

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO**

**Érika Cruz da Silva**

**Aterosclerose na artéria carótida interna direita e esquerda  
associada ao envelhecimento no encéfalo de autopsiados**

**UBERABA - MG  
2015**

**Érika Cruz da Silva**

***Aterosclerose na artéria carótida interna direita e esquerda associada ao envelhecimento no encéfalo de autopsiados***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Básica e Experimental” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

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

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

**UBERABA – MG  
2015**

## Ficha catalográfica

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

S579a Silva, Érika Cruz da  
Aterosclerose na artéria carótida interna direita e esquerda associada ao envelhecimento no encéfalo de autopsiados / Érika Cruz da Silva. -- 2015.  
53 f. : il., fig., graf., tab.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) -- Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2015

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

Coorientador: Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira

1. Aterosclerose. 2. Artéria carótida externa. 3. Artéria carótida interna. 4. Tecido elástico. 5. Colágeno. 6. Autópsia. I. Ferraz, Mara Lúcia da Fonseca. II. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. III. Título.

CDU 616.13-004.6

Érika Cruz da Silva

Aterosclerose na artéria carótida interna direita e esquerda associada  
ao envelhecimento no encéfalo de autopsiados

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Básica e Experimental” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Orientadora: Mara Lúcia da Fonseca Ferraz.

Uberaba, 23 de Novembro de 2015.

Banca Examinadora:

---

Universidade Federal do Triângulo Mineiro

---

**ProfªDrª Flávia Aparecida de Oliveira**  
Universidade de Federal de Goiânia

---

**ProfªDrª Lívia Ferreira Oliveira**  
Universidade Federal do Triângulo Mineiro

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais Orialdo e Edith! Os primeiros mestres que conheci e a quem devo imenso amor, respeito e admiração!*

*Muito obrigada!*

*Com todo o meu amor!*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus pelo dom da vida e pela serenidade nos momentos necessários.

À minha orientadora Mara Lúcia

Pela oportunidade de poder enriquecer meus estudos, pela confiança, compreensão e toda a generosidade durante a caminhada.

Ao meu co-orientador Vicente

Por todas as palavras de ensinamento, por todo o conhecimento dividido e por todo apoio didático.

Aos pacientes, sem os quais este trabalho não seria possível.

Aos professores e servidores da Disciplina de Patologia Geral

Por toda ajuda que necessitei, pelos entendimentos em momentos precisos.

À banca examinadora da tese

Pela gentileza de avaliar meu trabalho e me ajudar a traçar objetivos e metas.

Aos colegas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Pelo convívio agradável, e pela amizade construída, especialmente às Lulusinhas, fiéis companheiras.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Por tanto conhecimento passado em aulas agradabilíssimas.

Agradeço especialmente a Maria Helena, Márcia e Guilherme por todo o apoio durante este processo.

Agradeço minha FAMÍLIA e AMIGOS por todo o suporte, compreensão, palavras amigas e orientação para que eu chegasse até aqui. Sem o amor de vocês nada seria possível.

Meu Pai e minha Mãe, obrigada por tanto incentivo, amor, compreensão e exigências! Logo cedo aprendi o valor do estudo e hoje concluo mais uma etapa graças a vocês!

Muito Obrigada!

## **APOIO FINANCEIRO**

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

## RESUMO

A aterosclerose pode resultar em graves lesões e que tendem a se agravar com o tempo e dentre estas lesões, estão as doenças cerebrovasculares que são responsáveis por alta incidência de morbidade e mortalidade na população mundial. A aterosclerose se caracteriza pelo acúmulo progressivo de colesterol na camada íntima da parede das artérias de grande e médio calibre, conduzindo à formação de placas que podem obstruir a luz das artérias. A aterosclerose geralmente não se constitui como causa de morte, entretanto, atua como fator responsável por doenças cardiovasculares. Diversos fatores estão relacionados com a patogênese da aterosclerose. O objetivo do trabalho foi quantificar, através do método morfométrico, a porcentagem de fibras elásticas e colágenas das artérias carótidas internas, de acordo com a idade, a intensidade de aterosclerose e a causa de morte. As amostras de artérias carótidas foram obtidas de autópsias realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba – Minas Gerais, no período de 1997 a 2009. Os dados dos pacientes selecionados como a idade e a causa de morte foram obtidos nos laudos de autópsias. A análise semi-quantitativa de aterosclerose foi realizada com lâmina corada com Hematoxilina e eosina, examinada em microscópio de luz comum, com objetiva de 20x. A quantificação das fibras elásticas foi realizada por meio da coloração Verhoeff, examinada com aumento final de 620x. A quantificação das fibras colágenas foi realizada na lâmina corada por Picrosírius, examinada sob luz polarizada, com aumento final de 620x. A análise foi realizada pelo software de morfometria *LeicaQWin Plus*<sup>®</sup>. A análise estatística foi realizada por meio do software *GraphpadPrism 6.05*. O grupo de pacientes maiores que 50 anos apresentaram intensidade aumentada de aterosclerose, quanto analisada semi-quantitativamente, mas sem diferença significativa. Na relação entre grupo de pacientes maiores que 50 anos e o aumento da idade, houve correlação negativa e significativa de fibras elásticas nas artérias carótidas internas sendo que quanto maior a idade menor a quantidade de fibras elásticas nos campos analisados. Na relação entre grupo de pacientes maiores que 50 anos e aumento da idade, houve correlação positiva e não significativa entre a porcentagem de fibras colágenas nas artérias carótidas internas, ou seja, quanto maior a idade, maior a quantidade de fibras colágenas nos campos analisados. Os pacientes com causa de morte cardiovascular tiveram maior quantidade de fibras colágenas nas artérias carótidas internas, mas sem diferença significativa. As fibras elásticas e fibras colágenas sofreram influência ao aumento da idade. A idade pode ser fator determinante no desenvolvimento das alterações morfológicas observadas nas artérias carótidas internas estudadas no processo de envelhecimento. Assim como a causa de morte cardiovascular.

**Palavras-chave:** Artéria carótida, Fibras elásticas, Fibras colágenas, Autópsia



## ABSTRACT

Atherosclerosis can result in serious injury and tend to worsen over time and among these injuries are cerebrovascular diseases that are responsible for high rates of morbidity and mortality in the world population. Atherosclerosis is characterized by the progressive accumulation of cholesterol in the intimal layer of the wall of the large and medium-sized arteries, leading to the formation of plaques that can obstruct the lumen of the arteries. Atherosclerosis generally does not constitute a cause of death, however, it acts as a factor responsible for cardiovascular disease. Several factors are related to the pathogenesis of atherosclerosis. The objective was to quantify, through morphometric method, the percentage of elastic and collagen fibers of the internal carotid arteries, according to age, the intensity of atherosclerosis and the cause of death. The samples of the carotid arteries were obtained from autopsies performed at the Hospital of the Federal University of Triangulo Mineiro, Uberaba - Minas Gerais, from 1997 to 2009. The data of the selected patients such as age and cause of death were obtained from reports autopsies. Semi-quantitative analysis was performed with atherosclerosis slide stained with hematoxylin and eosin, examined in ordinary light microscope with a 20x objective. The quantification of elastic fibers was performed by Verhoeff staining, examined with a final magnification of 620x. Quantification of collagen fibers was held at the stained slide by Picrosirius, examined under polarized light, with final increase of 620x. The analysis was performed by the morphometry LeicaQWin Plus® software. Statistical analysis was performed using the software GraphpadPrism 6:05. The group of patients older than 50 years had increased intensity of atherosclerosis, as analyzed semi-quantitatively, but without significant difference. In the relationship between the group of patients older than 50 years and increasing age, there was a negative and significant correlation of elastic fibers in the internal carotid arteries and the higher the younger the amount of elastic fibers in the analyzed fields. In the relationship between the group of patients older than 50 years and increasing age, there was a positive and no significant correlation between the percentage of collagen fibers in the internal carotid arteries, ie, the higher the age, the greater the amount of collagen fibers in the analyzed fields. Patients with cardiovascular cause of death had a greater amount of collagen fibers in the internal carotid arteries, but without significant difference. The elastic fibers and collagen fibers were influenced by increasing age. The age may be a determining factor in the development of the morphological changes observed in the internal carotid arteries studied the aging process. As the cause of cardiovascular death.

Keywords: Carotid artery, elastic fibers, collagen fibers, Autopsy

## LISTA DE ABREVIATURAS

HC/UFTM	Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro
n	Número de indivíduos
ONU	Organização das Nações Unidas
ONUBR	Nações Unidas no Brasil
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
p	Nível de significância
r	Coeficiente de Pearson
rS	Coeficiente de Spearman
U	t de Student
T	Mann-Whitney
$\chi^2$	Qui-quadrado
HDL	Lipoproteína da alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

## LISTA DE SÍMBOLOS

g	grama
%	Porcentagem
®	Marca Registrada
$\mu\text{m}$	micrômetro
°C	grau Celsius
v	volume
mm <sup>2</sup>	milímetros quadrados
$\mu\text{l}$	microlitro

<b>Figura 1. Análise macroscópica da Artéria carótida interna .....</b>	<b>32</b>
<b>Figura 2. Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Hematoxilina e eosina.....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 3. Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Picrosirius.....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 4- Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Verhoeff.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 5. Análise Morfológica.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 6- Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Verhoeff.....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 7- Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Picrosirius.....</b>	<b>35</b>
<b>Figura 8. Comparação da intensidade da aterosclerose na camada íntima das artéria carótida interna direita e esquerda .....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 9. Comparação da porcentagem de fibras elásticas da camada íntima da artéria carótida interna.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 10. Comparação da porcentagem de fibras colágenas da camada íntima da artéria carótida interna direita e esquerda.....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 11. Correlação entre porcentagens de fibras elásticas da camada íntima da artéria carótida interna direita e esquerda e a idade.....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 12. Correlação entre a porcentagem de fibras colágenas da camada íntima da artéria carótida interna direita e esquerda e a idade .....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 13. Comparação entre porcentagem das fibras elásticas da camada íntima da artéria carótida interna direita em relação a causa de morte cardiovascular e não-cardiovascular .....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 14. Comparação entre porcentagem das fibras colágenas da camada íntima da artéria carótida interna direita em relação a causa de morte cardiovascular e não-cardiovascular.....</b>	<b>41</b>

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1.</b> Características gerais da amostra dos 34 pacientes estudados.....	<b>38</b>
--	-----------

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
1-SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	14
2-ARTÉRIA CARÓTIDA INTERNA DIREITA E ESQUERDA .....	15
3-O ENVELHECIMENTO .....	17
4-REMODELAMENTO .....	19
5-ATEROSCLEROSE .....	20
6-FISIOPATOLOGIA DA ATEROSCLEROSE.....	22
<b>HIPÓTESE .....</b>	<b>26</b>
<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>27</b>
<b>OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>28</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>28</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>29</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>30</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>42</b>
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>

## **Introdução**

Informações da Organização Mundial de Saúde em 2014 (OMS) evidenciaram que nas próximas décadas a população mundial com mais de 60 anos vai ultrapassar os atuais 841 milhões. Serão 2 bilhões até 2050, tornando as doenças crônicas e o bem-estar da terceira idade novos desafios de saúde pública mundial. Estima-se que em 2020, pela primeira vez na história, o número de pessoas com mais de 60 anos será maior que o de crianças até cinco anos. Espera-se que 80% dos idosos estarão em países de baixa e média renda (NAÇÕES UNIDAS DO BRASIL, 2014).

