

*AMILCAR CASTRO DE MATTOS*

*ALTERAÇÕES SEMELHANTES À DISPLASIA FIBROMUSCULAR  
(ASDFM) EM VASOS MESENTÉRICOS: UM FENÔMENO DE  
REMODELAMENTO?*

*CAMPINAS*

*2001*

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



**AMILCAR CASTRO DE MATTOS**

***ALTERAÇÕES SEMELHANTES À DISPLASIA FIBROMUSCULAR  
(ASDFM) EM VASOS MESENTÉRICOS: UM FENÔMENO DE  
REMODELAMENTO?***

*Tese de Mestrado apresentada à Pós-Graduação  
da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas para  
obtenção do título de Mestre em Ciências  
Médicas, área de Anatomia Patológica*

**ORIENTADOR: PROF. DR. KONRADIN METZE**

**CAMPINAS**

**2001**

iii

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

|            |                                                              |
|------------|--------------------------------------------------------------|
| UNIDADE    | BC                                                           |
| Nº CHAMADA | T/UNICAMP                                                    |
|            | M436a                                                        |
| V          |                                                              |
| TOMBO BC   | 48773                                                        |
| PROC.      | 16-837102                                                    |
| C          | <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> |
| PREÇO      | R\$ 11,00                                                    |
| DATA       | 07/05/02                                                     |
| Nº CPD     |                                                              |

CM00167127-6

LIB ID 239211

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

M436a      Mattos, Amilcar Castro de  
               Alterações semelhantes à displasia fibromuscular (ASDFM) em  
               vasos mesentéricos : um fenômeno de remodelamento? / Amilcar  
               Castro de Mattos. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador: Konradin Metze  
 Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas.  
 Faculdade de Ciências Médicas.

1. Artéria . 2. Envelhecimento. 3. Idade. I. Konradin Metze. II.  
 Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.  
 III . Título.

---

## Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

---

---

**Orientador:** Prof. Dr. Konradin Metze

---

---

### Membros:

---

1. Prof. Dr. Marcos Antonio Rossi
  2. Profa. Dra. Maria Leticia Cintra
  3. Prof. Dr. Konradin Metze
- 

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

---

**Data:** 22/08/2001

---

200219249



***DEDICATÓRIA***

*Para Aristarcho e Maria.*



## *AGRADECIMENTOS*

---

Para todos aqueles que colaboraram com críticas, sugestões, ouvidos amigos em horas de desabafo.

Infelizmente, minha memória e agendas foram insuficientes para todos os nomes.

Não estarão listados aqui, pois esquecer algum deles seria uma injustiça impagável, porém, quem participou deste trabalho, saberá que sou eternamente grato.

É válido ressaltar que este trabalho recebeu apoio financeiro da FAPESP (projeto 1999/00322-9).



|                                                             | <i>Pág</i>   |
|-------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>RESUMO.....</b>                                          | <b>xxiii</b> |
| <b>1. INTRODUÇÃO.....</b>                                   | <b>27</b>    |
| 1.1. Considerações iniciais.....                            | 29           |
| 1.2. Anatomia das Artérias.....                             | 36           |
| 1.3. Displasia Fibromuscular.....                           | 39           |
| 1.4. Remodelamento Arterial.....                            | 43           |
| 1.5. Remodelamento Arterial e Transformação Fenotípica..... | 46           |
| <b>2. OBJETIVOS.....</b>                                    | <b>53</b>    |
| <b>3. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>                           | <b>57</b>    |
| 3.1. Número total e número mínimo de casos para estudo..... | 59           |
| 3.2. Material estudado.....                                 | 59           |
| 3.3. Dados clínicos.....                                    | 61           |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>                                   | <b>63</b>    |
| <b>5. DISCUSSÃO.....</b>                                    | <b>81</b>    |
| 5.1. Abordagem morfológica.....                             | 83           |



