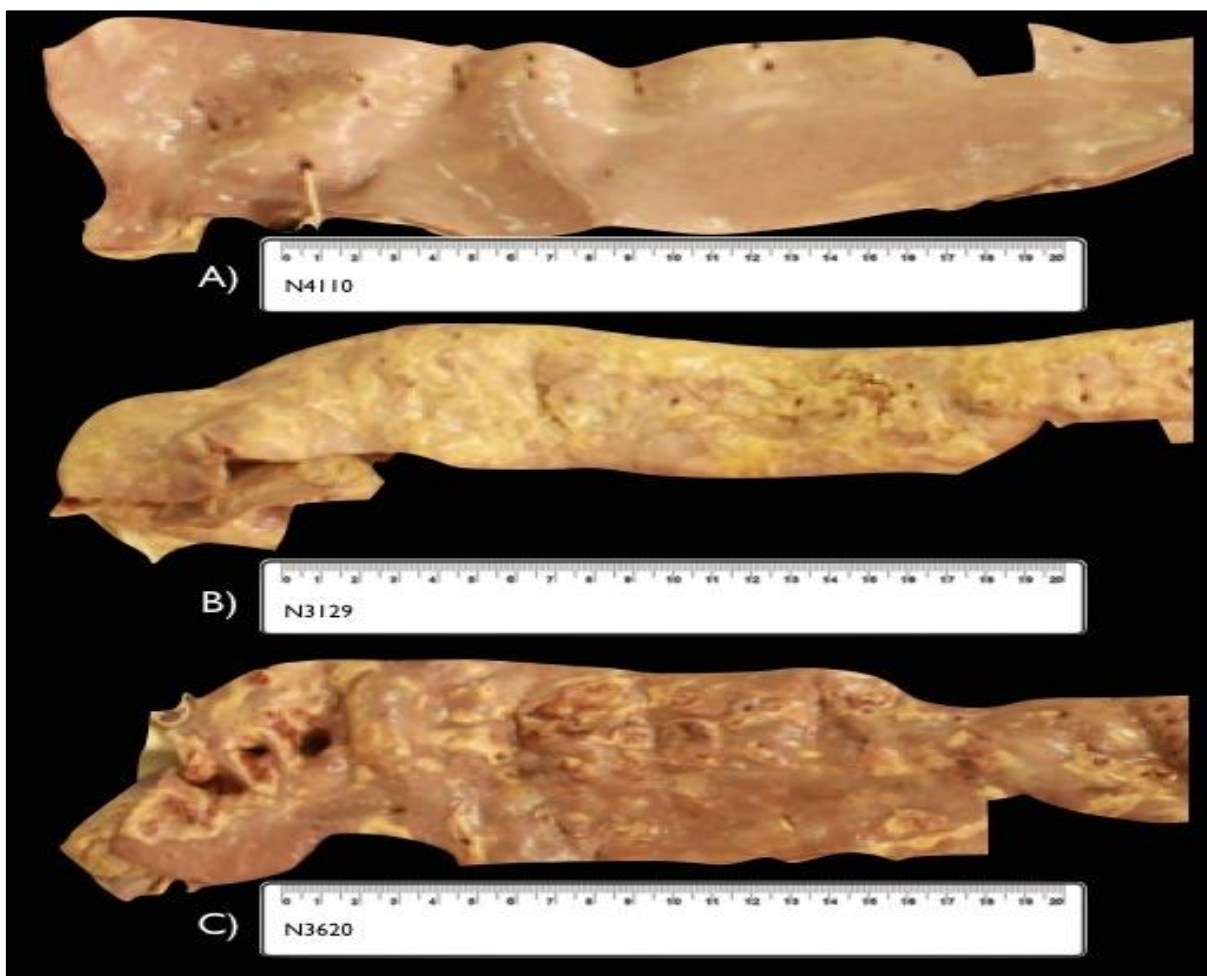
## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística foi elaborada uma planilha eletrônica no programa Microsoft Excel<sup>®</sup>. As informações foram analisadas utilizando-se o software *Graphpad<sup>®</sup>Prism* 5.0. Para verificar o tipo de distribuição das variáveis foi aplicado o teste estatístico de Shapiro-Wilk. Quando a distribuição foi normal utilizamos o teste t de Student para a comparação dos grupos. Quando a distribuição foi não normal, utilizamos o teste de Mann-Whitney (U) para a comparação dos grupos. Para correlação, foi empregado o coeficiente de correlação de Pearson (r) para distribuição normal e o de Spearman (rS) para distribuição não-normal. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando p foi menor que 5% ( $p < 0,05$ ).

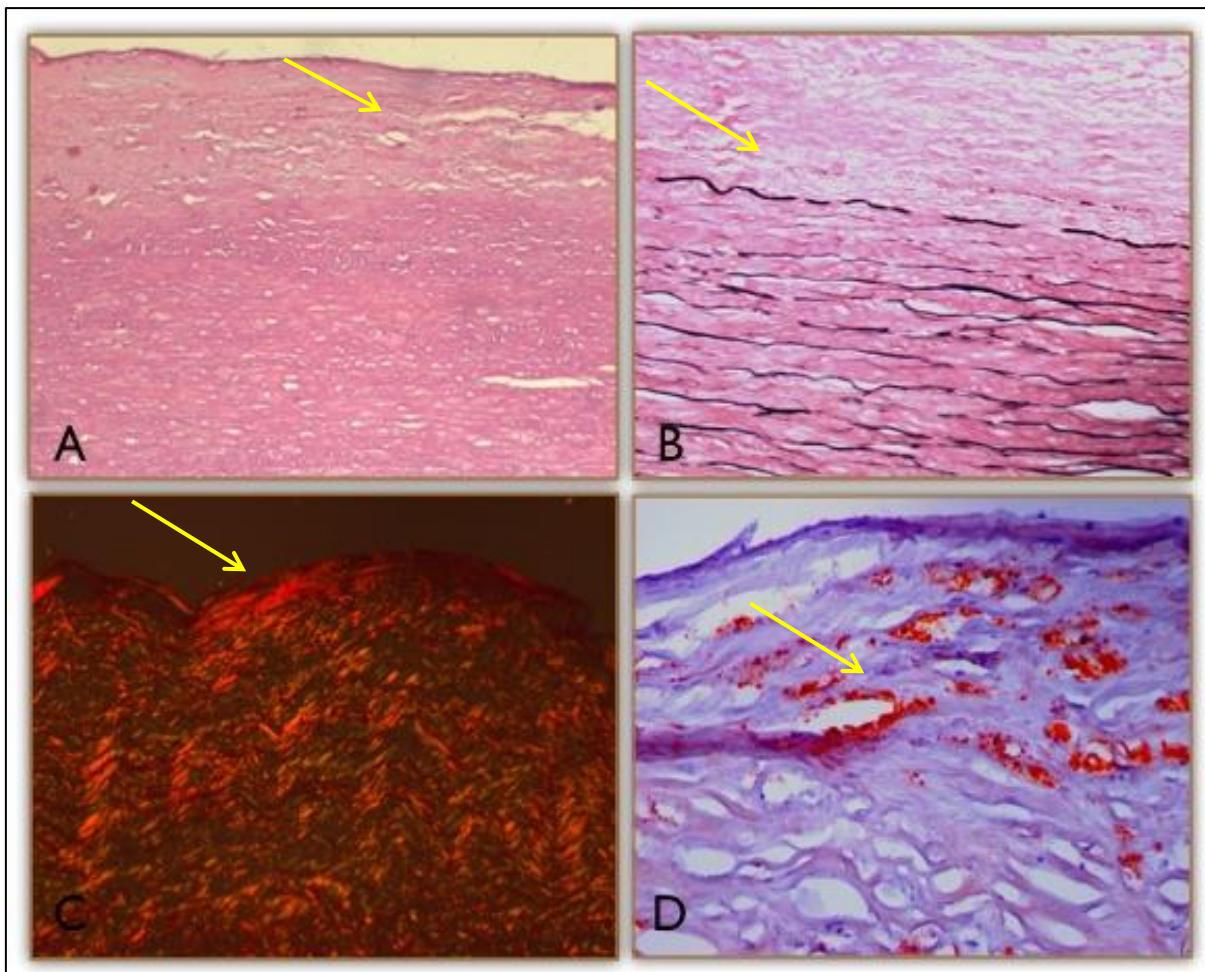
## 5.6 NORMAS PARA CONFECCÃO DO MANUSCRITO

Para a elaboração da escrita do trabalho foram consultadas as normas ABNT-NBR 6027:2012, e as recomendações do PPGCS/UFTM (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFTM).