O aumento da longevidade se deve, especialmente nos países de alta renda, em sua maior parte, ao declínio nas mortes por doenças cardiovasculares – como acidente vascular cerebral e doença cardíaca isquêmica - passando por intervenções simples e de baixo custo para reduzir o uso do tabaco e a pressão arterial elevada. Embora as pessoas estejam vivendo mais também nos países de baixa e média renda, elas não necessariamente estão mais saudáveis. É necessário que os sistemas de saúde encontrem estratégias eficazes para que possam enfrentar os problemas enfrentados por uma população mundial mais envelhecida, a crescente carga de doenças crônicas vai afetar muito a qualidade de vida dos idosos (NAÇÕES UNIDAS DO BRASIL, 2014).

### **1- O Sistema nervoso central**

O sistema nervoso é formado no início da terceira semana do desenvolvimento embrionário como uma placa de ectoderma espessada; a

placa neural. A partir da placa neural, surgem as pregas neurais que se fundem e desenvolve-se o tubo neural. A partir da fusão, as extremidades abertas do tubo neural formam os neuroporos cefálico e caudal. O neuroporo cefálico segue em direção cefálica se fechando até o vigésimo quinto dia de gestação (SADLER, 2013).

Durante a quarta semana de gestação, formam-se três vesículas encefálicas primárias: o encéfalo anterior ou proencéfalo, o encéfalo médio ou mesencéfalo e o encéfalo posterior ou rombencéfalo. Os hemisférios cerebrais originam-se de evaginações das paredes laterais do proencéfalo na quinta semana de desenvolvimento embrionário. A superfície dos hemisférios cerebrais é lisa e com o seu crescimento, desenvolvem-se sulcos e giros que permitem um aumento da superfície do córtex cerebral, sem exigir um aumento no tamanho do crânio (MAIA, 2005).

O prosencéfalo consiste no telencéfalo, que dá origem aos hemisférios cerebrais, e no diencéfalo que forma o cálice óptico, hipófise, hipotálamo dentre outras estruturas. O crescimento contínuo dos hemisférios cerebrais nas direções anterior, dorsal e inferior resulta na formação dos lobos frontal, temporal e occipital, respectivamente. Durante a fase final da gestação, a superfície dos hemisférios cresce tão rápido que ocorrem transformações na superfície separadas por fissuras e sulcos formando os giros (SADLER, 2013).

## **2- Artérias Carótidas Internas Direita e Esquerda**

Os vasos sanguíneos se formam de duas maneiras diferentes: por vasculogênese, onde os vasos se originam de ilhotas sanguíneas, e por angiogênese, que é o brotamento a partir de vasos sanguíneos. As primeiras

ilhas sanguíneas aparecem no mesoderma por volta da terceira semana de gestação. Depois que o processo estabelece um leito vascular primário, a vasculatura adicional é adicionada por meio da angiogênese (SADLER, 2013).

Na fase embrionária, a artéria carótida interna pode ser vista irrigando o prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. Surge entre a sexta e oitava semana de gestação. Anastomoses arteriais suprem a maior parte do segmento proximal da parte posterior do cérebro por meio das artérias neurais longitudinais bilaterais (RAYBAUD, 2010).

Durante a quarta semana de desenvolvimento fetal, os arcos faríngeos se desenvolvem, e são suprimidos por artérias que são os arcos aórticos. As carótidas comuns são derivadas da porção proximal do terceiro par de arcos aórticos. As porções distais do terceiro par se juntam com as aortas dorsais para formar as carótidas internas. O primeiro arco aórtico contribui para formação das carótidas externas (MOORE, 2004).

O arco da aorta dá origem a três ramos principais: da direita para a esquerda, esses ramos são o tronco braquiocefálico, a artéria carótida comum esquerda e a artéria subclávia esquerda. O tronco braquiocefálico origina a artéria carótida comum direita e a artéria subclávia direita. As carótidas comuns direita e esquerda ascendem até o nível da quarta vértebra cervical ou da borda superior da lâmina da cartilagem tireóide, quando então se bifurcam em carótida externa, medialmente, e carótida interna, lateralmente (GARDNER, 1988).

A artéria carótida interna é ramo da bifurcação da carótida comum. Após um longo trajeto no pescoço, entra na cavidade craniana pelo canal carotídeo do osso temporal. Em seguida perfura a dura-máter e a aracnóide. Integrante do



Polígono de Willis, as artérias carótidas internas originam, de cada lado, uma artéria cerebral média e uma anterior (GARDNER, 1988).

A carótida interna, assim como outras artérias, é formada por três camadas: a túnica íntima formada por epitélio sustentado por pequena quantidade de tecido conjuntivo frouxo, a túnica média que consiste em porções variáveis de músculo liso e tecido elástico e a túnica externa ou túnica adventícia, que se compõe tanto de fibras colágenas quanto de fibras elásticas (GARDNER, 1988). A parede arterial tem uma estrutura de camadas altamente organizada que consiste de várias células e componentes da matriz extracelular. A camada média em particular é composta por densas células musculares lisas e fibras elásticas organizadas de forma concêntrica. Esta camada desenvolve importante papel na manutenção da pressão sanguínea, mesmo em variações do estresse hemodinâmico. Em condições fisiológicas, as células musculares lisas sintetizam elastina e outras moléculas, que são incorporadas a fibras elásticas e arranjadas em anéis concêntricos de camadas elásticas em volta da camada media arterial (WAGENSEIL et al., 2009).

### **3- O envelhecimento**

A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) define envelhecimento como “um processo sequencial, individual, acumulativo, irreversível, universal, não patológico, de deterioração de um organismo maduro, próprio a todos os membros de uma espécie, de maneira que o tempo o torne menos capaz de fazer frente ao estresse do meio-ambiente e, portanto, aumente sua possibilidade de morte” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006; OPAS, 2003).

Em quase todos os países do mundo, o grupo populacional que mais cresce é o de pessoas com idade igual ou superior a 80 anos, tendo a previsão de duplicação nos próximos dois decênios, o que representa uma mudança populacional sem precedentes (OMS/OPAS; 1998).

O envelhecimento é um processo, que ocorre durante toda a vida, do nascimento à morte, e é acompanhado pelo declínio das funções biológicas da maior parte dos órgãos, como a redução do fluxo renal, do débito cardíaco, da tolerância à glicose, da capacidade vital dos pulmões, da massa corpórea e da imunidade celular (VITORELLI et al., 2005).

O envelhecer pode variar de indivíduo para indivíduo sendo mais lento para alguns e mais rápido para outros. Fazem parte desta variância fatores como o estilo de vida, condições sócio-econômicas, doenças crônicas (CAETANO, 2006).

A idade cronológica é aquela transcorrida desde o nascimento, em número de anos vividos, enquanto a idade biológica é demonstrada pelo organismo, quando comparada a valores normativos (FECHINE et al., 2012). Para Shephard (2003), a meia-idade compreende a faixa etária situada de 40 a 65 anos. É o período em que os principais sistemas biológicos começam a apresentar declínios funcionais, sendo que estes declínios variam de 10 a 30% em relação aos valores máximos de quando uma pessoa era adulto- jovem.

No processo de envelhecimento ocorre a diminuição das fibras elásticas e aumento das fibras colágenas. Estes fatores, que resultam no aumento da rigidez do vaso também são encontrados na aterosclerose e com bastante frequência, assim como calcificações nas paredes arteriais (GALLAHUE, 2005).

#### **4- Remodelamento das fibras elásticas e colágenas**

O colágeno é uma das proteínas mais abundantes no corpo humano. Contem cadeias peptídicas dos aminoácidos glicina, prolina, lisina, hidroxilisina, hidroxiprolina e alanina que são organizadas de forma paralela ao eixo, formando as fibras colágenas que dão resistência e elasticidade à estrutura em que está presente. Está relacionada com vários tecidos por ter grande variabilidade estrutural. O colágeno, por esta diversidade de tecidos ao qual participa, também está relacionado a múltiplos processos como lesões teciduais, remodelamento estrutural, cicatrização, dentre outros (SILVA e PENNA, 2012; TUER et al., 2011).

A fibra elástica é formada pela proteína elastina, miofibrilas e fibrilinas. São separadas umas das outras, não constituindo feixes, como no caso das fibras colágenas. São dotadas de elasticidade e estão presentes em regiões que requerem flexibilidade, como músculo e adjacências e vasos sanguíneos. Têm relação com estrutura de vários tecidos. Além disso, a literatura mostra que com o envelhecimento, a estrutura do aminoácido da elastina sofre modificações (TSAMIS et al., 2013).

A matriz extracelular é o principal componente encontrado na íntima arterial, principalmente nas áreas de espessamento, podendo constituir mais de 60% do volume dessa camada. O colágeno é um dos principais componentes da matriz, desenvolvendo um importante papel de ligação entre o endotélio e a matriz subendotelial, que contribui para a integridade do endotélio. Colágenos tipo I e III são os mais encontrados (STARY et al., 1992).

A complacência vascular tem capacidade de armazenamento do vaso e a distensibilidade refletem a elasticidade arterial e são a chave para biomecânica e homeostase vascular (LIU et al., 2013).

## **5- Aterosclerose**

Etimologicamente, a palavra aterosclerose vem do grego *athéros* - papa, mingau - e *sclerós* – endurecimento. O termo foi criado por Marchand, em 1904, para descrever a esclerose do vaso que era acompanhada de depósitos gordurosos (DUQUE, 1998).

A aterosclerose afeta os vasos sanguíneos periféricos e centrais, que tendem a se agravar com o tempo. Ela se caracteriza pelo acúmulo progressivo de colesterol na camada íntima da parede das artérias de grande e médio calibre, conduzindo à formação de placas que podem obstruir a luz (KRAUSE et al., 2007; RICE et al., 2007).

A aterosclerose é uma doença da camada íntima das artérias, ou seja, de uma camada de tecido endotelial, que carece de capilares, vasos linfáticos, e nervos. No entanto, nas fases finais de desenvolvimento da lesão, a camada adventícia também contribui para o desenvolvimento a doença, transformando a íntima em uma camada espessada com formações neovasculares originários da *vasa vasorum* (vasos sanguíneos que irrigam a adventícia das artérias) (KOVANEN et al., 2007).

Placas ateroscleróticas avançadas variam em sua arquitetura, variando de uma lesão sólida fibrosa com um pequeno núcleo lipídico e uma cápsula espessa a uma lesão com um grande núcleo lipídico e uma fina cápsula. Uma

placa com uma cápsula espessa é essencialmente estável, enquanto que uma placa com uma fina cápsula é propensa à ruptura (LIBBY, 1995). No local da ruptura, a lesão trombogênica torna-se exposta. É formado um trombo local rico em plaquetas. Tal placa trombo-coberta é chamada de placa complicada o que pode causar complicações clínicas, tais como angina instável e infarto do miocárdio (FUSTER et al., 2005).