|                                                                                 |            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.2. Preservação da arquitetura vascular, isquemia e relação com ASDFM.....     | 83         |
| 5.3. ASDFM como um fenômeno reacional.....                                      | 85         |
| 5.4. Idade.....                                                                 | 85         |
| 5.5. ASDFM em adultos.....                                                      | 86         |
| 5.6. Doença de Hirschsprung.....                                                | 90         |
| 5.7. Tabagismo.....                                                             | 91         |
| 5.8. HAS.....                                                                   | 91         |
| 5.9. Glicemia.....                                                              | 92         |
| 5.10. Neoplasia intestinal.....                                                 | 92         |
| 5.11. Outros fatores e relação com ASDFM.....                                   | 93         |
| 5.12. Considerações morfológicas entre ASDFM, DFM e Remodelamento Arterial..... | 94         |
| 5.13. Considerações sobre fatores limitantes do estudo.....                     | 96         |
| 5.14. Sugestões para ampliação do estudo.....                                   | 98         |
| <b>6. CONCLUSÕES.....</b>                                                       | <b>101</b> |
| <b>7. SUMMARY.....</b>                                                          | <b>105</b> |
| <b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>                                       | <b>109</b> |



## ***LISTA DE ABREVIATURAS***

---

|               |                                                                       |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>ASDFM</b>  | Alterações semelhantes à displasia fibromuscular                      |
| <b>DE</b>     | Diâmetro externo                                                      |
| <b>DFM</b>    | Displasia fibromuscular                                               |
| <b>DNI</b>    | Displasia neuronal intestinal                                         |
| <b>FMD</b>    | Fibromuscular dysplasia                                               |
| <b>HAS</b>    | Hipertensão arterial sistêmica                                        |
| <b>HLA-DR</b> | Antígeno de histocompatibilidade – moléculas de classe II – Região D. |
| <b>LEE</b>    | Lâmina elástica externa                                               |
| <b>SNC</b>    | Sistema nervoso central                                               |



## ***LISTA DE TABELAS***

---

|                                                                                                                                       | <b><i>Pág</i></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>TABELA 1 :</b> Grupo de doenças correlatas, com ou sem ASDFM.....                                                                  | 65                |
| <b>TABELA 2 :</b> Valores dos coeficientes de correlação de postos segundo Spearman e a correlação parcial com a idade constante..... | 76                |
| <b>TABELA 3 :</b> Valores dos coeficientes de correlação de postos segundo Spearman e a correlação parcial com a idade constante..... | 77                |
| <b>TABELA 4 :</b> Comparação morfológica entre ASDFM e DFM.....                                                                       | 94                |
| <b>TABELA 5 :</b> Comparação dos sintomas clínicos entre DFM e ASDFM.....                                                             | 95                |



|                                                                                                                                                                                                                     | <i>Pág</i> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>FIGURA 1 :</b> Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica (Hematoxilina-Eosina, 100x).....                                                                                   | 31         |
| <b>FIGURA 2 :</b> Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica, possuindo caráter focal, com orientação perpendicular em relação à camada média. (Hematoxilina-Eosina, 400x)..... | 32         |
| <b>FIGURA 3 :</b> Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica. Os feixes possuem caráter difuso. (Hematoxilina-Eosina, 400x).....                                                | 33         |
| <b>FIGURA 4 :</b> Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica. Os feixes aberrantes têm caráter difuso. (Hematoxilina-Eosina, 400x).....                                         | 34         |
| <b>FIGURA 5 :</b> Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica (Hematoxilina-Eosina, 400x).....                                                                                   | 35         |
| <b>FIGURA 6 :</b> Esquema de medida micrométrica. A circunferência corresponde ao vaso analisado. A área acinzentada corresponde a um feixe muscular aberrante (ASDFM) cuja medida é de 45 <sup>0</sup> .....       | 60         |



## ***LISTA DE GRÁFICOS***

---

|                                                                                                               | <b><i>Pág</i></b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>GRÁFICO 1 :</b> Histograma da idade (todos os pacientes).....                                              | 66                |
| <b>GRÁFICO 2 :</b> Histograma do quociente “Q” em pacientes com ASDFM.....                                    | 67                |
| <b>GRÁFICO 3 :</b> Histograma dos casos com ASDFM (pacientes com doença de Hirschsprung foram excluídos)..... | 68                |
| <b>GRÁFICO 4 :</b> Vasos acometidos dependendo da idade.....                                                  | 69                |
| <b>GRÁFICO 5 :</b> Comparação do índice “I” dependendo da idade.....                                          | 70                |
| <b>GRÁFICO 6 :</b> Quociente “Q” dependendo da pressão sistólica.....                                         | 71                |
| <b>GRÁFICO 7 :</b> Índice “I” dependendo da pressão sistólica.....                                            | 72                |
| <b>GRÁFICO 8 :</b> Índice “I” dependendo da pressão sistólica.....                                            | 73                |
| <b>GRÁFICO 9 :</b> Índice “I” dependendo da glicose.....                                                      | 74                |
| <b>GRÁFICO 10 :</b> Quociente “Q” dependendo da glicose.....                                                  | 75                |
| <b>GRÁFICO 11 :</b> Quociente “Q” agrupado por grupos de doenças correlatas.....                              | 78                |
| <b>GRÁFICO 12 :</b> Índice “I” agrupado por doenças correlatas.....                                           | 79                |