### **Prancha 1** - Intensidade da aterosclerose na macroscopia da artéria aorta



Análise macroscópica: A) Aorta evidenciando estrias lipídicas em toda extensão arterial, sendo a intensidade da aterosclerose classificada em discreta. B) Aorta evidenciando placas ateromatosas em toda extensão arterial, sendo a intensidade da aterosclerose classificada em moderada. C) Aorta evidenciando placas fibrosas e ateromatosas com calcificações, sendo a intensidade da aterosclerose classificada em acentuada.

**Prancha 2 – Análise histopatológica na camada íntima e média da artéria aorta**

Análise microscópica: A) Aterosclerose na camada íntima e média da artéria aorta (seta amarela) sob luz comum pela coloração HE, aumento 10x. B) Depósito de fibras elásticas na camada íntima e média da artéria aorta (seta amarela) sob luz comum, evidenciada pela coloração de VH, aumento final 620x. C) Depósito de fibras colágenas na camada íntima e média da artéria aorta (seta amarela) pela coloração de PS sob luz polarizada evidenciada pela birrefringência, aumento final 620x. D) Depósito lipídico na camada íntima e média da artéria aorta (seta amarela) sob luz comum pela coloração Sudan III, aumento final 620x.

## **RESULTADOS**

## 6 RESULTADOS

Tabela 1 - Características demográficas das amostras dos pacientes autopsiados com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sem hipertensão arterial sistêmica (SHAS)

<b>Características gerais da amostra</b>	<b>Grupo HAS (n=26)</b>	<b>Grupo SHAS (n=26)</b>
<b>Idade méd. (min-máx.)</b>	55,8 (26-84)	58,6 (34-92)
<b>Gênero % (n)</b>		
Masculino	53,84 (14)	61,53 (16)
Feminino	46,15 (12)	38,46 (10)
<b>Cor % (n)</b>		
Branca	57,69 (15)	65,38 (17)
Não Branca	42,30 (11)	34,61 (9)
<b>IMC méd.(min-máx.)</b>	23,15 (36,06-13,22)	19,53 (25,8-13,12)

méd = média; min= mínimo; máx = máximo; n= número total

Tabela 2 - Comparação da camada íntima e média da artéria aorta dos pacientes autopsiados entre os grupos com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sem hipertensão arterial sistêmica (SHAS)

<b>Comparações entre os grupos</b>	<b>Grupo HAS (n=26)</b>		<b>Grupo SHAS (n=26)</b>
<b>Intensidade Macroscópica</b>	6,55 (0,10-11,20)	U=236 p=0,172	5,30 (0,30-10,80)
<b>Intensidade Microscópica</b>		U=252 p=0,09	
<b>Porcentagem de fibras elásticas</b>	3,40 (0,01-5,83)	U=521 p=0,1669	3,54 (0,05-5,83)
<b>Porcentagem de fibras colágenas</b>	4,19 (0,07-47,70)	U=501 p=0,004	4,17(0,38-24,33)
<b>Porcentagem de depósito Lipídico</b>	4,38 (0,03-38,12)	U=441 p<0,0001	3,08 (0,01-32,02)
<b>Macroscopia X Microscopia</b>		U=130 p=0,73	

Mediana (mínimo-máximo) U= Mann-Whitney

*Resultados*

Tabela 3 - Comparação da aterosclerose nas camadas íntima e média da artéria aorta nos grupos dos pacientes autopsiados com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e sem hipertensão arterial sistêmica (SHAS)

Variáveis	IMA-HAS	IMA-SHAS	FE-HAS	FE-SHAS	FC-HAS	FC-SHAS	DL- HAS	DL-SHAS
N=52 (100%)	mediana (mínimo-máximo) ou média e desvio padrão±							
<b>Sexo</b>								
Masculino	5,97±4,02	5,31±3,18	3,30 (0,007-21,30)	3,47 (0,09-17,74)	3,95 (0,39-23,65)	4,46 (0,38-24,33)	4,11 (0,03-15,13)	2,72 (0,03-32,02)
Feminino	6,84±3,26	4,55±2,74	3,99 (0,05-21,51)	3,25 (0,01-23,24)	4,55 (0,07-47,70)	3,81 (0,52 -12,81)	4,38 (0,09-38,12)	3,43 (0,01-20,42)
	t=0,630	t=0,598	U=118	U=113	U=701	U=105	U=128	U=108
	p=0,534	p=0,554	p=0,004	p=0,001	p=0,0001	p<0,0001	p=0,224	p<0,0001
<b>Etnia</b>								
Branco	8,30 (0,40-11,20)	4,75±2,76					3,45 (13,22-36,06)	3,11 (0,01-32,02)
Não branco	5,80 (0,10-10,10)	5,52±3,48					4,11 (0,03-16,70)	3,07 (0,03-18,98)
	U=65	t=0,61					U=122	U=116
	p=0,37	p=0,54					p=0,04	p=0,22

\*IMA: Intensidade macroscópica da aterosclerose; FE: Fibras elásticas; FC: Fibras colágenas; DL: Depósito Lipídico

\*U= Mann-Whitney

\*t=t student

Figura 1- Correlação entre a idade e a intensidade da aterosclerose macroscópica de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

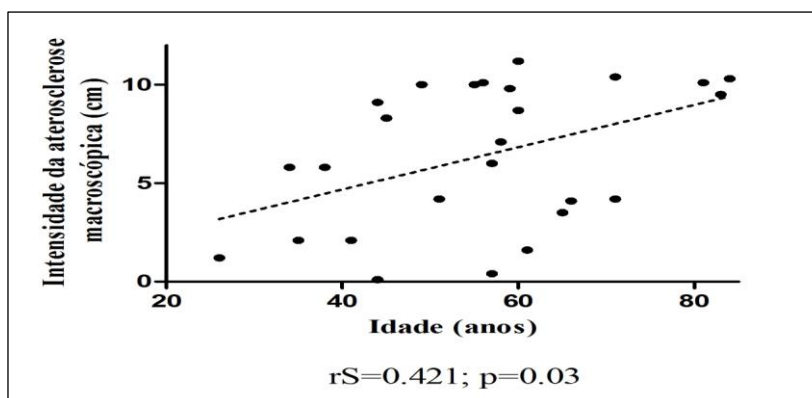


Figura 2- Correlação entre a idade e a intensidade da aterosclerose macroscópica de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

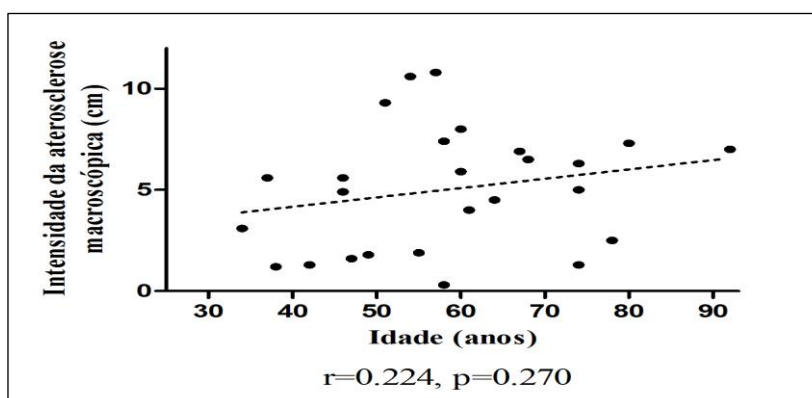


Figura 3- Correlação entre o IMC e a intensidade da aterosclerose macroscópica de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