A íntima é a região da parede arterial que se estende da superfície endotelial à margem luminal da camada média. A lâmina elástica interna, geralmente considerada parte da camada média, define a borda entre a íntima e a média. A camada íntima é composta por duas subcamadas, sendo a mais interna, adjacente à luz arterial, denominada camada de proteoglicanos, e a externa, camada músculo elástica (STARY et al., 1992).

Propriedades elásticas deficientes são associadas à disfunção arterial (CHENG et al., 2002; LIU et al., 2013). O desenvolvimento de depósitos lipídicos provoca várias mudanças no colágeno da camada íntima. Um aumento generalizado no colágeno, 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 em uma variedade de células (MORTON et al., 1982; IGNOTZ et al., 1986). Esse remodelamento arterial pode provocar alterações no diâmetro e na espessura do vaso devido ao aumento da espessura média da camada íntima das artérias (STRONG, 1992).

A espessura da íntima e a presença de placas carotídeas são entidades biologicamente e geneticamente distintas, que representam diferentes fenótipos de aterosclerose. As placas são manifestações focais de

aterosclerose, enquanto o aumento da espessura média da íntima é reflexo da hipertrofia da camada média, principalmente por causa hipertensiva. No processo de inflamação, que dá início à formação da placa ateromatosa, as células musculares lisas da íntima sintetizam colágeno, fibras elásticas e proteoglicanos para a matriz extracelular (INSULL, 2009). Mutações genéticas que provocam perda de fibras elásticas produzem um efeito protetor em relação à aterosclerose, apesar de ser fator predisponente para aneurismas e dissecções. As calcificações que ocorrem nas placas ateroscleróticas carotídeas podem afetar também as fibras elásticas, devido a calcificação da elastina, que resulta em completa degradação das fibras elásticas (BOBRY SHEV, 2005).

## **6- Fisiopatologia da aterosclerose**

Diversos fatores estão relacionados com a patogênese da aterosclerose, incluindo a predisposição genética, alterações locais da circulação sanguínea, processo inflamatório, estilo de vida sedentário e dieta rica em gorduras. Aproximadamente 10% da população mundial tem evidência clínica de aterosclerose. A aterosclerose normalmente não causa morte, mas é responsável por várias doenças cardiovasculares. Embora as doenças cardiovasculares tenham causado menos de 10% das mortes no mundo no começo do século XX, elas foram responsáveis por aproximadamente 50% de todas as mortes nos países desenvolvidos e 25% nos países em desenvolvimento no início do século XXI (MANDUTEANU et al., 2012; MÄYRÄNPÄÄ et al., 2009). Segundo informações do Ministério da Saúde (2014), de 1.210.474 óbitos registrados no território nacional em 2013, 339.672

foram de causa cardiovascular. E dentro deste número, 100.050 casos foram de doenças cerebrovasculares. A doença cerebrovascular, tendo o acidente vascular encefálico como fator primário, é uma das principais causas de morte no Brasil.

Há vários fatores de risco para o desenvolvimento aterogênico: aumento dos níveis de triglicérides, aumento de colesterol total, aumento de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol), diminuição do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), hipertensão, diabetes, tabagismo e inatividade física. Dentre esses fatores, o perfil lipídico tem sido amplamente estudado pela sua elevada associação com a aterogênese (KRAUSE et al., 2007).

A hipótese que a oxidação da LDL é o evento inicial na aterogênese e foi estudada em fetos humanos, que demonstraram sinais de oxidação da LDL e a ausência de macrófagos, na camada da íntima, nas mesmas áreas (NAPOLI et al., 1997). Nessa fase precoce da vida, quando as partículas de LDL entram na íntima arterial, encontram células endoteliais e células musculares lisas, que são responsáveis pela oxidação das LDL. Mais tarde, os monócitos entram em cena, se convertendo em macrófagos que começam a fagocitar as partículas de LDL oxidadas (UPSTON, 2002). Quando as partículas de LDL ficam aprisionadas na artéria, elas podem sofrer oxidação progressiva e ser captadas por macrófagos, por intermédio de receptores removedores presentes na superfície dessas células (ROSS, 1999; HEVONOJA et al., 2000).

Além da sua capacidade de lesar estas células, a LDL modificada é quimiotática para outros monócitos e podem regular a expressão de genes para derivados das células endoteliais. Assim, a LDL pode ajudar a expandir a

resposta inflamatória por estimular a replicação de monócitos para a lesão (ROSS,1999; HANSSON, 2005).

A própria resposta inflamatória pode produzir um efeito no movimento de lipoproteínas na artéria. Especificamente, os macrófagos, por fagocitar as gotículas lipídicas. Quando o citoplasma dos macrófagos se enche de gotículas de éster de colesterol, estas células adquirem um aspecto espumoso, quando examinadas por microscopia eletrônica ou por microscopia de luz comum, sendo então chamadas de células espumosas (ROSS,1999; UPSTON, 2002). As células espumosas dão à superfície interna das artérias uma coloração amarelada. Essas áreas amareladas são chamadas estrias gordurosas, que não chegam a obstruir e nem provocar formação de trombos. São clinicamente silenciosas. Elas são as precursoras das lesões da aterosclerose, ou ateromas, também chamadas de placas ateroscleróticas (STARY et al., 1994).

Nos ateromas, os ésteres de colesterol estão acumulados, não apenas em células espumosas, mas também no espaço extracelular da íntima, onde, com outros derivados de lipídios LDL e uma fração oriunda de células espumosas formam um núcleo lipídico extracelular macio (STARY et al., 1995). O núcleo lipídico necrótico é separado da circulação por uma estrutura chamada de cápsula de colágeno. A cápsula é composta por uma densa matriz extracelular rica em placas de colágeno tipo I (DUQUE, 1998).

A aterosclerose é reconhecida como uma doença inflamatória crônica. A disfunção endotelial, um dos primeiros passos para o desenvolvimento da doença, pode originar-se tanto a partir de níveis elevados de LDL como a partir do excesso de radicais livres no plasma devido ao tabagismo, à hipertensão, ao diabetes, às alterações genéticas ou à combinação destes fatores.



Enquanto o fator de lesão permanece, a resposta inflamatória continua indefinidamente (ROSS, 1999).

As artérias as aortas, as coronárias e as cerebrais são os principais alvos da aterosclerose, tendo como principais consequências o infarto agudo do miocárdio, a isquemia cerebral e o aneurisma aórtico (GOTTLIEB et al., 2005).

Tendo em vista o aspecto etiopatogênico, a aterosclerose está envolvida em mais de 2/3 dos casos de acidente vascular encefálico, seja por estenose ou oclusão “in situ” dos vasos, ou ainda, por meio de embolização arterial das placas de plaquetas-fibrinas dos vasos cerebrais (MARTINS et al., 2009).

A aterosclerose e a hipertensão arterial, que podem ter origem na infância, estão ligadas à doença cerebrovascular. Assim, as medidas de controle da aterosclerose devem ser prevenidas no início da vida (MARTINS et al., 2009). A doença arterial periférica e a doença cerebrovascular, juntamente com a arterial coronariana, compõem o grupo das doenças cardiovasculares, e estão em grande parte, associadas à aterosclerose. A doença arterial periférica é definida pela presença de aterosclerose sistêmica nas artérias distais ao arco da aorta. Existe elevada associação entre doença arterial periférica, doença arterial coronariana e doença carotídea, o que predispõe esses pacientes a um aumento do risco de desenvolvimento de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico isquêmico e morte vascular (ALVES et al., 2009).

## **Hipótese**

Em decorrência da aterosclerose, há aumento de fibras colágenas e diminuição das fibras elásticas nas artérias carótidas internas de encéfalos. A idade avançada, causa de morte cardiovascular e a intensidade de aterosclerose influenciam no remodelamento das fibras colágenas e elásticas.

## **Justificativa**

A doença cerebrovascular é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade no Brasil e no mundo, demandando um aumento nos investimentos na saúde pública. A aterosclerose é umas das alterações vasculares com mais mortalidade e o remodelamento nas artérias carótidas internas apresenta estreita relação com as sequelas deixadas pelas doenças cerebrovasculares em adultos e idosos. Estudos relatam que o remodelamento das fibras colágenas e elásticas aumentam com o envelhecimento assim como as doenças cardiovasculares tendem a acometer em maior proporção adultos e idosos. Alterações na espessura da média e íntima da parede dos vasos assim como aumento de colágeno são algumas das alterações vistas na aterosclerose. O presente trabalho vem incrementar os estudos da morfogênese da aterosclerose das artérias carótidas internas em diferentes faixas etárias, visto que a bibliografia é escassa em se tratando dos objetivos propostos nesse trabalho. O mesmo vem fornecer subsídios morfológicos para novos projetos de pesquisa, tratamento da aterosclerose assim como melhora na qualidade de vida da população.

## **Objetivo Geral**

Analisar, através da morfometria, o remodelamento das fibras elásticas e colágenas na camada íntima e média das artérias carótidas interna direita e esquerda no processo de envelhecimento de indivíduos autopsiados.

## **Objetivos Específicos**

1- Comparar semi-quantitativamente a intensidade de aterosclerose com a idade na artéria carótida interna direita e esquerda.

2- Comparar a porcentagem de fibras elásticas e colágenas entre os grupos de pacientes maiores que 50 anos e menores que 50 anos.

3-Correlacionar as porcentagens das fibras elásticas e colágenas com a idade.

4- Comparar as porcentagens de fibras elásticas e colágenas com a causa de morte.

## **Aspectos Éticos**

O projeto de pesquisa do presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (CEP/UFTM), parecer de aprovação número 2688.

## Material e Métodos

De 34 pacientes foram obtidos 34 pares de artérias carótidas internas de autópsias realizadas no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (HC/UFTM), Uberaba – MG, no período de 1997 a 2009 (Figura 1). Os 34 pares foram divididos em dois grupos de 17 pares de artérias cada. Um grupo de pacientes foi menor que 50 anos, com idade entre 18 a 49 anos e o outro grupo de pacientes foi maior que 50 anos, com idade igual ou superior a 50 anos. Os pacientes foram selecionados pelos laudos de autópsias, independentemente da causa de morte ou doença de base. A idade, a intensidade de aterosclerose e a causa de morte foram obtidas dos laudos de autópsias. A causa de morte foi definida como cardiovascular e não cardiovascular (REIS et al., 1995).

Os casos em que os laudos e as autópsias encontravam-se incompletos e os pacientes com idade inferior a 18 anos foram excluídos deste estudo.