## ***RESUMO***



O estudo das vasculopatias se reveste de importância à medida que doenças cardiovasculares estão arroladas entre as mais importantes causas de morte.

O fenômeno de remodelamento arterial é inespecífico e pode resultar de diferentes processos fisiopatológicos.

Observações da presença de alguns feixes musculares aberrantes na camada adventícia de vasos da região mesentérica em material de exames de rotina levantaram a questão de como descrever este fenômeno que demonstra semelhança com a displasia fibromuscular.

Assim, o propósito deste trabalho foi estudar as lesões adventíciais semelhantes às da Displasia Fibromuscular, que chamamos de ASDFM (Alterações Semelhantes à Displasia Fibromuscular) em artérias mesentéricas e analisar sua relação com idade, sexo, neoplasia, Doença de Hirschsprung, infartos intestinais.

Foram coletadas secções de artérias mesentéricas oriundas de espécimes de patologia cirúrgica ou de autópsias de 379 pacientes. Pelo menos 20 secções arteriais foram cortadas para análise microscópica, com o material inicialmente analisado em coloração de Hematoxilina e Eosina, sendo que espécimes selecionados também foram submetidos às colorações de Tricrômio de Masson e Weigert van Gieson. Em todos, foram coletados os seguintes dados clínicos: pressão arterial, glicemia, sexo, idade e doenças relacionadas.

Morfometria: os diâmetros arteriais foram medidos com aparelho micrométrico ocular, sob o princípio de "lesser fiber diameter". O acometimento dos feixes aberrantes na adventícia foi expresso em frações de graus, com uso de aparelho de divisão angular micrométrica.

O diâmetro interno arterial era maior que 0,1 cm e o maior diâmetro externo não excedeu 0,7 cm, das artérias acometidas.

Morfologicamente, o fenômeno pôde ser visto em graus variados, desde focal, a difuso, ocupando de 1 a 360 graus da adventícia.

Numa correlação parcial, o modelo estatístico final obtido incluiu apenas a idade e presença de Doença de Hirschsprung dentre as doenças correlatas como os únicos fatores preditivos para a presença deste fenômeno. Em alguns casos de Doença de Hirschsprung, observou-se que as alterações vasculares eram indistinguíveis daquelas vistas em pacientes mais idosos, todavia nós presumimos que a histogênese de ambas seja diversa. Já as variáveis glicemia e pressão arterial, estão ambas relacionadas com a idade.