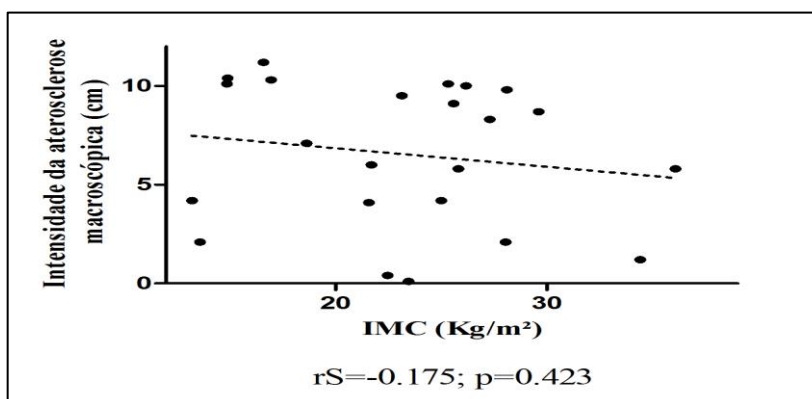




Figura 4- Correlação entre o IMC e a intensidade da aterosclerose macroscópica de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

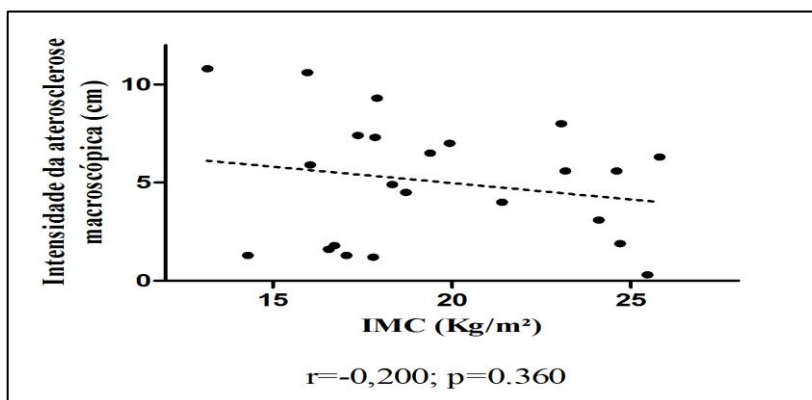


Figura 5- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

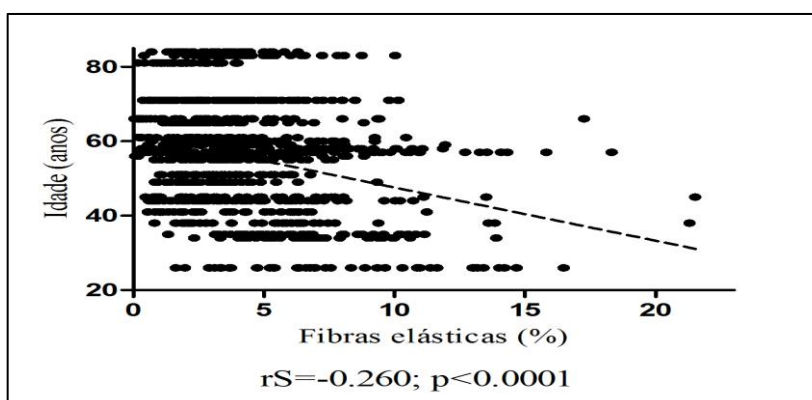


Figura 6- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

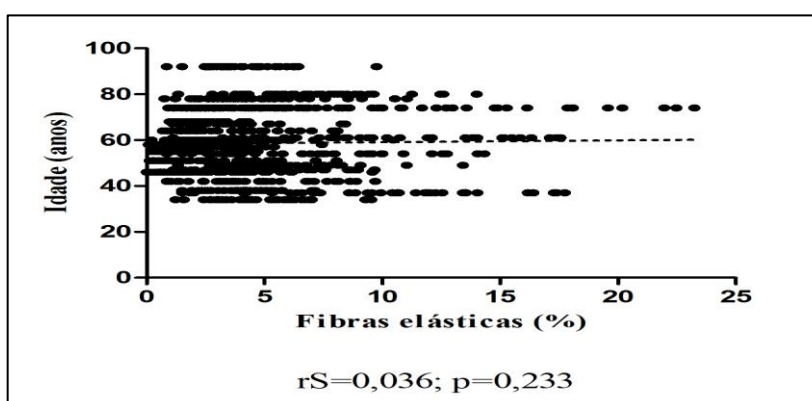


Figura 7- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

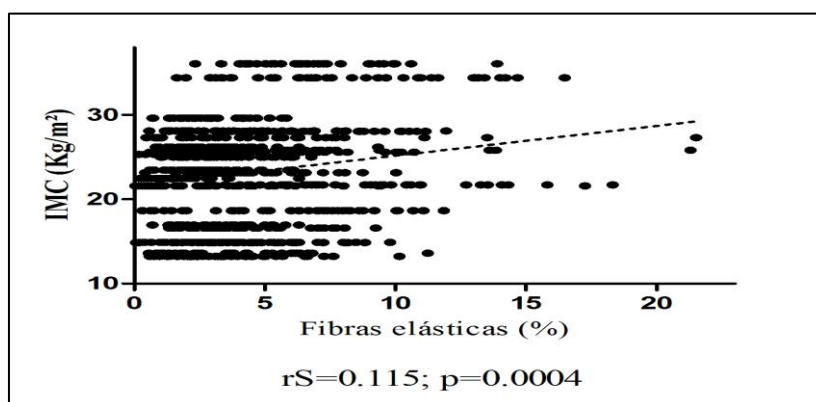


Figura 8- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras elásticas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

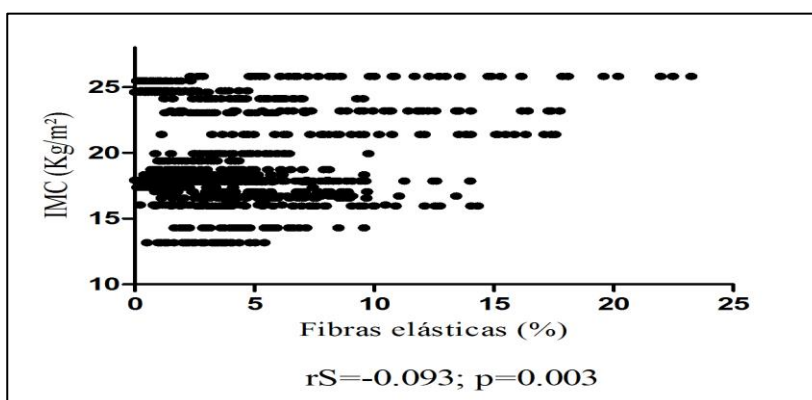


Figura 9- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

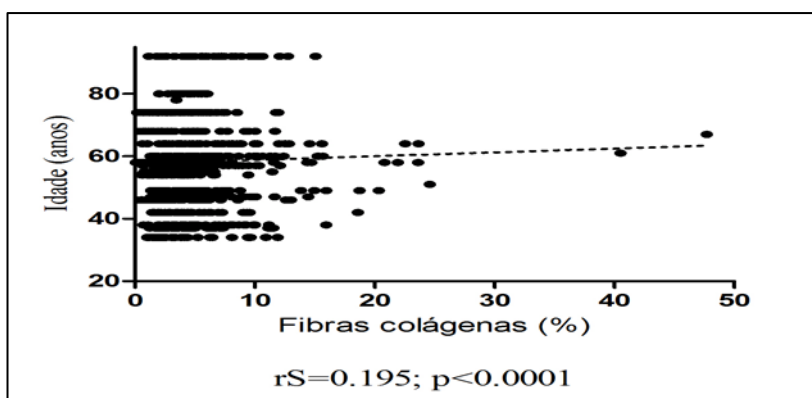


Figura 10- Correlação entre a idade e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