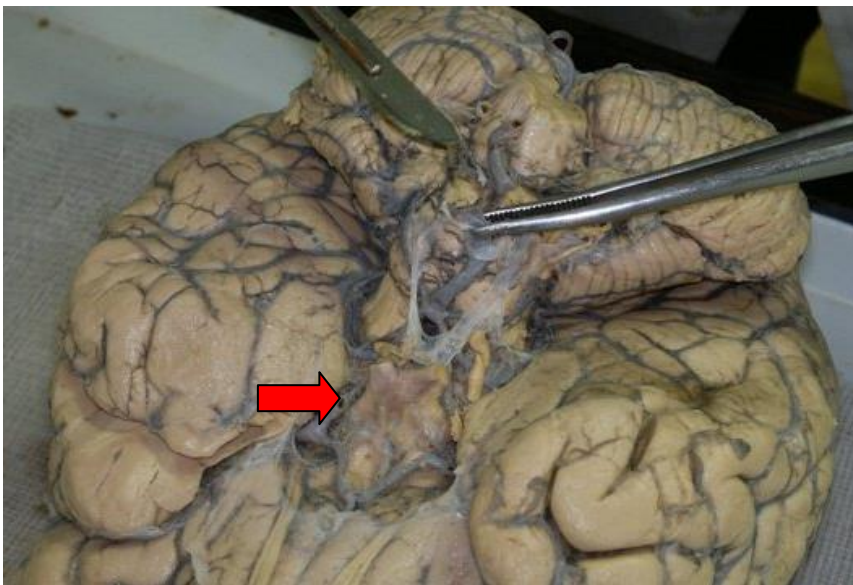
Foram coletados 34 fragmentos da artéria carótida interna direita e 34 fragmentos da artéria carótida interna esquerda, fixados em formaldeído a 10% e submetidos ao processamento histológico; desidratados em alcoóis com concentrações crescentes (70 a 100%), diafanizados em xilol e emblocados em parafina. Foram feitos cortes transversais seriados com 4µm de espessura e posteriormente submetidos à coloração de Hematoxilina e eosina (hematoxilina solução alcoólica de hematoxilina adicionada a alúmen de potássio e óxido de mercúrio vermelho/eosina solução aquosa de stock de eosina y e floxina a 1 % adicionada a ácido acético glacial e álcool a 95%), para avaliação semi-quantitativa da intensidade da aterosclerose no microscópio de luz comum.

A coloração de Picrosirius (solução aquosa saturada de ácido pícrico adicionada de 0,1g% de vermelho da Síria F3b, Sirius red F3B-Bayer - com contra-coloração pela Hematoxilina) foi feita para evidenciar fibras colágenas e Verhoeff (soluções: Hematoxilina a 5%, lugol, cloreto de ferro a 10%, solução de cloreto férrico a 2%, água destilada 100ml) para evidenciar fibras elásticas. (JUNQUEIRA et al., 1979).

Foi feita varredura do corte corado por Hematoxilina e eosina para semi-quantificar a intensidade de aterosclerose nas camadas íntima e média das artérias carótidas interna direita e esquerda no microscópio de luz com objetiva de 20x. A intensidade foi definida como discreta quando eram observadas apenas células espumosas, moderada quando eram observadas células espumosas em maior número que os cristais de colesterol e acentuada quando a maior parte observada era de cristais de colesterol.

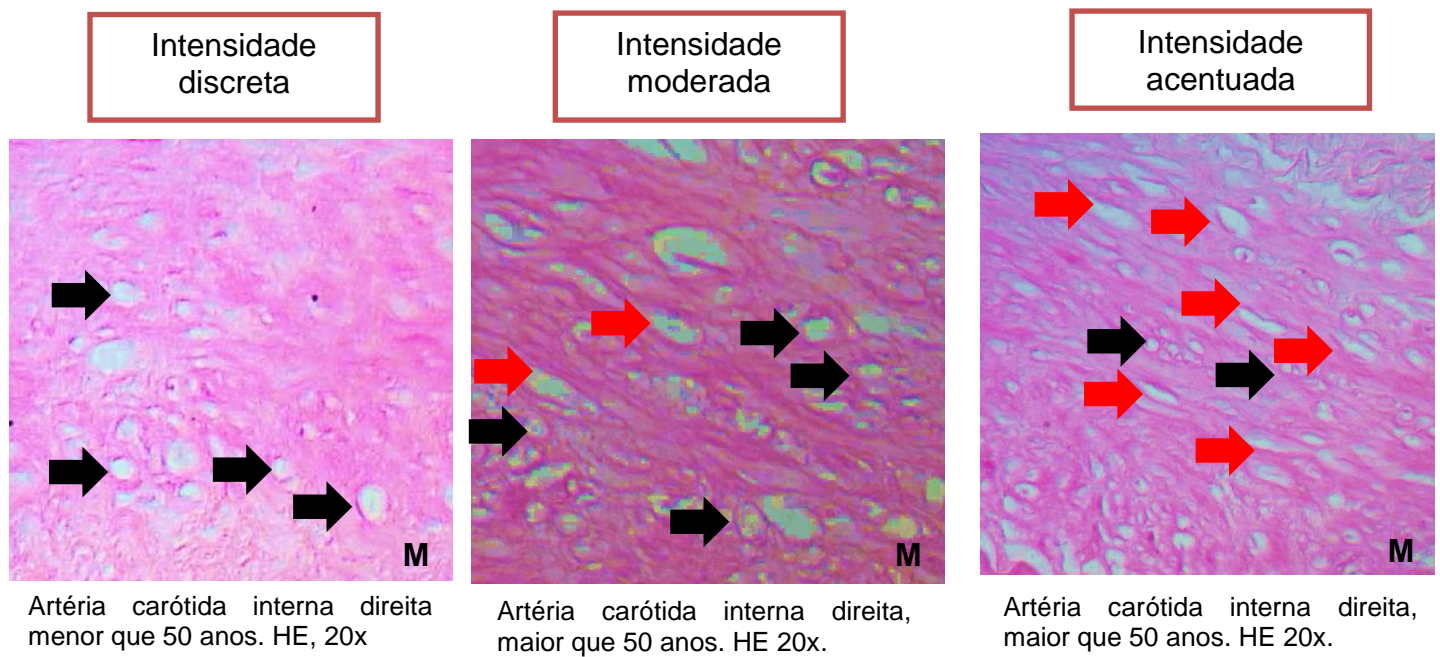
Foi feita a varredura do corte histológico das fibras colágenas e fibras elásticas na camada íntima e média das artérias carótidas interna direita e esquerda, com objetiva de 20x e aumento final de 620x (Figuras 2 e 3). A análise foi feita pelo software com sistema *LeicaQWin Plus®* (Leica Microsystems, Inc., Wetzlar, Germany) instalado em um microcomputador (Figura 4). As fibras elásticas que apresentaram a cor enegrecida na coloração Verhoeff foram marcadas pelo observador para obter-se o percentual desses componentes por área de campo analisado (Figura 5). A área de fibras colágenas que apresentou aspecto birrefringente na coloração Picrosirius foi marcada pelo observador para obter-se o percentual desses componentes por área do campo analisado (Figura 6).

Para a análise estatística foi elaborada uma planilha eletrônica utilizando o *Microsoft Excel*<sup>®</sup>. As informações foram analisadas utilizando-se o software *GraphpadPrism* 6.05. A verificação da distribuição da normalidade das variáveis foi feita pelo teste de *Shapiro Wilk*. As variáveis contínuas apresentaram distribuição normal e foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão, variáveis que apresentaram distribuição normal e variância homogênea foram analisadas pelos testes "*t*" de *Student* para comparação de dois grupos. Foi empregado o coeficiente de correlação de Pearson (*r*) para distribuição normal. Para análise dos grupos não idoso e idoso em relação à intensidade da aterosclerose, as variáveis semi-quantitativas da intensidade foram expressas em frequência e posteriormente foi utilizado o teste de contingência *Qui-quadrado* para determinar a associação. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

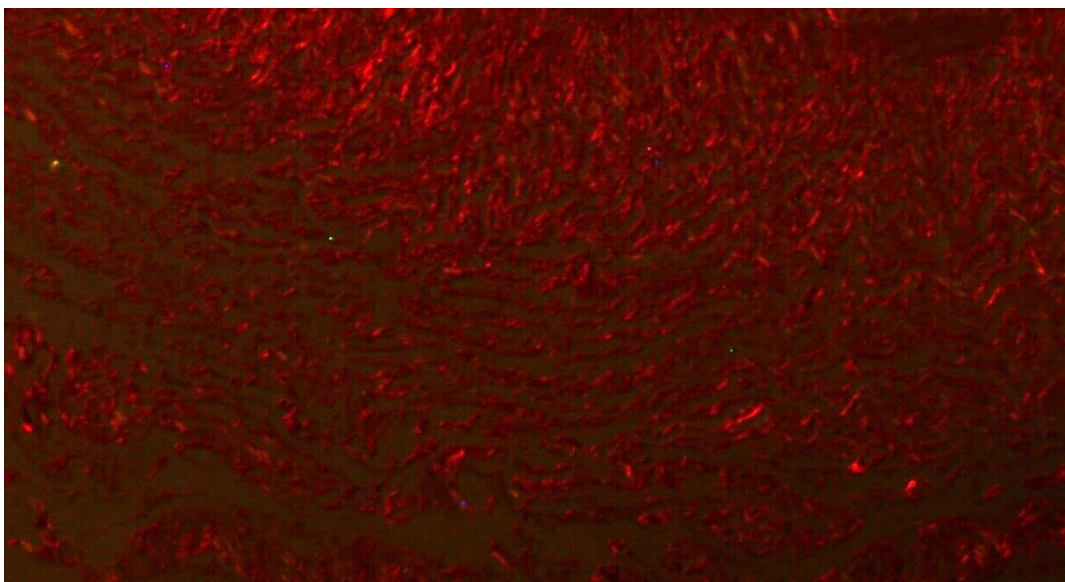


**Figura 1. Análise macroscópica da Artéria carótida interna**, para retirada do fragmento, para o processamento histológico. Seta vermelha evidencia região onde foi retirado fragmento da artéria carótida interna direita.