## ***1. INTRODUÇÃO***



## 1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

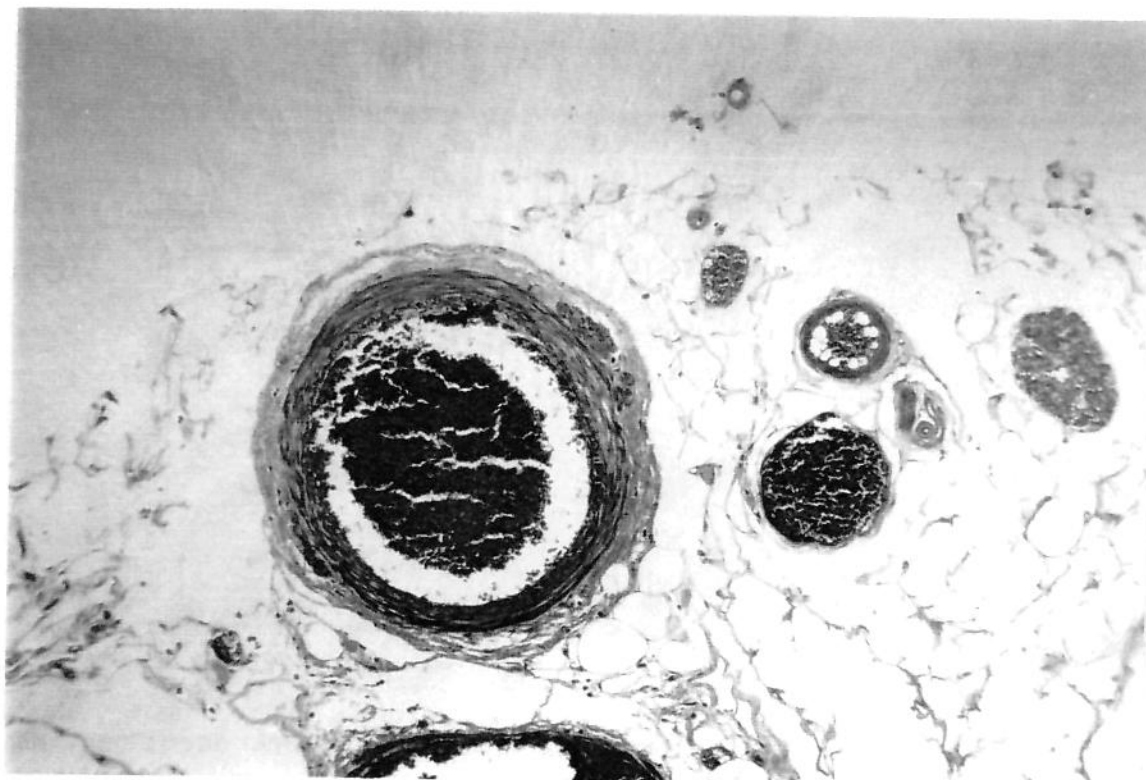
O estudo das vasculopatias cada vez mais se reveste de importância clínica à medida que elas se fazem notar entre as mais frequentes causas de morbidade e mortalidade. Esta situação se observa em todo o mundo ocidental e está relacionada a diferentes fatores, incluindo fatores ambientais como também parece estar intimamente ligada ao envelhecimento (FOLKOW & SVANBORG, 1993). Infelizmente, as diferentes manifestações das doenças vasculares em geral são inespecíficas e resultam de uma grande variedade de processos, às vezes superponíveis. Além disso, sabe-se que as características da estrutura dos vasos podem variar progressivamente através da vida (STERNBERG, 1992). Portanto, é preciso ter em mente que estas alterações fisiopatológicas são dinâmicas e contínuas.

Outro fato a ser notado é a escassez de dados de literatura especializada descrevendo as variações morfológicas vasculares em região mesentérica relacionadas ao envelhecimento. O fenômeno de remodelamento arterial é com frequência descrito em sítios não mesentéricos (aorta, artérias pulmonares, carótidas, coronárias, entre outros) (WELSH, SCOTT, PLEVIN, WADSWORTH, PEACOCK, 1998; ZHANG & LO, 1995; SHI, PIENIEK, FARD, O'BRIEN, MANNION, ZALEWSKI, 1996; ZHU, HEREMBERT, MARCHE, 1991; SHI, NICULESCU, WANG, ORMONT, MAGNO, SAN ANTONIO, WILLIAMS, ZALEWSKI, 2001; SHI, PIENIEK, FARD, O'BRIEN, MANNION, ZALEWSKI, 1994; STENMARK, BOUCHEY, NEMENOFF, DEMPSEY, DAS, 2000; OPARIL, CHEN, CHEM, DURAND, ALLEN, THOMPSON, 2000; PATEL, SHI, NICULESCU, CHUNG, MARTIN, ZALEWSKI, 1999; STENMARK, FRID, NEMENOFF, DEMPSEY, DAS, 2000; DAS, DEMPSEY, BOUCHEY, REYLAND, STENMARK, 1999; KAISER, YOUNGE, BJORNSSON, GORONZY, WEYAND, 1998; ZALEWSKI & SHI, 1996; BATTLE, ARNAL, MICHEL, 1991; ZHU, HEREMBERT, MARCHE, 1991; COFLESKY, ADLER, WOODCOCK-MITCHELL, MITCHELL, EVANS, 1985; JONES, ADLER, FARBER, 1997; BELKNAP, ORTON, ENSLEY, TUCKER, STENMARK, 1997). Além disto, muitas vezes ele é descrito como resultante de processo trófico natural do indivíduo, decorrente de uma injúria prévia. Por outro lado, há de se considerar a relativa farta literatura sobre o remodelamento associado às lesões