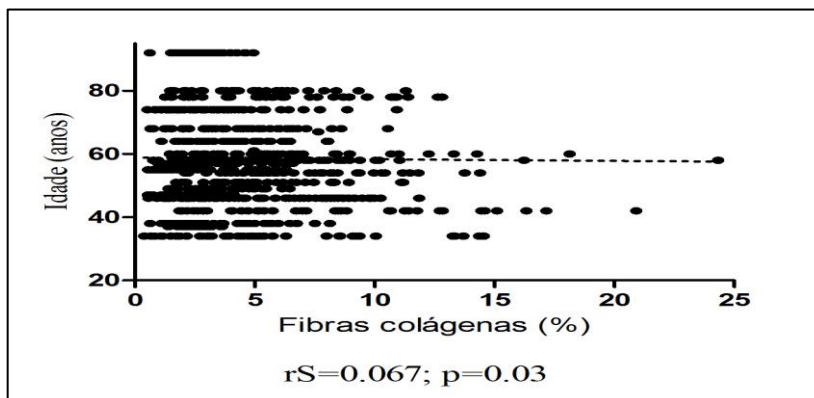


Figura 11- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

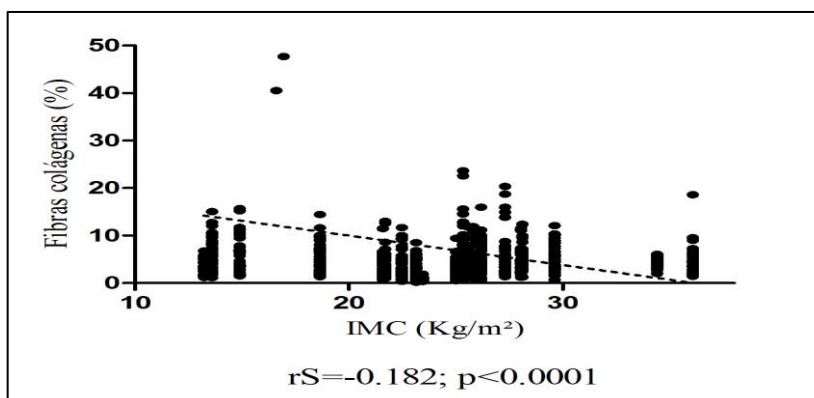


Figura 12- Correlação entre o IMC e a porcentagem das fibras colágenas na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

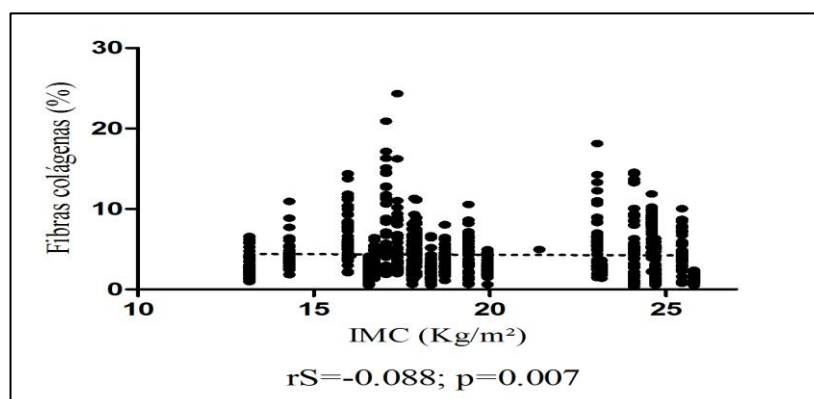


Figura 13- Correlação entre a idade e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

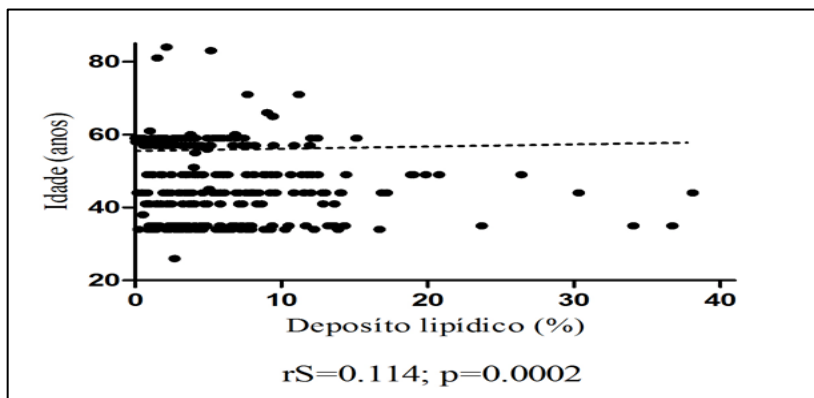


Figura 14- Correlação entre a idade e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

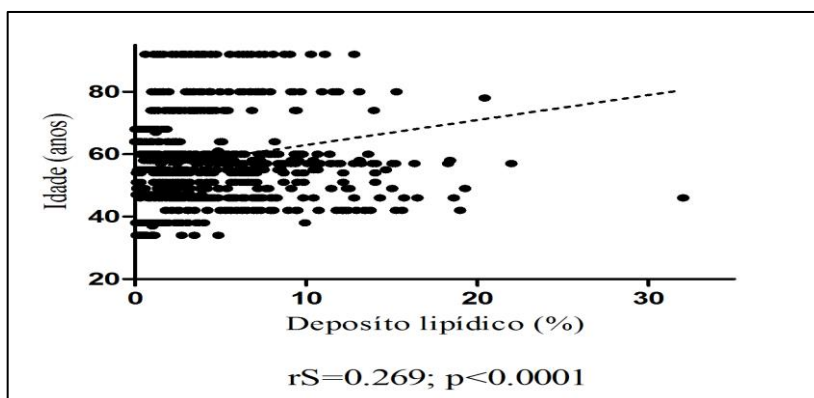


Figura 15- Correlação entre o IMC e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes com HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.

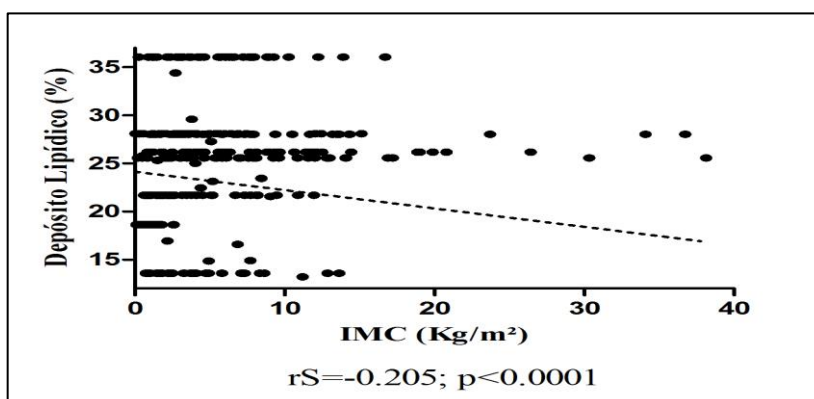
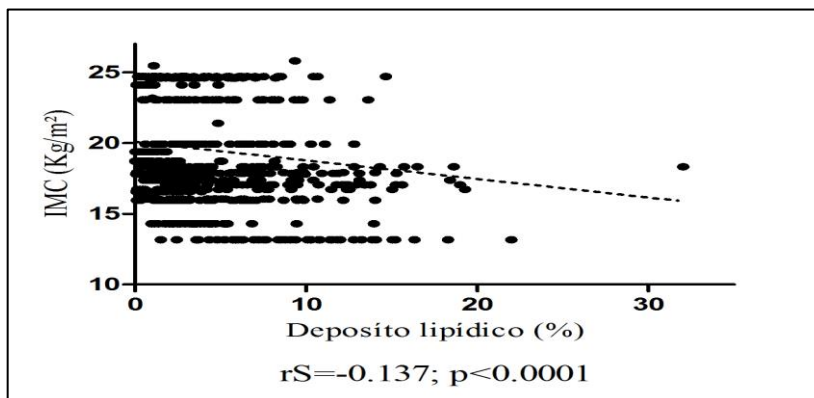


Figura 16- Correlação entre o IMC e a porcentagem do depósito lipídico na camada íntima e média de pacientes sem HAS no HC/UFTM no período de 1976 a 2015.



**DISCUSSÃO**

## **7 DISCUSSÃO**

O presente estudo comparou as características morfológicas das artérias aorta de pacientes autopsiados com e sem HAS.