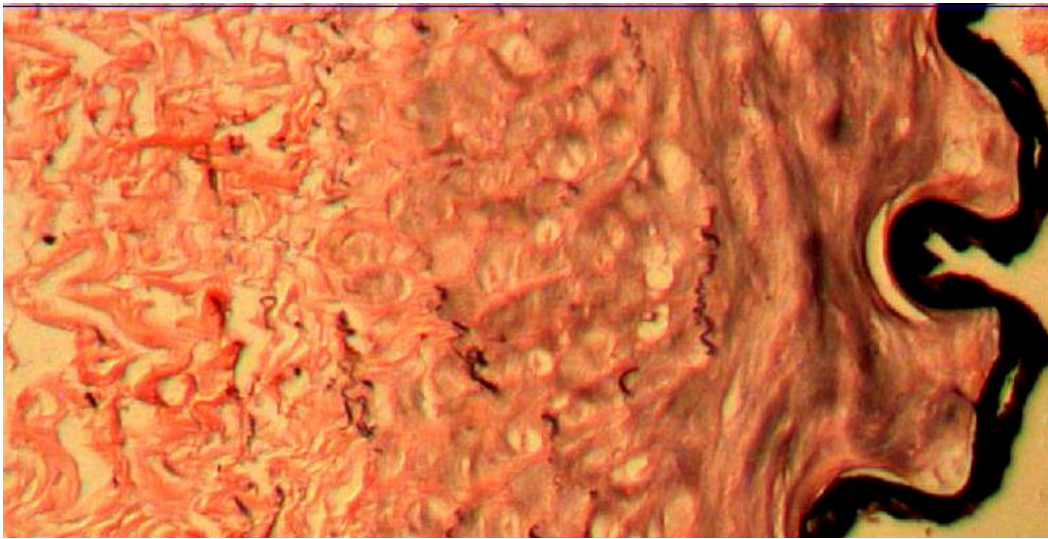




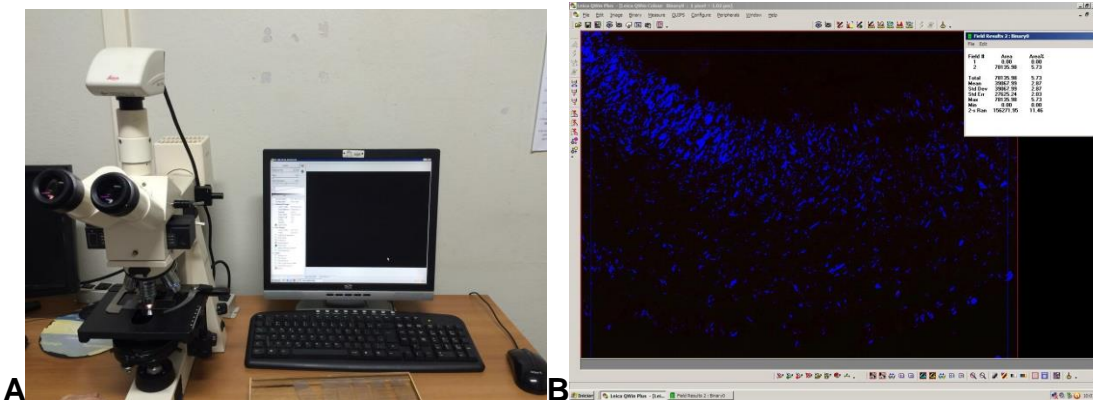
**Figura 2. Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Hematoxilina e eosina na camada íntima das artérias carótidas internas no aumento de 20x, aspecto morfológico evidenciado pelos espaços vazios das células espumosas, apresentadas pelas setas pretas, e os cristaloides apresentados pelas setas vermelhas.**



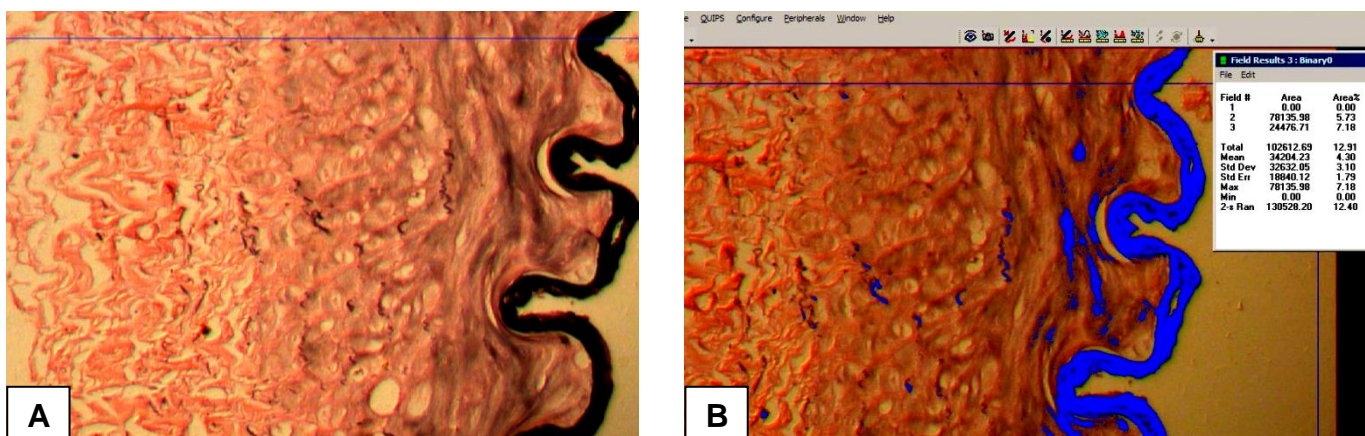
**Figura 3. Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Picrosirius com aumento final de 640x, observa-se o aspecto birrefringente, evidenciando as fibras colágenas presentes camada íntima da artéria carótida interna esquerda.**



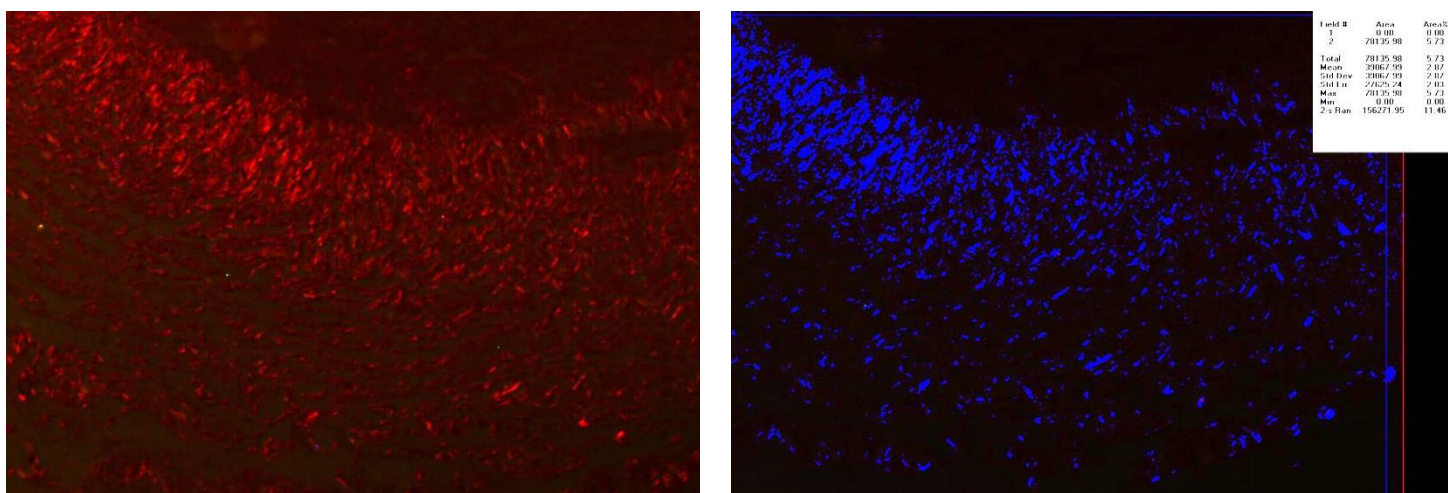
**Figura 4- Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Verhoeff, com aumento final de 640x. evidenciando as fibras elásticas pela coloração enegrecida, presentes camada íntima da artéria carótida interna esquerda.**



**Figura 5. Análise Morfológica. A-** Microscópio acoplado à uma câmera e ao programa Leica para quantificação em porcentagem das lâminas histológicas. **B-** Marcação das fibras colágenas na camada íntima da artéria carótida interna realizada pelo programa *Leica Qwin Plus*<sup>®</sup>, para quantificação em porcentagem.



**Figura 6-** Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Verhoeff com aumento de 620x. **A-** observa-se a camada íntima da artéria carótida interna direita, a presença das fibras elásticas na cor enegrecida. **B-** observa-se a camada íntima da artéria carótida interna direita as fibras elásticas marcadas em azul para a quantificação em porcentagem.



**Figura 7-** Procedimento histoquímico para a realização do trabalho, utilizando a coloração de Picrosirius com aumento de 620x. **A-** observa-se a camada íntima da artéria carótida interna direita, a presença das fibras colágenas com aspecto birrefringente. **B-** observa-se a camada íntima da artéria carótida interna direita as fibras colágenas marcadas em azul para a quantificação em porcentagem.

## Resultados

Dentre os casos avaliados, o grupo de 17 pacientes maior que 50 anos tinha idade entre 53 e 76 anos (média de 63,29 anos), 13 (76,47%) do gênero masculino, 15 (88,23%) brancos, 9 (52,95%) com causa de morte cardiovascular. Já no grupo de 17 menor que 50 anos com idade entre 29 e 48 anos (média de 37,05 anos), 13 (76,47%) eram do gênero masculino, 12 (70,59%) brancos e 15 (88,23%) com causa de morte não cardiovascular (Tabela 1).

Ao relacionar a intensidade de aterosclerose na camada íntima da artéria carótida interna direita com os grupos de pacientes maiores que 50 anos e nos grupo de pacientes menores que 50 anos, observou-se que no grupo de pacientes menores que 50 anos prevaleceu a intensidade de aterosclerose discreta e no grupo de pacientes maiores que 50 anos prevaleceu a intensidade de aterosclerose acentuada, mas sem diferença significativa (Figura 8 A). E ao relacionar a intensidade de aterosclerose na camada íntima da artéria carótida interna esquerda com os grupos de pacientes maiores que 50 anos e no grupo de pacientes menores que 50 anos, observou-se também que no grupo de pacientes menores que 50 anos prevaleceu a intensidade de aterosclerose discreta e no grupo de pacientes maiores que 50 anos prevaleceu a intensidade de aterosclerose acentuada, mas sem diferença significativa (Figura 8 B).

Houve diminuição na porcentagem das fibras elásticas na camada íntima das artérias carótidas internas esquerda no grupo pacientes menores que 50 anos em comparação com o grupo de pacientes maiores que 50 anos, porém sem diferença significativa (Figura 9).

Houve diminuição na porcentagem de fibras colágenas na camada íntima das artérias carótidas interna, direita e esquerda no grupo de pacientes maiores que 50 anos em comparação ao grupo de pacientes menores que 50 anos, com diferença significativa (Figura 10).

Ao analisar a porcentagem de fibras elásticas em relação à idade houve correlação negativa e significativa de fibras elásticas na camada íntima das artérias carótidas internas direita e esquerda no grupo de pacientes maiores que 50 anos (Figura 11).

Analisando o grupo de pacientes maiores que 50 anos, houve correlação positiva e não significativa entre a porcentagem de fibras colágenas na camada íntima das artérias carótidas interna esquerda e a idade (Figura 12).

