

# A aorta, o tecido elástico e a necrose cística da média

Mauro Paes Leme de SÁ\*

A despeito dos avanços ocorridos nos métodos de diagnóstico e nas técnicas de correção cirúrgica nas últimas décadas, as doenças da aorta continuam sendo importante causa de mortalidade e morbidade cardiovascular e um permanente desafio aos cardiologistas e cirurgões cardiovasculares.

Para estudar de forma abrangente as graves afecções que acometem a aorta e outras artérias elásticas, há necessidade de buscar compreensão junto aos cientistas que incansavelmente estudam a evolução filogenética e biomolecular do tecido elástico.

Acredita-se que há cerca de 500/600 milhões de anos, durante a grande explosão do período cambriano, variantes formas de vida surgiram. Entre elas estavam as cianobactérias produtoras de oxigênio. O progressivo enriquecimento de oxigênio da atmosfera terrestre continuou durante essa era. Como a maioria dos espécimens preexistentes eram adaptados a uma atmosfera sem oxigênio, muitos desapareceram nessa fase. Novas mutações, entretanto, permitiram aos espécimens sobreviventes adaptar-se à forma de vida aeróbica, que se diversificou posteriormente.

Os vertebrados foram bem sucedidos na colonização de todos os nichos ecológicos possíveis. Sua extraordinária capacidade de adaptação está diretamente relacionada ao desenvolvimento de um sistema que permitiu maximizar o acesso de suas células ao oxigênio, o qual é eficientemente utilizado por suas mitocôndrias na geração de energia. O surgimento de um tecido elástico foi fundamental no desenvolvimento de pulmões e de sistema cardiovascular mais complexos, para captar e carrear oxigênio às mais remotas células de seres de complexidade crescente.

Segundo Leslie Robert [1], do Laboratório de Biologia Celular da Universidade de Paris, "...podemos considerar uma extraordinária coincidência que o gene da elastina surgisse nesse mesmo período. Até onde conhecemos, o subsequente desenvolvimento do gene da elastina ocorreu rapidamente, desde peixes até quadrúpedes terrestres. A elastina, em termos evolucionários, é muito mais recente que a maioria dos colágenos". A única similaridade entre esses dois tipos de proteína é que ambas possuem altas proporções de glicina, o que acabou confundindo os primeiros pesquisadores.

O desenvolvimento filogenético da elastina teria sido vital para os vertebrados desenvolverem sistemas

respiratório e circulatório altamente eficientes. Entretanto, esses sistemas altamente especializados apresentam disfunções relacionadas com processo de envelhecimento por determinação genética, causando graves doenças na espécie humana. O autor conclui seu ensaio afirmando que "...isso demonstra mais uma vez que o fato da criação de novos genes está relacionado a um mecanismo para capacitar individualmente cada espécie para o sucesso reprodutivo e não para prolongar a vida."

A camada média da aorta nos seres humanos é formada por quatro elementos básicos: fibras elásticas, fibras colágenas, células musculares lisas e substância amorfa, dispostas em ordem periluminal em unidades lamelares. Cada unidade lamelar é composta de duas fibras elásticas paralelas com células musculares lisas, fibras colágenas e substância amorfa entre elas. Finas fibras elásticas transversais conectam as fibras maiores. Esse padrão básico está presente em toda a extensão do vaso, embora haja diferenças quantitativas e qualitativas entre os segmentos torácico e abdominal. A aorta torácica consta de 35 a 56 unidades lamelares; enquanto a aorta abdominal contém em torno de 25 a 28 destas unidades [2]. A camada média das artérias elásticas possui importante função na manutenção da arquitetura da parede vascular, em resposta à deformação causada pela onda de pulso determinada pela sístole cardíaca.

Os seres humanos perdem a habilidade de produzir fibra elástica cedo, durante a vida, e pequena síntese de elastina pode ser detectada na parede aórtica após a infância. Além disso, o número de unidades lamelares é constante na aorta entre os mamíferos, com exceção da espécie humana [3].

Doenças degenerativas da camada média são as causas mais comuns de aneurismas envolvendo a aorta torácica proximal. Apesar de a maioria dos casos ser de origem idiopática, certas desordens genéticas, como a Síndrome de Marfan, estão associadas à degeneração prematura da camada média da aorta, histologicamente representada por necrose cística (acúmulo de mucopolissacarídeos), fragmentação elástica e apoptose das células musculares lisas. Acredita-se que os casos de dilatações idiopáticas da raiz aórtica representariam formas frustradas dessa síndrome [4,5].

A camada adventícia, que não apresenta uma camada limitante externa, é relativamente subdesenvolvida em comparação à média, contendo ainda fibras elásticas e

colágeno. Pereira [6] e White [7] acreditam que a perda da integridade estrutural desta camada adventícia, e não da camada média, seria necessária para o desenvolvimento de aneurismas. Para eles, a integridade estrutural dessa camada é crítica para a manutenção de toda a parede aórtica submetida ao estresse hemodinâmico intraluminal.