O grupo hipertenso apresentou maior intensidade da aterosclerose em ambas às comparações macroscópicas e microscópicas. O tabagismo, hipertensão, diabetes e obesidade, podem levar a alterações estruturais no diâmetro da aorta (HOGERS, 2007). Fatores de risco cardiovasculares sem aterosclerose diagnosticada são evidenciadas presença de disfunção do endotélio, sinalizada pela redução da resposta endotélio-vascular à acetilcolina e bradicinina (PANZA, 1997). A disfunção endotelial é um mecanismo que realiza a interface da progressão aterosclerótica com os eventos cardiovasculares e seus fatores envolvidos (BARAC et al., 2007).

Fatores fisiopatológicos como a inflamação, fibrose e apoptose conduzem ao remodelamento do vaso sendo uma condição na qual há uma deformação estrutural da parede (KASPER et al., 2015). A remodelação pode ser representativa em duas etapas: A primeira relacionada à hipertrofia pela distensão dos vasos de grande calibre, com aumento dos componentes da matriz e volume da célula, induzindo espessamento e estreitamento luminal. Na segunda forma de remodelação vai ocasionar o estreitamento luminal sem que ocorra espessamento da parede do vaso sendo denominada eutrofia (KASPER et al., 2015 e BELLIDO et al., 2003).

A progressão das estrias gordurosas ocorre com um padrão específico nas aortas abdominais. Aorta de humanos com idade entre 15 a 24 anos expande somente as estrias gordurosas na área de superfície intimal no dorso lateral da metade distal que se modificam por lesões aumentadas em torno de 25 a 34 anos. Nos jovens adultos as estrias da aorta torácica, quase nunca são alteradas em lesões aumentadas. No LDL<sup>C</sup> aumentado e HDL<sup>C</sup> baixo, elevam os níveis de estrias gordurosas e lesões aumentadas na artéria coronária direita e aorta. Nos fumantes desenvolvem-se estrias gordurosas ocorrendo aumento de lesões somente na metade inferior da aorta, diferente dos hipertensos que gera lesões na artéria coronária direita e aorta. Nos pacientes com HAS há um gatilho de conversão das estrias para lesões, porém não afeta os jovens adultos (MCGILL et al., 2000).

A intensidade da aterosclerose na macroscopia correlacionou-se de forma positiva com a idade nos pacientes com e sem HAS. A correlação entre a propagação de calcificação aterosclerótica e o avançar da idade, revela que a aterosclerose é predominada por mulheres com mais de 55-60 anos e homens em

torno dos 40 anos. No entanto o estrogênio possui função importante no processo de proteção contra o surgimento da aterosclerose nas mulheres (FLORA et al., 1968; ALLISON et al., 2004). O que justifica na comparação macroscópica da aterosclerose com o sexo não ter apresentado diferença significativa nos grupos com e sem HAS, uma vez que a média de idade para ambos os sexos foi elevada. Além disso, as mulheres apresentaram aumento da aterosclerose no grupo com HAS, quando comparadas ao grupo sem, o que enfatiza a perda do estrogênio como fator para o desenvolvimento da aterosclerose.

Na comparação da intensidade macroscópica da aterosclerose com a etnia, não houve diferença significativa entre os grupos. Mulheres de etnia negra e de naturalidade hispânica, segundo pesquisas epidemiológicas com base étnica, em determinadas localizações apresentam maior incidência de HAS (COYLEWRIGHT et al., 2008).

No nosso estudo foi encontrada uma correlação negativa entre a intensidade macroscópica da aterosclerose e o IMC dos pacientes autopsiados, sendo essa mesma correlação encontrada para o depósito lipídico, porém de forma significativa.

Esse resultado pode ser explicado pelo fato de que o IMC não avalia a distribuição da gordura corporal por completo e, portanto não se torna uma mensuração individualizada do paciente. A medição ideal que interliga a obesidade ao risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares é a Circunferência da Cintura (CC) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011; SCARPELLINI; CARVALHO; SANTOS-HISS, 2011; SILVA; PETROSKI; PERES, 2012; GIERACH et al., 2014).

Um estudo revelou associação do excesso de peso e da obesidade, que foram avaliados pelo IMC e CC, com a HAS. O excesso de peso, detectado por indicadores antropométricos, demonstrou associação à elevação da pressão arterial (NOTTO et al., 2017). Salientando a importância da mensuração da CC para uma avaliação mais fidedigna.

Na comparação das fibras elásticas, o grupo com HAS na camada íntima e média da artéria aorta, apresentou diminuição dessas fibras quando comparado ao grupo sem HAS. A manifestação da doença hipertensiva ocasiona mudanças na matriz extracelular alterando as células musculares lisas (TOSHIHARU ISHII e NORIKO ASUWA, 2000). A disfunção do endotélio propõe que suas modificações ocorrem de maneira precoce no desenvolvimento da aterosclerose, desencadeando



a placa aterosclerótica. Uma delas é a degradação das fibras elásticas, processo este proeminente na aterosclerose devido à calcificação da elastina, que resulta em completa degradação dessas fibras (BOBRY SHEV et al., 2005).

O avançar da idade contribui para a diminuição das fibras elásticas e aumento das fibras colágenas na camada íntima e média da artéria aorta, corroborando nossos resultados com os dados da literatura. As fibras elásticas e colágenas são componentes que estão interligados na mudança luminal do vaso fornecendo elasticidade e preservação (ROBLES e MACIAS et al., 2015). Na rigidez dos vasos ocorre um aumento da resistência sanguínea em um sistema gerando o aumento dos níveis pressóricos (BELLIDO et al., 2003). O envelhecimento da aorta abdominal se deve a fatores genéticos e por estilo de vida. Alterações da placa aterogênica, perda de complacência e aumento da rigidez afetam toda a estrutura da aorta, podendo preservar-se com um estilo de vida saudável. O aumento da produção de colágeno com a idade ocasiona à dilatação arterial (SCHLATMANN e BECKER, 1977).

O grupo com HAS apresentou um aumento significativo das fibras colágenas na camada íntima e média da artéria aorta quando comparado ao grupo controle. A HAS mal controlada pode acarretar aos pacientes uma condição médica chamada dissecação aórtica que tem como processo a degradação de proteínas aliada à fibrose da artéria. Pacientes com HAS são acometidos pela redução da complacência do vaso, concomitantemente a rigidez vascular engatilhada pela arteriosclerose, acúmulo de fibras colágenas motivado pela diminuição das fibras elásticas e depósito de fibras colágenas, alterações nesses mecanismos elevam a resistência periférica do vaso (BELLIDO et al., 2003; CABALLERO-GONZALEZ, 2015). Além disso, um aumento generalizado das fibras colágenas, caracterizando a fibrose, pode ser resultado da hiperplasia de músculo liso, e também da produção de fatores de crescimento que aumentam a expressão de genes responsáveis pela produção de colágeno (IGNOTZ e MASSAGUE, 1986).

O depósito lipídico na camada íntima e média da artéria aorta foi significativamente maior no grupo com HAS em comparação ao grupo sem HAS. A disfunção do endotélio propicia modificações de maneira precoce no desenvolvimento da aterosclerose, favorecendo para que origine complicações na placa aterosclerótica (ROSS, 1999). Um estudo prospectivo realizado em pacientes vivos, avaliou os fatores de risco e comparou em pacientes com estenose aórtica

calcificada (EAC) sem associação com doença arterial coronariana (DAC). Como resultados encontraram alta ocorrência de EAC nos homens em relação as mulheres. O estudo apontou relação com os seguintes fatores de risco: dislipidemia, obesidade e HAS (SATHYAMURTHY et al.,2016).

Definida como um fator de risco clássico para EAC a hipertensão essencial deve ser tratada da forma mais adequada (STEWART et al.,1997). Outro estudo teve como objetivo identificar a incidência de DA. Foram mais de 145 casos fatais de DA em autópsias, resultando em um total de 550 casos, a maioria eram homens, apresentavam hipertensão arterial pré-existente, e alguns casos apresentaram-se esclerose do sistema vascular arterial e doença arterial coronariana (KURZ, et al.,2017).