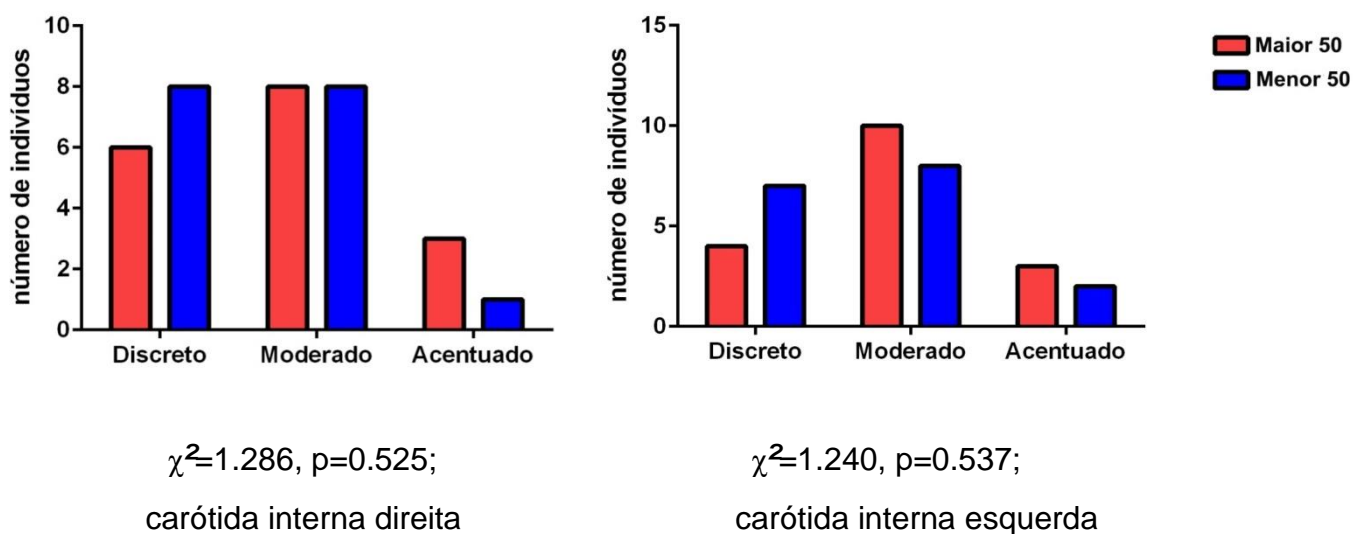
Ao relacionar a causa de morte com fibras elásticas, os indivíduos com causa de morte não-cardiovascular tiveram maior quantidade de fibras elásticas na camada íntima das artérias carótidas internas direitas em relação a causa de morte cardiovascular, mas sem diferença significativa (Figura 13).

Ao relacionar a causa de morte com fibras colágenas, os indivíduos com causa de morte cardiovascular tiveram maior quantidade de fibras colágenas na camada íntima das artérias carótidas interna, mas sem diferença significativa (Figura 14).

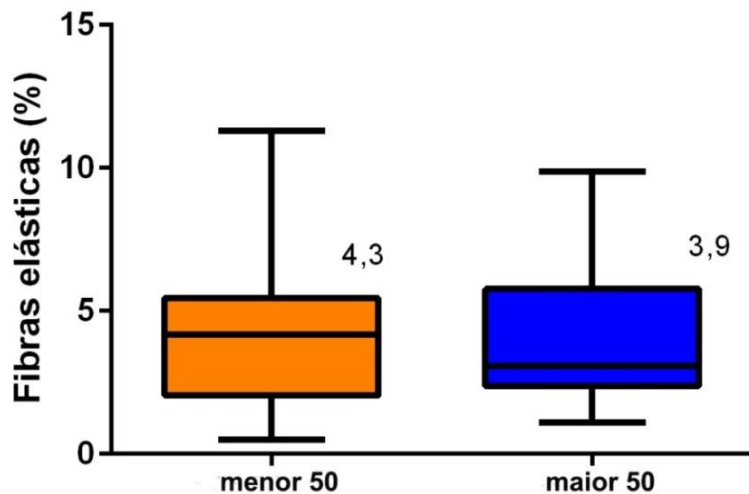
**Tabela 1-** Características gerais da amostra dos 34 pacientes autopsiados HC-UFTM no período de 1997 a 2009.

Variáveis	Menor que 50	Maior que 50
Idade média (min-máx)	37,05 (29-48)	63,29 (53-76)
<b>Causa de morte % (n)</b>		
-Cardiovascular	11,76 (2)	52,95 (9)
-Não cardiovascular	88,23(15)	47,05 (8)
<b>Aterosclerose % (n)</b>		
-SIM	17,64 (3)	52,95 (9)
-NÃO	82,36 (14)	47,05 (8)

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

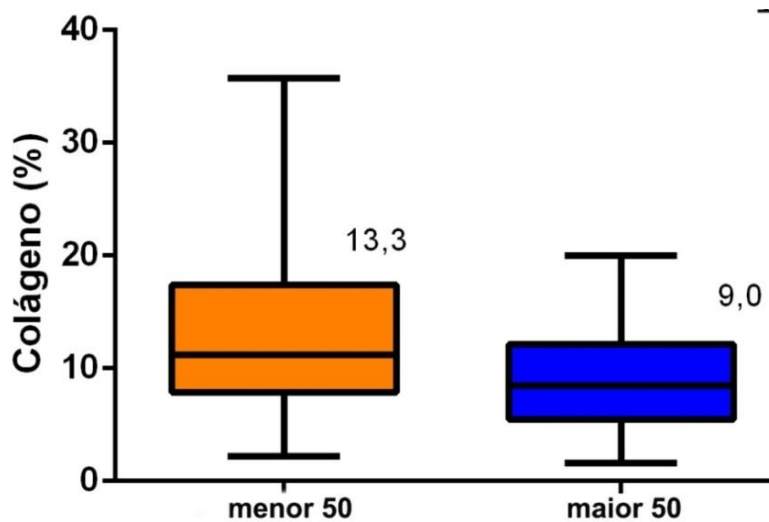


**Figura 8. Comparação da intensidade da aterosclerose na camada íntima da artéria carótida interna direita e esquerda entre os grupos de pacientes maiores que 50 anos e no grupo de pacientes menores que 50 anos autopsiados no HC- UFTM de 1997-2009.**



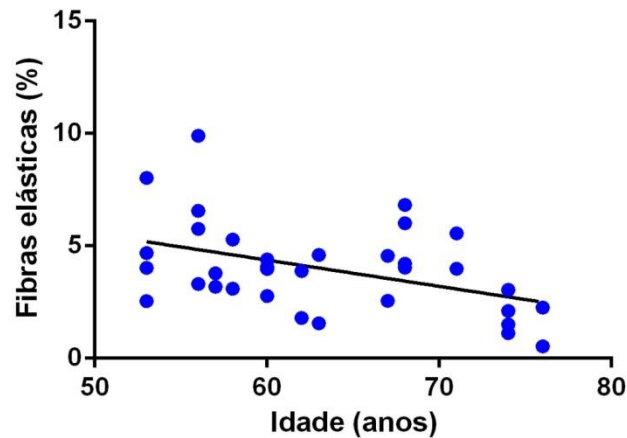
$t = 0.442$ ,  $O = 0.660$ ; Carótida interna esquerda.

**Figura 9. Comparação da porcentagem de fibras elásticas da camada íntima da artéria carótida interna esquerda no grupo de pacientes maiores que 50 anos e no grupo de pacientes menores que 50 anos autopsiados no HC- UFTM de 1997-2009.**



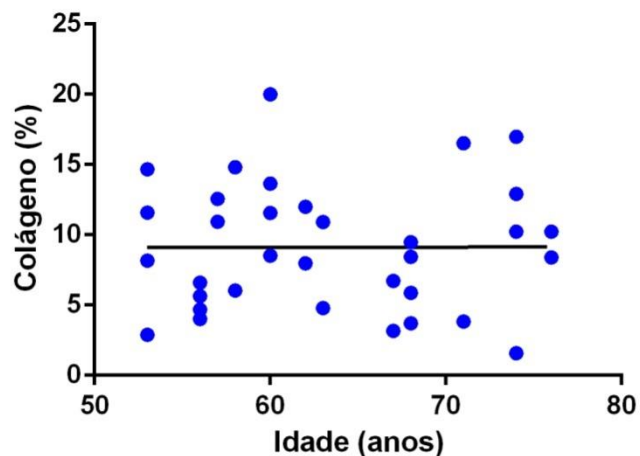
$t = 2.726$ ,  $p = 0.008^*$ ; Carótida interna direita e esquerda.

**Figura 10. Comparação da porcentagem de fibras colágenas da camada íntima da artéria carótida interna direita e esquerda do grupo de pacientes maiores que 50 anos e no grupo de pacientes menores que 50 anos autopsiados no HC- UFTM de 1997-2009.**



$r=-0.437$ ,  $p=0.009^*$ ; carótida interna direita e esquerda maiores que 50anos

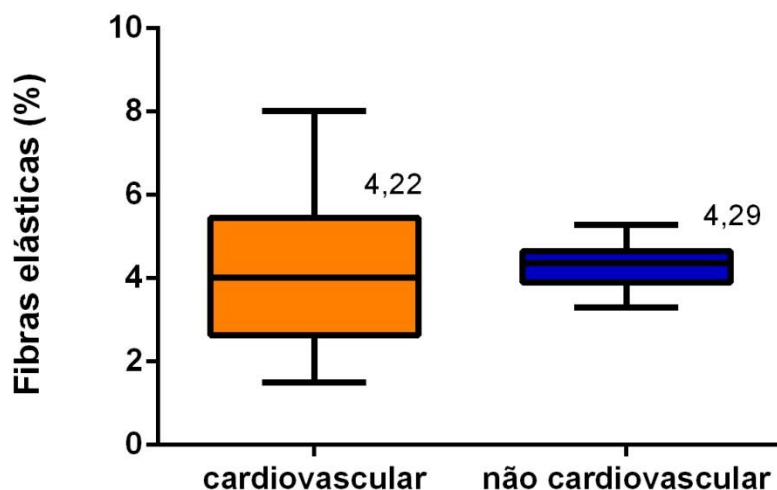
**Figura 11. Correlação entre porcentagens de fibras elásticas da camada íntima da artéria carótida interna direita e esquerda e a idade no grupo de pacientes maiores que 50 anos autopsiados no HC- UFTM de 1997-2009.**



$r=0.002$ ,  $p=0.987$ ; carótida interna direita e esquerda de pacientes idosos

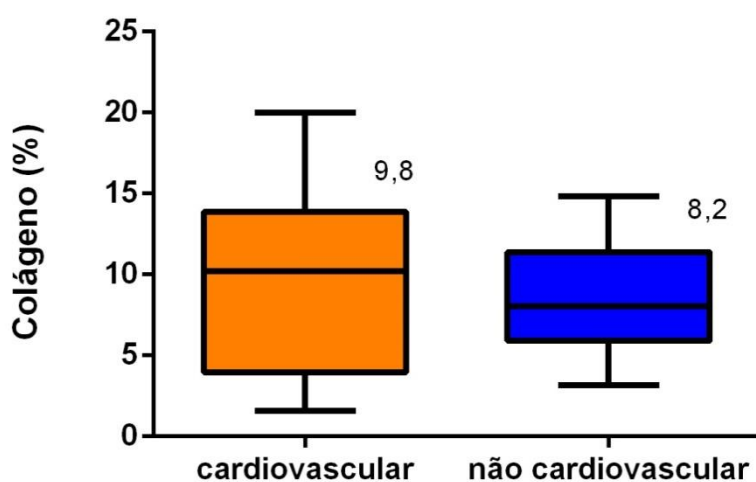
**Figura 12. Correlação entre a porcentagem de fibras colágenas da camada íntima da artéria carótida interna direita e esquerda e a idade no grupo de pacientes maiores que 50 anos autopsiados no HC-UFTM de 1997-2009.**





t=0.09, p=0.922; Carótida interna direita.