A onda de pulso determinada pela sístole cardíaca, causa na aorta uma distensão circular localizada e considerável distensão longitudinal de cada lâmina elástica e de cada unidade lamelar. Acredita-se que a membrana elástica interna e as unidades lamelares internas da camada média sejam proporcionalmente mais afetadas que as porções mais externas. Cliff [8] sugeriu ocorrer uma expansão de até 20% do diâmetro das porções mais internas e 1% a 4% das porções mais externas, embora uma alteração de apenas 10% de movimento radial tenha sido proposta [9]. Dobrin [10] reporta que a aorta torácica descendente aumenta longitudinalmente 1%, enquanto a aorta ascendente e a artéria pulmonar aumentam 5 a 11% [11].

Em 1986, identificou-se a fibrilina-1, cujo envolvimento na patogênese da Síndrome de Marfan tem sido amplamente aceito. Em seu estudo, Sakai [12] demonstrou tratar-se de uma estrutura distinta do colágeno, que pode estar associada ou não à elastina em sua forma amorfa. A partir de então ficou claro que a fibrilina-1, e não o colágeno VI, era o componente do sistema microfibrilar imunolocalizado periodicamente ao longo das microfibrilas e que essas microfibrilas poderiam estar alinhadas em feixes. A fibrilina é descrita como uma glicoproteína colagenase-resistente, monossulfatada, com peso molecular estimado em aproximadamente 350 kD, sendo capaz de formar pontes dissulfídicas intermoleculares, formando-se um agregado insolúvel.

Em meio de cultura, os fibroblastos secretam seu precursor, a profibrilina em aproximadamente 4 horas, sendo processada e depositada na matriz extracelular com peso menor (320 kD), resultante de uma possível clivagem proteolítica. A conversão do precursor ao produto final varia entre os controles, porém, em média, está completa em torno da vigésima hora. O depósito de agregado de proteínas, isoladamente ou em conjunto com outras proteínas, formará uma rede microfibrilar, associada ou não à elastina, tornando-se assim incorporada às estruturas microfibrilares [13].

A fibrilina-1 tem sido proposta como principal componente do sistema microfibrilar devido à sua imunolocalização em todos os tecidos onde as microfibrilas podem ser estruturalmente identificadas [12,14]. Essas microfibrilas contêm moléculas de fibrilina que podem ser identificadas periodicamente ao longo do seu comprimento. Foi o fato de a fibrilina-1 ser uma glicoproteína rica em cisteína, a qual rapidamente forma pontes dissulfídicas, que reafirmou a hipótese de ela ser o principal componente estrutural das microfibrilas [14,15]. Essa proteína microfibrilar tem sido reconhecida distinta da proteína elastina, e

acredita-se ter a função de formar um arcabouço para posterior depósito da elastina [16].

Aneurismas da aorta ascendente estão mais comumente relacionados a alterações degenerativas da camada média secundárias a desordens metabólicas hereditárias. Arteriosclerose é menos comum na aorta ascendente, ocorrendo o oposto na aorta torácica descendente. Quando o processo aterosclerótico está presente na aorta ascendente, frequentemente está associado àquelas alterações degenerativas da camada média. Entretanto, arteriosclerose como causa de aneurismas aórticos tem sido intensamente debatida na literatura [17]. Do ponto de vista bioquímico há comprovadamente uma forte afinidade do cálcio e de lipídios às fibras elásticas caracterizando o processo de envelhecimento [1].

De Sá et al.[18] demonstraram que os portadores de valva aórtica bicúspide (VAB) apresentam alterações degenerativas mais intensas na camada média da aorta ascendente e da artéria pulmonar do que aquelas observadas em pacientes portadores de valva aórtica tricúspide, sem relação com a idade. Posteriormente, evidenciou-se também menor quantidade de fibrilina-1 na aorta ascendente e na artéria pulmonar dos portadores desta malformação congênita. Entretanto, a quantidade total de elastina foi similar em ambos os grupos [19].

Portanto, é possível que em certas desordens genéticas ocorra somente a redução de fibrilina-1 na matriz extracelular, uma vez que as quantidades de elastina e, possivelmente, de tecido elástico, foram semelhantes em ambos os grupos [19]. Outros autores já apontaram que a necrose cística da média, a fragmentação elástica e alterações nas células musculares lisas em indivíduos jovens, isto é, com idade inferior aos 40 anos, tem uma relação hereditária e resultam em defeito bioquímico, que são responsáveis pela perda da força de coesão da camada média da aorta [20].