O acúmulo de lipídios é uma lesão silenciosa no desenvolvimento da aterosclerose que por sua vez está relacionada a diferentes manifestações cardiovasculares. As doenças cardiovasculares como a HAS, apresentam o HDL disfuncional promovendo um desequilíbrio de transporte reverso de colesterol aliado a uma perda da função anti-inflamatória, propiciando o acúmulo de lipídios nas artérias (NAVAB et al, 2011).

Os fatores de risco como as dislipidemias, diabetes, hipertensão arterial e tabagismo está vinculado à severidade da aterosclerose. Os cristais de colesterol, microfilamentos liberados por neutrófilos e isquemia tem associação com a ativação do processo inflamatório, favorecendo a ruptura da placa aterosclerótica e/ou erosão endotelial (RIDKER, 2016). Além disso, podem levar ao infarto agudo do miocárdio e Acidente Vascular Cerebral (AVC) devido a atuação do fator tecidual da íntima vascular com fator VIIa circulante, promovendo a formação de trombina, de trombo e ativação plaquetária (COUGHLIN, 2000; MACKMAN, 2008).

As mulheres possuem menor prevalência quanto à doença hipertensiva, porém após a menopausa não há diferença entre os gêneros (COYLEWRIGHT et al., 2008).

Alterações bioquímicas como a perda de estrogênio, elevação da atividade do sistema renina-angiotensina, disfunção endotelial, aumento dos níveis de testosterona no plasma, estresse oxidativo, modificações do perfil lipídico e aumento de peso, contribuem com o aparecimento de doenças cardiovasculares e endócrino-metabólicas nas mulheres em fase de pós-menopausa (TADDEI et al., 1996; WASSERTHEIL-SMOLLER et al., 2000; REXRODE et al., 2003; RECKELHOFF e

FORTEPIANI, 2004; SARTORI-VALINOTTI et al., 2007; PHILIPS et al., 2008).

Nos idosos, em especial no sexo feminino ainda há um predomínio da hipercolesterolemia. Em torno de 25% dos homens e 42% das mulheres exibem o colesterol total superior a 240 mg/DI (MORAN, 2010). Com ênfase no estudo de Framingham há destaque para maior prevalência de hipercolesterolemia nos idosos do sexo feminino (CORTI, 1997; KRUMHOLZ, 1994).

Valores elevados de triglicérides e VLDL-c, podem apresentar nas mulheres no período pós-menopausa, consequência de uma menor atividade da lipoproteína lipase, e com produção deficiente de VLDL remanescente. Consequentemente essa condição estimula a proporção das partículas LDL que são definidas como densas que promove alterações oxidativas, induzindo a serem fagocitadas pelos macrófagos, originando as células espumosas que iniciam o desenvolvimento da aterosclerose (STEVENSON et al., 1993).

Comparando a intensidade do depósito lipídico na camada íntima e média da artéria aorta com a etnia, houve um aumento no grupo não branco de forma significativa nos pacientes com HAS. O perfil lipídico entre as etnias e os pacientes hispânicos apresentou maior concentração plasmática de LDL que os pacientes afro-americanos, seguido pelos pacientes brancos que expressaram maior concentração de LDL (TAKASU et al, 2010).

**CONCLUSÃO**

## **8 CONCLUSÃO**

A HAS esteve relacionada ao acúmulo de depósito lipídico na artéria aorta e se destacou por ser um fator de risco preponderante para o avanço da aterosclerose.

O avançar da idade e o sexo feminino apontou ser uma condição para o desenvolvimento acentuado do depósito lipídico.

A análise histopatológica da aterosclerose associados com HAS, ainda não são elucidados completamente e estudos morfológicos em materiais de autópsia vinculados aos fatores de risco analisados, são essenciais para atuar na atenção e prevenção das doenças cardiovasculares na clínica.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABEGUNDE, D.O. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. **Lancet**, v. 370, n. 9603, p-1929-38, 2007.

ALESSI, A. et al. First Brazilian position on resistant hypertension. **Arq Bras Cardiol**, v.100, n. 3, p. 304, 2013.

ALEXANDER, G.R.; TOMPKINS, M.; CORNELLY, D. Gestacional age reporting and preterm delivery. **Public health reports**, v. 105, n.3, p. 267-275, 1990.

ALLISON, M.A.; CRIQUI M.H., WRIGHT C.M. Patterns and risk factors for systemic calcified atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, n. 2, p. 331-336, 2004.

ALVES, F.M.B. et al. Fatores de risco cardiovascular em pacientes com doença aterosclerótica não coronariana em hospital no Sul do Brasil. Estudo caso-controle. **Ver Bras Clin Med**, v. 7, n. 3, p. 102-109, 2009.

ANDRE, C. et al. Progressive decline in stroke mortality in Brazil from 1980 to 1982, 1990 to 1992, and 2000 to 2002. **Stroke**, v. 37, n.11, p. 2784-2789, 2006.

AVEZUM, A.; PIEGAS LS.; PEREIRA JC. Risk factors associated with acute myocardial infarction in the São Paulo metropolitan region: a developed region in a developing country. **Arq Bras Cardiol**, v.84, n. 3, p.206-213, 2005.

BELLIDO, C.M. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. **Sociedad Castellana De Cardiología**, v.5, n. 3, p.141-160, 2003.

BENVENUTI, L.A. et al. Different patterns of atherosclerotic remodeling in the thoracic and abdominal aorta. **Clinics**, v.60, n. 5, p.355-360, 2005.

BOBRY SHEV, Y. V. Calcification of elastic fibers in human atherosclerotic plaque. **Atherosclerosis**, v. 180, n. 2, p. 293–303, 2005.

BORTOLOTTI, L.A.; SAFAR, M.E. Perfil da Pressão Arterial ao Longo da Árvore Arterial e Genética da Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 86, n.3, p.191-197, 2006.

BURNIER, M. et al. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. **Hypertension**, v.62, n. 2, p-218-225, 2013.

BURGAZ, A. et al. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. **J Hypertens**, v. 29, n. 4, p. 636-645, 2011.

CABALLERO-GONZALEZ, F.J. Calcium channel blockers in the management of hypertension in the elderly. **Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry**, v.12, n. 3, p.160-5, 2015.

CALHOUN D.A. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education

Committee of the Council for High Blood Pressure Research. **Circulation**, v. 117, n. 25, p. 510-526, 2008.

CATTELL, M.A.; ANDERSON, J.C.; HASLETON, P.S. Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human aorta. **Clin. Chim. Acta**, v. 245, n.1, p.73-84, 1996.

CIORLIA, LA.; GODOY MF. Cardiovascular risk factors and mortality. Long-term follow-up (up to 20 years) in a preventive program carried out by occupational medicine. **Arq Bras Cardiol**, v. 85, n. 1, p.20-25, 2005.

CHOBANIAN, A.V. et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **Hypertension**, v. 289, n. 19, p. 2560-2572, 2003.

CHOR, D. et al. Prevalence, awareness, treatment and influence of socioeconomic variables on control of high blood pressure: results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS One**, v.10, n.6, p.127-382, 2015.

COSTACHE M, Clinical or Postmortem? The Importance of the autopsy; a Retrospective Study. **Maedica- a Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 3, p. 261-265, 2014.

CORTI M.C.; BARBATO G.M.; BAGGIO G. Lipoprotein alterations and atherosclerosis in the elderly. **Curr Opin Lipidol**. v. 8, n. 4, p.236-41,1997.

COUGHLIN SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. **Nature** 2000, v.407, n.6801, p.258-64.

COYLEWRIGHT, M.; RECKELHOFF J.F.; OUYANG P. Menopause and hypertension: an age-old debate. **Hypertension**, v. 51, n. 4, p.952-9, 2008.

CUNHA, R.S. Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 11, n. 3, p.152-6, 2004.