**Figura 13. Comparação entre porcentagem das fibras elásticas da camada íntima da artéria carótida interna direita em relação a causa de morte cardiovascular e não-cardiovascular nos grupos de pacientes autopsiados no HC- UFTM de 1997-2009.**



t=0.996, p=0.326; Carótida interna direita e esquerda

**Figura 14. Comparação entre porcentagem das fibras colágenas da camada íntima da artéria carótida interna direita em relação a causa de morte cardiovascular e não-cardiovascular nos grupos de pacientes autopsiados no HC- UFTM de 1997-2009.**

## Discussão

A intensidade de aterosclerose foi diretamente proporcional ao aumento da idade. No grupo menor que 50 anos predominou a intensidade discreta de aterosclerose, Já o grupo maior que 50 anos apresentou intensidade acentuada de aterosclerose, em ambas artérias carótidas internas, o que corrobora com a bibliografia. Diversos fatores estão relacionados com a patogênese da aterosclerose, incluindo a predisposição genética, alterações locais da circulação sanguínea, processos inflamatórios, estilo de vida sedentário e dieta rica em gorduras e a idade. Os processos inflamatórios podem também colaborar com a formação das células espumosas. Estudos evidenciaram que a inflamação induziu o acúmulo intracelular de lipídios e a formação de células espumosas, perturbando o mecanismo de *feedback* que regula o receptor de lipoproteína de baixa densidade, exacerbando a progressão da aterosclerose (OLIVEIRA et al., 2013). Mas é sabido que a perda da elasticidade dos vasos, complacência e consequente enrijecimento acompanha o processo de envelhecimento natural. Aproximadamente 10% da população mundial tem evidência clínica da aterosclerose (MANDUTEANU et al., 2012; MÄYRÄNPÄÄ et al., 2009). Por meio de um estudo realizado em pacientes com idade entre 35 a 91 anos, observou-se uma prevalência de 52% de aterosclerose carotídea, além de uma associação entre a aterosclerose com idade  $\geq$  64 anos, acidente vascular cerebral, coronariopatia isquêmica, obesidade e tabagismo. As alterações hemodinâmicas condicionam uma restrição de fluxo e de pressão, implicando uma diminuição da perfusão nas

áreas do cérebro mais afastadas do local da estenose e com menor circulação colateral (ULHÔA et al., 2014).

Doenças vasculares são causas primárias da maioria das cardiopatias. E as doenças cardiovasculares representam a maior causa de morte entre os idosos (SANTOS et al., 2014; GEE, 1993). O estresse oxidativo induzido pela disfunção endotelial é o mecanismo chave relacionando o envelhecimento, com o aumento no risco clínico de doença cardiovascular e morte. Os radicais livres têm um papel fisiológico nas paredes das artérias: eles participam como segundo mensageiro de funções endoteliais-dependentes, no crescimento e sobrevivência da célula endotelial e no remodelamento da parede das artérias. No entanto, quando não controlado, esses processos contribuem para alterações vasculares caracterizadas por disfunção mitocondrial e aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, resultando em estresse oxidativo. Um importante mediador do sistema cardiovascular é o óxido nítrico. Durante o envelhecimento o aumento do estresse oxidativo provoca uma perda progressiva na produção de óxido nítrico, o que favorece um desequilíbrio vascular (PUCA et al., 2013).

A porcentagem das fibras elásticas apresentou maior no grupo de pacientes maiores que 50 anos quando comparadas entre os grupos, mesmo sem diferença significativa. Durante a fase adulta as artérias tornam-se menos elásticas e mais rígidas. O que, pode desencadear um processo inflamatório e o aparecimento de placas lipídicas, calcificações nas artérias, e o surgimento tardio de aterosclerose como consequência do envelhecimento (TEIXEIRA et al., 2008). Quando foi analisada a correlação de fibras elásticas com a idade dentro do grupo de pacientes maiores que 50 anos, observou a diminuição

significativa dessas fibras. As modificações nas paredes dos vasos ocorrem de forma silenciosa e precedem eventos clínicos da doença avançada (GODOI et al., 2013). A disfunção arterial e a fisiopatologia de doenças artérias, como a aterosclerose, são refletidas pelas mudanças nas propriedades vasculares elásticas. A literatura demonstra que a fibra elástica sofre mudança gradual com o avanço da idade (CHENG et al., 2002). As propriedades elásticas das artérias carótidas, em pessoas saudáveis, sofreram decréscimo ao longo da idade (CHENG et al., 2002).

As fibras colágenas diminuíram significativamente no comparativo dos grupos, sendo menor grupo de pacientes maiores que 50 anos. Este fato não vai de encontro ao que se observa em artérias de grandes calibres, que sofrem remodelamentos. Segundo a bibliografia, com o passar dos anos, há um aumento da quantidade de fibras colágenas. Considera-se que a rigidez é limitada nas artérias, como em aortas e carótidas (MITCHELL et al., 2009). Mas é sabido que a presença de maior quantidade de fibras elásticas nestas artérias musculares, como as coronárias, aumenta a proteção desses vasos (PENCAK, 2013). Assim sendo, a menor desestruturação do endotélio pode justificar a menor porcentagem de fibras colágenas nas artérias carótidas internas no grupo de pacientes maiores que 50 anos.

Quando foi analisado cada grupo separadamente, observou-se o aumento das fibras colágenas quando correlacionada com a idade, no grupo de pacientes maiores que 50 anos. A lesão endotelial pode ser desencadeada por diversos fatores. Os riscos cardiovasculares como a hipertensão, os produtos finais oriundos da glicosilação avançada do diabetes, os irritantes químicos do

tabaco, as dislipidemias e o aumento da idade estão relacionados com o aumento da rigidez arterial (MITCHELL et al., 2009).

A glicação consiste em uma reação na qual pequenos carboidratos, como a frutose e a glicose, ligam-se covalentemente a um grupo proteico ou a um lipídeo sem a atuação de uma enzima. Diferentemente da glicosilação, a qual a adição de carboidratos a proteínas é controlada por ação enzimática, a glicação é um processo aleatório que prejudica o funcionamento das biomoléculas refletindo o processo de envelhecimento, pois afeta ácidos nucleicos e proteínas, como o colágeno, os quais, quando modificados, podem gerar erros funcionais ou estruturais no organismo (HAUSCHILD, 2011). No sistema cardiovascular, acúmulo de produtos finais da glicação avançada contribui para a rigidez arterial, devido à sua ligação ao colágeno e elastina de uma forma desordenada. Além disso, a toxicidade urêmica leva a uma deficiência na síntese de óxido nítrico endotelial, que desempenha um papel crucial na proteção vascular, uma vez que o óxido nítrico inibe a proliferação e migração de células musculares lisas vasculares, a expressão de moléculas de adesão, e agregação plaquetária (OLIVEIRA et al., 2013).

Os pacientes apresentaram maior porcentagem de fibras colágenas e menor porcentagem de fibras elásticas quando as doenças cardiovasculares foram a causa de morte. As doenças isquêmicas do coração, a hipertensão, a insuficiência renal e as doenças periféricas vasculares influenciam diretamente na elasticidade das artérias aorta e carótidas (CHENG et al., 2002). As mudanças nas propriedades elásticas das artérias associada ao risco de

doenças cardiovasculares é resultado de alterações na estrutura intrínseca e estrutural (fibra colágena e fibra elástica) (CHENG et al., 2002).

A lesão aterosclerótica é a causa primária de morbidade e mortalidade entre idosos com doenças cardiovasculares (FLETCHER et al., 1992; KARVONEN, 1989). A doença arterial periférica e a doença cerebrovascular, juntamente com a arterial coronariana, compõem o grupo das doenças cardiovasculares, e estão em grande parte, associadas à aterosclerose (ALVEZ et al., 2009). As doenças cardiovasculares desencadeiam alterações na estrutura da matriz extracelular (fibra colágena), podendo resultar na formação de placas nas paredes das artérias (OTSUKA, 2015). Várias mudanças na fibra colágena da camada íntima das artérias são observadas quando na presença de depósitos lipídicos. A hiperplasia do músculo liso e aumento da liberação de fatores de crescimento podem resultar em aumento generalizado de colágeno, o que pode levar ao surgimento de fibroses na camada íntima (IGNOTZ et al., 1986; MORTON, et al., 1982). Mesmo não sendo de forma significativa, o resultado corrobora com a literatura, relatando que as doenças cardiovasculares tendem a provocar maior degradação das fibras elásticas, o que leva ao enrijecimento arterial podendo resultar em comprometimento vascular e lesão no sistema nervoso central. Outro estudo relata que o enrijecimento das artérias é um dos fatores determinantes na doença arterial (KHANDAENG et al., 2012). O que pode acarretar prejuízo das funções neurológicas em longo prazo.

A idade e a causa de morte mostraram influência no processo de remodelamento das fibras colágenas e elásticas dos pacientes. A relação do envelhecimento com o avanço do quadro degenerativo arterial é diretamente

proporcional, assim como com o acometimento aterosclerótico (HAZZARD, 1989).

## **Conclusão**

A idade pode ser fator determinante no desenvolvimento das alterações morfológicas observadas nas artérias carótidas internas no processo de envelhecimento. A diminuição da elasticidade observada nas artérias carótidas internas foi diretamente proporcional ao aumento da idade. O processo de envelhecimento pode favorecer o aparecimento de doenças vasculares visto que as alterações observadas nas artérias carótidas internas também estão presentes nas alterações morfológicas, como na aterosclerose.



## Referências Bibliográficas

ALVES, F. M. B.; COSENTINO, M.B.I.; SAKAE, T.M.; COUTINHO, M.S.S.A. Fatores de risco cardiovascular em pacientes com doença aterosclerótica não coronariana em hospital no Sul do Brasil. Estudo caso-controlado. **Revista Brasileira de Clínica Médica.**, v. 7, p. 3-10, 2009.

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

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. Envelhecimento e saúde da pessoa idosa. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Saúde Brasil 2013: uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CAETANO, L.M. O idoso e a atividade física. Horizonte: **Revista de Educação Física e Desporto.**, v. 11, n 124, p 20-28. 2006.

CHENG, K-S.; BAKER. C.R.; HAMILTON, G.; HOEKS, A.P.G.; SEIFALIAN, A.M.. Arterial elastic properties and cardiovascular risk/event. **European Journal of Vascular and Endovascular Surgery.**, v. 24, n. 5, p. 383–397, 2002.

DOYLE MAIA, G. **Embriologia Humana**. Editora Atheneu, 2005.

DUQUE, F.L.V. Aterosclerose: Aterogênese e fatores de risco. **Revista de Angiologia e Cirurgia Vascular.**, v.7, n.2, 1998.

FECHINE, B.R.A.; TROMPIERI, N. O processo do envelhecimento: as principais alterações que acontecem com o idoso com o passar dos anos. **Inter Science Place.**, v. 1, p. 110-194, 2012.

FLETCHER, A.E.; BULPITT, C.J.. Epidemiological aspects of cardiovascular disease in the elderly. **Journal of Hypertension.**; 10 (supl 2): S 51-8, 1992.

FUSTER, V; MORENO, P.R.; FAYAD, Z.A.; CORTI, R.; BADIMON, J.J. Atherothrombosis and high-risk plaque. Part 1: evolving concepts. **Journal of American College of Cardiology.**, v. 46, n.6, p. 937-954, 2005.