A presença da necrose cística da média ou acúmulo de mucopolissacarídeos, embora inespecífica, pode ser um marco da presença de processos degenerativos complexos e tem auxiliado, na prática clínica, a identificar pacientes com maior risco de complicações cardiovasculares, como, por exemplo, na conduta cirúrgica e vigilância de portadores de VAB [21,22]. Em artigo publicado neste número, os colegas terão a oportunidade de rever os vários aspectos clínicos e histopatológicos que envolvem a necrose cística da camada média da aorta [23].

*\*Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro e Universidade de Toronto. Clinical e Research Fellowship, Universidade de Toronto, Canadá. (Chefe do Serviço de Cirurgia Cardíaca do Hospital Universitário da UFRJ. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia, FM - UFRJ.)*

## REFERÊNCIAS

1. Robert L. Chairman's introduction. In: Chadwick DJ, Goode JA. The molecular biology and pathology of elastic tissues. Ciba Foundation Symposium 192. 1a ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1995. Cap 1, p. 1-30.
2. Schlatman TJM, Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol.* 1977;39(1):13-20.
3. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, et al. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clinics.* 1999;17:615-35. Disponível na Internet via <http://www.mdconsult.com>. Arquivo consultado em dezembro de 2000.
4. Dietz HC, Sood S, McIntosh I. The phenotypic continuum associated with FBN1 mutations includes the Shprintzen-Goldberg syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995;57: 1214.
5. Fukunaga S, Akashi H, Tayama K, et al. Aortic root replacement for annulo-aortic ectasia in Shprintzen-Goldberg syndrome: a case report. *J Heart Valve Dis.* 1997;6:181-3.
6. Pereira L, Andrikopoulos K, Tian J, et al. Targetting of the gene encoding fibrillin-1 recapitulates the vascular aspect of Marfan syndrome. *Nat Genet.* 1997;17:218-22.
7. White JV, Scovell SD. Etiology of abdominal aortic aneurysms: the structural basis for aneurysm formation. In: Calligaro KD, Dougherty MJ, Hollier HL, editors. *Diagnosis and treatment of aortic and peripheral arterial aneurysms.* Philadelphia, WB Saunders, 1999.
8. Cliff WJ. Blood Vessels. Cambridge University Press, v.86, p 142-44. In: Holman E. The obscure physiology of post-stenotic dilatation: its relation to the development of aneurysms. *J Thorac Surgery.* 1954;28:109-33.
9. Ku DN, Zhu C. The mechanical environment of the artery. In: Sumpio BE. *Hemodynamic forces and vascular cell biology.* Austin, Landes, 1993, p 1-23.
10. Dobrin PB. Biomechanics of arteries and veins. Mechanical properties. In: Abramsom DI, Dobrin PB. *Blood vessels and lymphatics in organ systems.* Orlando, Academic Press. 1984;p 64-70.
11. Stebbens WE. Structural and architectural changes during arterial development and the role of hemodynamics. *Acta Anat.* 1996;157:261-74.
12. Sakay LY, Keene RD, Engvall E. Fibrillin, a new 350KD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol.* 1986;103:2499-509.
13. Milewicz DM, Pyeritz RE, Crawford ES, et al. Marfan syndrome: defective synthesis, secretion, and extracellular matrix deposition of fibrillin by cultured dermal fibroblasts. *J Clin Invest.* 1992;89(1):79-86.
14. Sakai LY, Keene DR, Glanville RW, et al. Purification and partial characterization of fibrillin, a cystein-rich structural component of connective tissue microfibrils. *J Biol Chem.* 1991;266:14763-70.
15. Cleary EG, Gibson MA. Elastin-associated microfibrils and microfibrillar proteins. *Connect Tissue Res.* 1983;10:97-209.
16. Streeten BW, Licari PA. The zonules and the elastic microfibrillar system in the ciliary body. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24:667-81.
17. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, et al. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiol Clinics.* 1999;17:615-35. Disponível na Internet via <http://www.mdconsult.com>. Arquivo consultado em dezembro de 2000.
18. De Sá MPL, Moshkovitz Y, Butany J, et al. Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118:588-96.
19. PAES Leme M, David TE, Butany J, Banerjee D, et al. Molecular evaluation of the great vessels of patients with bicuspid aortic valve disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2003;18(2):148-56.
20. Hirst AE, Gore I. Is cystic medial necrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? *Circulation.* 1976;53:915-6.
21. De Sá MPL, Bastos ES, Murad H. Bicuspid aortic valve: theoretical and clinical aspects of concomitant ascending aorta replacement. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):218-24.
22. Russo CF, Mazzetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, et al. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long-term results. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(5):S1773-6.
23. Yuan SM, Jing H. Necrose cística da média: manifestações patológicas com implicações clínicas. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(1): 107-15.