DOCUMENTO DO BANCO MUNDIAL. Enfrentando o desafio das doenças não-transmissíveis no Brasil. Relatório Nº 32576BR. 15 de novembro de 2005. Disponível em :  
<[http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=1182-brasil-enfrentando-o-desafio-das-doencas-nao-transmissiveis-no-brasil-2&category\\_slug=doencas-nao-transmissiveis-948&Itemid=965](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1182-brasil-enfrentando-o-desafio-das-doencas-nao-transmissiveis-no-brasil-2&category_slug=doencas-nao-transmissiveis-948&Itemid=965)>. Acesso em: Julho/2017.

DE LA SIERRA, A. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. **Hypertension**, p.57, n. 5, p. 898-902, 2011.

DE SIMONE. et al. Chinali Risk factors for arterial hypertension in adults with initial optimal blood pressure: the Strong Heart Study. **Hypertension**, v. 47, n. 2, p.162-167, 2006.



- EGAN, B.M. et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. **Hypertension**, v. 62, n. 4, p. 691-7, 2013.
- EGAN, B.M.; Y. ZHAO,R.; N. AXON .US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. **JAMA**, v. 303, n. 20, p. 2043-2050, 2010.
- ESPINOSA, B.G. Generalidades sobre las necropsias. **REA:: EJAutopsy**, p. 4-18, 2008.
- FERRAZ, M.L. et al. Correlation of lifetime progress of atherosclerosis and morphologic markers of severity in humans: new tools for a more sensitive evaluation. *Clinics*, v.67, n.9, p.1072-75, 2012.
- FLORA, G.C. et al. A comparative study of cerebral atherosclerosis in males and females. **Circulation**, v.38, n.5, p. 859-69, 1968.
- FRANKLIN, S.S. Arterial stiffness and hypertension: a two-way street? **Hypertension**, v. 45, n. 3, p. 349-51, 2004.
- GAMA, H. et al. Low prevalence of hypertension with pharmacological treatments and associated factors. **Rev Saude Publica**, v. 47, n.2, p.301-8, 2013.
- GARDNER, E.; GRAY, D.J.; RAHILLY, R.O. **Anatomia Estudo Regional do Corpo Humano**, 4ª ed. Philadelphia, Guanabara Koogan, p. 679-680, 1999.
- GIERACH, M. et al. Correlation between Body Mass Index and Waist Circumference in Patients with Metabolic Syndrome. **ISRN Endocrinology**, v. 2014, p.1-6, 2014.
- GOLDMAN L.; BENNETT, JC. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 21ª Ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan AS, 2001.
- GUNES, Y. et al. The relation between the color M-mode propagation velocity of the descending aorta and coronary and carotid atherosclerosis and flow-mediated dilatation. **Echocardiography**, v. 27, n. 7, p. 895, 2010.
- HALLOCK P.; BENSON, I.C. Studies on the elastic properties of human isolated aorta. **J Clin Invest**, v. 16, n. 4, p.595-602, 1937.
- HANSSON, G. K. Inflammation, Atherosclerosis and Coronary artery disease. **N Engl J Med**, v. 352, n.16, p.1685-95, 2005.
- HE, C.M.; ROACH, M.R. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysms. **J Vasc Surg**, v. 20, n.1, p. 6-13, 1994.
- HENRY, C. Effects of Coronary Heart Disease Risk Factors on Atherosclerosis of Selected Regions of the Aorta and Right Coronary Artery. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**. v. 20, n.3, p. 836-845, 2000.

HOGERS, J.C. et al. Intrauterine exposure of maternal atherosclerotic risk factors increases the susceptibility to atherosclerosis in adult life. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 27, n. 10, p. 2228-35, 2007.

HOLLANDA L. et al. Hipertensão arterial sistêmica e doença aterosclerótica: vilões que andam juntos. **Rev Bras Hipertens**, v.14, n. 4, p.280-285, 2007.

IGNOTZ, R.A.; MASSAGUÉ, J. Transforming growth factor-beta stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. **J. Biol .Chem**, v.261, n. 9, p.4337-4345, 1986.

INZITARI D.; M. ELIASZIW.; P. GATES. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. **N. Engl. J. Med**, v. 342, n. 23, p. 1693-1700, 2000.

JAMES, P. A. et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8). **JAMA**, v.311, n. 5, p. 507-520, 2014.

JUDD E.; CALHOUN DA. Apparent and true resistant hypertension: definition, prevalence and outcomes. **J Hum Hypertens**, v. 28, n. 8, p.463-468, 2014.

JUNQUEIRA, G, BIGNOLAS R, BRENTANI R. Picrosirius staining plus polarization microscopy, a specific method for collagen detection. **The Histochemical Journal**, v.11, n. 4, p. 447-455 1979.

KASPER, D.L, et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.

KANNEL, W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. **JAMA**, v. 275, n. 20, p.1571-1576, 1996.

KIMURA L. et al. Multilocus family-based association analysis of seven candidate polymorphisms with essential hypertension in an African-derived semi-isolated Brazilian population. **Int J Hypertens**, v. 2012, ID 859219, p. 8, 2012.

KRIEGER E.M. et al. Resistant hypertension optimal treatment trial: a randomized controlled trial. **Clin Cardiol**, v.37, n. 6, p. 388, 2014.

KRUMHOLZ, H.M. et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. **JAMA**, v. 272, n. 17, p. 1335-40,1994.

KUMAR V.; ABBAS A. K.; FAUSTO N. Robbins e Cotran patologia: **bases patológicas das doenças**. 7. ed. Elsevier, cap.6, p. 267, 2005.

KURELLA TAMURA M.D.; XIE,K.; YAFFE,D.L. Cohen Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study Clin. **J. Am. Soc. Nephrol**, v. 6, n. 2, p. 248-256, 2011.

- KURZ, S.D. et al. Insight into the Incidence of Acute Aortic Dissection in the German Region of Berlin and Brandenbur. **International Journal of Cardiology**, v. 241, p.326-329, 2017.
- KIMURA L. Genomic ancestry of rural African-derived populations from Southeastern Brazil. **Am J Hum Biol**, v. 25, n. 1, p. 35-41, 2013.
- LANDI, F. et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 47, n.9, 1999.
- LAURENT, S. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. **Hypertension**, v. 37, n. 5, p.1236–124, 2001.
- LAURENT S. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **Eur Heart J**, v. 27, n. 21, p. 2588–2605, 2006.
- LERMAN, A.; ZEIHNER, A.M. Endothelial function: cardiac events. **Circulation**, v. 111, n. 3, p. 363–368, 2005.
- LEWINGTON S. et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual bloodpressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. **Lancet**, v. 361, n. 9362, p.1060.
- LIM, S.S. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**, v.381, n. 9867, p. 628, 2013.
- LORELL, B.H.; CARABELLO B.A. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. **Circulation**, v. 102, n. 4, p. 470-479, 2000.
- MACKMAN, N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. **Nature**, v. 451, n.7181, p.914-8, 2008.
- MCKEE, W.P.; P.A, CASTELLI, P.M. MCNAMARA. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. **N Engl J Med**, v. 285, n. 26, p. 1441-1446, 1971.
- MORAN. et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**. v. 3, n.3, p. 243-252, 2010.
- MURABITO, J.M. et al. Intermittent claudication. A risk profile from the Framingham Heart Study. **Circulation**, v.96, n. 1, p.44-49, 1997.
- MUXFELDT, E.S., DE SOUZA F., SALLES, G.F. Resistant hypertension: a practical clinical approach. **J Hum Hyperten**, v. 27, n.11, p.657-662, 2013.

NASCIMENTO-NETO, R.M. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Atlas corações do Brasil**. Rio de Janeiro, v.1, p.1-124, 2006.

NOTTO V.O. Associação entre índice de massa corporal e circunferência da cintura com hipertensão arterial em caminhoneiros. **Rev. Cereus**, v. 9, n. 1, p.163-177, 2017.

PEDROSA, R.P. et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. **Hypertension**, v. 58, n.5, p. 811-7, 2011.

PHILLIPS G.B.; JING T.; HEYMSFIELD SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. **Metabolism**, v. 57, n.6, p-838-44, 2008.

PIOTROWICZ K. et al. **Pharmacological management of hypertension in the elderly--certitudes and controversies.Current pharmaceutical design**. v.20, n.38, p.5963-7, 2014.