GALLAHUE, D.L.; OZMUN, J.C.; GOODWAY J.D. **Compreendendo o desenvolvimento motor: bebês, crianças, adolescentes e adultos.** 3ª Edição. São Paulo: Phorte, 2005.

GARDNER, E.; GRAY, D. J.; O'RAHILLY, R. **Anatomia: estudo regional do corpo humano.** 4a.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

GEE, W.M. Causes of death in a hospitalized geriatric population: an autopsy study 17 of 3000 patients. **Virchows Archiv a Pathology and Histopathology**; v. 423, p. 343-349, 1993.

GODOI, E.T.A.M.; BRANDT, C.T.; MELO, H.R.L.; GODOI, J.T.A.M.; GODOI, J.T.A.M. Avaliação do complexo médio-intimal nas artérias carótidas, femorais e subclávia direita para investigação precoce de pacientes infectados com HIV. **Revista Brasileira de Radiologia**. V. 46, n. 6, p. 333-340, 2013.

GOTTLIEB M.G.V.; BONARDI, G.; MORIGUCHI, E.H. Fisiopatologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, p. 203-207, 2005.

HANSSON, L. Asthma-like conditions still not completely mapped. Capsaicin may give a differential diagnosis--but is not yet ready for clinical use. **Lakartidningen**, v. 18 102, n. 50, p. 3867-3868, 2005.

HAZZARD, W.R. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. **American Journal of Cardiology**. 63: 20-24, 1989.

HEVONOJA, T.; PENTIKÄINEM, M.O.; HYVÖNEN, M.T.; KOVANEN, P.T.; ALAKORPELA, M. Structure of low density lipoprotein (LDL) particles: basis for understanding molecular changes in modified LDL. **Biochimica Biophysica Acta**. v.15; 1488(3) :189-210, 2000.

HAUSCHILD, L. O. Bioquímica do envelhecimento. Brasília: Luis Octavio Hauschild. 2011. [citado em 23 de Setembro de 2015]. Disponível em: <http://envelhecimentounb94.blogspot.com.br/2011/10/glicacao-carboidratos-proteinas-e.html>

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

INSULL, W. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. **The American Journal of Medicine**, v. 122, s.1, p. S3-S14, 2009.

JUNQUEIRA, L.C.U.; BIGNOLAS, G.; BRENTANI, R.R. **A simple and sensitive method for the quantitative estimation of collagen**. Analytical Biochemistry. v.94,n.1, 19 p.96-99, 1979.

KARVONEN M.J. Determinants of cardiovascular diseases in the elderly. **Annals of Internal Medicine**; 21: 3-12, 1989.

KHAMDAENG, T.; LUO, J.; VAPPOU, J.; TERDTON, P.; KONOFAGOU, E.E. Arterial stiffness identification of the human carotid artery using the stress-strain relationship *in vivo*. **Ultrasonics**. v. 52, n. 3, p. 402-411, 2012.

KOVANEN, .P.T. Mast cells: multipotent local effector cells in atherothrombosis. **Nature Reviews of Immunology**, v. 217, p. 105–122, 2007.

KRAUSE, M. P.; HALLAGE, T.; GAMA, M.P.R.; SASAKI, J.E.; MICULIS, C.P.; BUZZACHERA, C.F.; SILVA, S.G. Associação entre perfil lipídico e adiposidade corporal em mulheres com mais de 60 anos de idade. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 3, p.163–9, 2007.

LIBBY, P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. **American Heart Association**, v. 91, p. 2844-2850, 1995.

LIU, C.; ZHENG, D.; LI, B.; MURRAY, A.; LIU, C. Elastic properties of peripheral arteries in heart failure patients in comparison with normal subjects. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 63, n. 3, p. 195-201, 2013.

MÄYRÄNPÄÄ, M. I.; TROSIEN, J.A.; FONTAINE, V.; FOLKESSON, M.; KAZI, M.; ERIKSSON, P.; SWEDENBORG, J.; HEDIN, U. Mast cells associate with neo vessels in the media and adventitia of abdominal aortic aneurysms. **Journal of Vascular Surgery**, v. 50, n. 2, p. 388-96, 2009.

MANDUTEANU, I.; SIMIONESCU, M. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. In Press, 2012.

MARTINS, C.; MARTINS, M.P.; Í Morais, Í.; ALVES, J.G. et al. Acidente Vascular Encefálico: Doença do adulto com origem na infância. **Journal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 20, n. 4, p. 402-08, 2009.

MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N.; TORCHIA, M.G. **Embriologia Clínica**, 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier. 2013.

MORTON, L.F.; BARNES, M.J. Collagen polymorphism in the normal and diseased blood vessel wall. Investigation of collagens types I, III and V. **Atherosclerosis**. v.42,n 5 1, p. 41-51,1982.

NAÇÕES UNIDAS DO BRASIL. Mundo terá 2 bilhões de idosos em 2050; OMS diz que 'envelhecer bem deve ser prioridade global'. **Nações Unidas do Brasil**. Disponível em <http://nacoesunidas.org/mundo-tera-2-bilhoes-de-idosos-em-2050-oms-diz-que-envelhecer-bem-deve-ser-prioridade-global/>. Acesso 13/09/2015.

NAPOLI, C.; PIGNALOSA, O.; DE NIGRIS, F.; SICA, V. Childhood infection and endothelial dysfunction: A potential link in atherosclerosis **Journal American Heart Association**. v. 111, p. 1568-1570, 2007.

OLIVEIRA, F.A., REIS, M.A., CASTRO, E.C.C., CUNHA, F.S, TEIXEIRA, V. DE P. Doenças infecciosas como causas de morte em idosos autopsiados. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 37, n.17, p. 33-36, 2004.

OLIVEIRA, R.B.; OKAZAKI, H.; STINGHEN, A.E.M.; DRÜEKE, T.B.; MASSY, Z.A.; JORGETTI, V. Calcificação vascular me doença renal crônica: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**. V. 35, n. 2, p. 147-161, 2013.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Salud de las personas de edad: envejecimiento y salud: un cambio de paradigma: 122ª sección. Washington (USA): OMS/OPAS; 1998.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Guia Clínica para Atención Primaria a las Personas Mayores. 3ª ed. Washington:OPAS, 2003.

OTSUKA, F., Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: A pathology study. **Atherosclerosis**.p. 5-11, 2015.

PENCAK, P. Calcification of coronary arteries and abdominal aorta in relation to tradition aland novel risk factors of atherosclerosis in hemodialys is patients. **BioMed Central Ltd**. v. 14, p.10, 2013.

PUCA, A.A.; CARRIZZO, A.; FERRARIO, A.; CASABURO, M.; MACIAG, A.; VECCHIONE, C. Vascular ageing: The role of oxidative stress. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v.45, p.556-559, 2013.

RAYBAUD, C. Normal and abnormal embryology and development of the intracranial vascular system. **Neurosurgery Clinics of Noth America**., v. 21, n. 3, p. 399-426, 2010.

REIS, M.A., COSTA, R.S., FERRAZ, A.S. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991, **Journal of Royal Society of Medicine**, 88 (1): 24-27, 1995.

RICE, K.M.; DEVASHISH, H.; DESAI, H.D.; PRESTON, L.D.; WEHNER, P.S.; BLOUGH, E.R. Uniaxial stretch-induced regulation of mitogen-activated protein kinase. **Experimental Physiology**, v. 92, n. 5, p. 963-70, 2007.

ROSS, R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. **The New England Journal of Medicine**. v. 340, n. 2, p.115- 20126, 1999.

SADLER, T.W. **Langmam- Embriologia Humana**. 11º ed, Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2013.

SANTOS, J.P.S; PAES, A.N. Associação entre condições de vida e vulnerabilidade com a mortalidade por doenças cardiovasculares em homens idosos no nordeste. **Revista Brasileira de Epidemiologia**., v.17, n. 2, p.407-420, 2014.

SHEPHARD. R.J. **Envelhecimento, atividade física e saúde**. São Paulo:Phorte, 2003.

SILVA, T.F.; PENNA, A.L.B. Colágeno: Características químicas e propriedades funcionais. **Revista Instituto Adolfo Lutz**. v. 71, n. 3, p. 530-539, 2012.

STARY, H.C.; CHANDLER, A.B.; DINSMORE, R.E.; FUSTER, V.; GLAGOV, S.; INSULL, W.JR.; ROSENFELD, M.E.; SCHWARTZ, C.J.; WAGNER, W.D.; WISSLER, R.W. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. **American Heart Association of Circulation**.v. 92, n. 5, p.1355-1374, 1995.

STARY, H.C.; CHANDLER, A.B.; GLAGOV, S.; GUYTON, JR.; INSULL, W. JR.; ROSENFELD, M.E.; SCHAFFER, S.A.; SCHWARTZ, C.J.; WAGNER, W.D.; WISSLER, R.W. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis, **American Heart Association Circulation**.v.89, n.5, p.2462-2478, 1994.

STARY, H.C. BLANKENHORN, D.H.; CHANDLER, A.B.; GLAGOV, S.; INSULL, W. JR.; RICHARDSON, M.; ROSENFELD, M.E.; SCHAFFER, S.A.; SCHWARTZ, C.J.; WAGNER, W.D.; et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on atherosclerosis, **American Heart Association of Circulation**., v. 85, n. 1, p.391-405, 1992.

STRONG, J.P. Atherosclerotic lesions. Natural history, risk factors, and topography. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**., v.116, n.12, p. 1268-1275, 1992.

TEIXEIRA, C.S.; PEREIRA, E.F., Alterações morfofisiológicas associadas ao envelhecimento humano. **Efdeportes. com Revista Digital**. v. 13, n. 124, 2008.

TSAMIS, T; KRAWIEC, J.T.; VORP, D.A. Elastin and collagen fiber microstructure of the human aorta in ageing and disease: A review. **Journal of The Royal Society Interface**. v. 10, p. 1004, 2013.

TUER, A.E.; KROUGLOV, S.; PRENT, N.; CISEK, R.; SANDKUIJL, D.; YASUFUKU, K.; WILSON, B.C.; BARZDA, V. Nonlinear optical properties of type I collagen fibers studied by polarization dependent second harmonic generation microscopy. **The Journal of Physical Chemistry**. v. 115, p. 12759-12769, 2011.

ULHÔA, S.F. et al. Fatores de risco para doenças aterosclerótica carotídea e oclusão bilateral da artéria carótida interna: Relato de caso. **Brasilian Journal of Surgery and Clinical Research**.v. 6, n. 2, p. 32-33, 2014.

UPSTON, J.M.; SOARES, B.O.; SANTANA, H.D.A.S.; MOREIRA, P.M. Oxidized lipid accumulates in the presence of atocopherol in atherosclerosis. **Bochemical Journal**. n. 363, p. 753-760, 2002.

VITORELLI, E.;PESSINI, S.; SILVA, M.J.P. A auto-estima de idosos e as doenças crônico degenerativas. **Revista Brasileira de Ciência do Envelhecimento Humano**. Passo Fundo, v. 2, n. 1, p. 102-114, jan./jun, 2005.

WAGENSEIL, J.E; MECHAM, R.P. Vascular extracellular matrix and arterial mechanics. **Physiological Reviews**., v. 89, n. 3