PIZZI, O. et al. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. Pulse wave velocity – methodology and prognostic implications in hypertension. **Rev Bras Hipertens**, v.13, n.1, p. 59-62, 2006.

RECKELHOFF, J.F.; FORTEPIANI, L.A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. **Hypertension**, v. 43, n. 5, p-918-23, 2004.

REXRODE, K.M. et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. **Circulation**, v.108, n.14, p-1688-93, 2003.

RIDKER, P.M. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. **Circ Res**, v. 118, n. 1, p-145-56, 2016.

ROBLES, N.R.; MACIAS J.F. Hypertension in the elderly. **Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry**, v.12, n.3, p.136-45, 2015.

ROTHENBERG K. The Autopsy through History. In Ayn Embar-seddon, Allan D. Pass (eds). Forensic Science. **Salem Press**, p. 100–100, 2008.

ROSS R. Atherosclerosis- an inflammatory disease. **N Engl J Med**. v.340 ,n.2 ,p-115-26.

SCALA LC.; MAGALHÃES LB.; Machado A. Epidemiologia da hipertensão arterial sistêmica. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**. Livro Texto da Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2ª. ed. São Paulo: Manole, p. 780-5, 2015.

SBD. Sociedade Brasileira de Diabetes. Cuidados de Enfermagem em Diabetes Mellitus. Departamento de Enfermagem da Sociedade. Manual de Enfermagem. São Paulo, cap.3, p.1-173, 2009. Disponível em : <

[http://www.saudedireta.com.br/docsupload/13403686111118\\_1324\\_manual\\_enfermagem.pdf](http://www.saudedireta.com.br/docsupload/13403686111118_1324_manual_enfermagem.pdf)>. Acesso em: Julho/2017.

SANTOS, C.J.M.; HAIBARA, S.A. Reflexos cardiovasculares e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v.8, n.1, p.30-40, 2001.

SARTORI-VALINOTTI J.C. et al. Sex differences in oxidative stress and the impact on blood pressure control and cardiovascular disease. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v.34, n. 9, p-938-45, 2007.

SATHYAMURTHY, I. Risk factor profile of calcific aortic stenosis. **Indian Heart Journal**. v. 68, n.6, p.828-831, 2016.

SCARPELLINI, E.S.; CARVALHO, E.E.V.; SANTOS HISS, M.D.B. Associação entre circunferência abdominal e hipertensão arterial em mulheres com segmento nas equipes de saúde da família no município de bebedouro/sp. **Revista Epeq Fafibe**, v. 1, p. 81-85, 2011.

SCHLATMANN T.J.; BECKER A.E. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. **Am J Cardiol**, v. 39, n.1, p.13-20, 1977.

SCHVARTZMAN P.R. Ressonância Magnética na avaliação de dano em órgão-alvo cardíaco em hipertensão. **Revista Brasileira Hipertensão**, v.14, n. 3, p.177-179, 2007.

SHEREBIN, M.H.; HEGNEY J.E.; ROACH, M.R. Effects of age on the anisotropy of the descending human thoracic aorta determined by uniaxial tensile testing and digestion by NaOH under load. **Can J Physiol Pharmacol**. v.67, n.8, p. 871-878,1989.

SILVA, D.A.S.; PETROSKI, E.L.; PERES, M.A. Is high body fat estimated by body mass index and waist circumference a predictor of hypertension in adults? A population-based study. **Nutrition Journal**, v. 11, n. 1, p.11-112, 2012.

SIMÃO, A.F. et al. I Diretriz Brasileira de prevenção cardiovascular. **Arq Bras Cardiol**, v.101, n.6, suppl. 2, p.1-63, 2013.

SILVER, F.H; HORVATH,I.; FORAN,D.J. Viscoelasticity of the vessel wall: the role of collagen and elastic fibers. **Crit.Rev.Biom.Eng**, v.29 ,n.3, p.279-302, 2001.

SIQUEIRA, J.P. Revertendo Aterosclerose? **Rev. Fac. Ciênc. Méd, Sorocaba**, v. 11, n. 3, p. 41, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v.1, p.1-48, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v.95, n. 1, supl.1, p.1-51, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. 7ª Diretriz Brasileira de hipertensão arterial. **Arq Bras Cardiol**, cap. 1, v.107, n.3, supl.3, p.1-83, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Brazilian Guidelines on Hypertension. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n.1, supl.1, p. 1-51, 2010.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO .Guidelines de 2013 da ESH/ESC para o Tratamento da Hipertensão Arterial. **Journal of hypertension**, v.39, p. 1-92, 2014.

STEVENSON J.C.; CROOK D.; GODSLAND I.F. Influence of age and menopause on serum lipids and lipoproteins in healthy women. **Atherosclerosis**, v. 98, n.1, p. 83-90,1993.

STEWART B.F, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. **J Am Coll Cardiol**, v. 29, n.3, p.630–634,1997.

SUNG, E.C.; FRIEDLANDER, A.H.; KOBASHIGAWA, J.A. The prevalence of calcified carotid atheromas on the panoramic radiographs of patients with dilated cardiomyopathy. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod**, v.97, n.3, p.404-407, 2004.

TADDEI S. et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. **Hypertension**, v. 28, n.4, p.576-582,1996.

TAKASU, J. et al. Relationship between common carotid intima-media thickness and thoracic aortic calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. **Atherosclerosis**, v. 209, n. 1, p. 142-146, 2010.

TOSHIHARU ISHII, M.D.; NORIKO ASUWA. Collagen and elastin degradation by matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase in aortic dissection. *Human Pathology*, v.31, n.6, p.640-646, 2000.

VÉLAZQUEZ-MONROY, O.; ROSAS M.; A, Lara. Prevalence and interrelations of non communicable chronic disease and cardiovascular risk factors in Mexico. **Arch Cardiol Mex**, v.73, n. 1, p.62-77, 2003.

VERSARI, D. et al. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. **Diabetes Care**, v. 32, Suppl 2, p. 314–321, 2009.

VLACHOPOULOS C.; AZNAOURIDIS K.; STEFANADIS C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. **J Am Coll Cardiol**, v. 55, n.13 p.1318–1327, 2010.

WASSERTHEIL-SMOLLER S. et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. **Hypertension**, v. 36, n.5, p-780-790, 2000.

WEBER, M.A. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. **J Hypertens**, v. 32, n.1, p3-15, 2014.

WILLIAMS MA. Quantitative methods in biology. In: Practical methods in electron microscopy. Edited by Glaubert AM. Elsevier North-Holland Biomedical Press. Amsterdam. **The Netherlands**, v.6, n. 3, p.233, 1977.

WILLIAMS B. The year in hypertension. **Jacc**, v.55, n.1, p-66-73.

WITKIEWICZ, W. Biomechanical characteristics of the abdominal aortic wall. **Acta Angiol**, v. 13, n.3, p.122-9, 2007.

WOLF PA. et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. **Stroke**, v.22, n. 3, p. 312-318.

World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8–11 December 2008. 2011. World Health Organization. Disponível em:<[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf)>. Acesso em: 02. Jun.2017.

World Health Organization (WHO). Cardiovascular disease. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva: WHO; 2013. Disponível em:<[http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension/en](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en)>. Acesso em: 19. Jun.2017.

XIAO, W. et al. Inflammation and oxidative stress, rather than hypoxia, are predominant factors promoting angiogenesis in the initial phases of atherosclerosis. **Mol Med Rep**, v. 12, n.3, p. 3315-3322, 2015.

YUSUF S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. **Lancet**, v.364, n. 9438, p.937-952, 2004.

ZANESCO, A., ANTUNES E. Effects of exercise training on the cardiovascular system: pharmacological approaches. **Pharmacol Ther**. v. 114, n.3, p.307-17,2007.

ZANESCO, A.; ZAROS, P. R. Exercício físico e menopausa. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 31, n. 5, p. 254-261, 2009.

ZARINS C.K.; XU C.; GLAGOV S. Atherosclerotic enlargement of the human abdominal aorta. **Atherosclerosis**. v.155: n.1, p.157-64, 2001.

**ANEXO**



## 10 ANEXO

## ANEXO A – Folha de Aprovação CEP