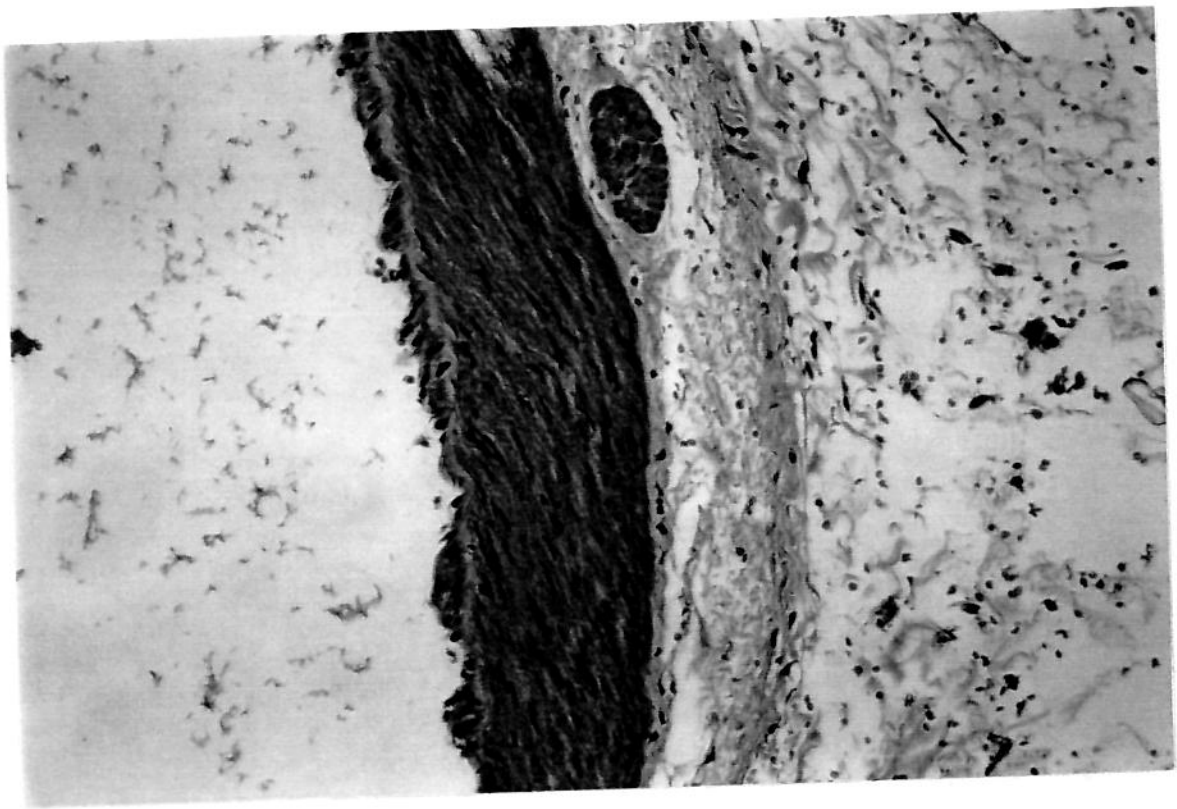
endoteliais envolvidas na aterogênese (BARKER, TILLING, MILLER, BEESLEY, FLEETWOOD, STAVRI, BASKERVILLE, MARTIN, 1994; HUGHES, CROSSMAN, HALL, 1999; WILCOX, SCOTT, 1997). No entanto, há escassa informação que estabeleça correlação entre a ocorrência de remodelamento arterial sem aterosclerose e dados clínicos específicos.

Em exames de rotina de patologia cirúrgica e autópsia, encontramos feixes aberrantes de musculatura lisa na adventícia arterial mesentérica, sem estreitamento do lúmen. Estas lesões eram semelhantes às lesões descritas em um subtipo menos freqüente da Displasia Fibromuscular (DFM). Deve-se ressaltar que grande parte dos dados obtidos da literatura até o momento faz referência a DFM em sítios renais (SCHIEVINK, BJÖRNSSON, 1996; LÜSCHER, LIE, STANTSON, HOUSER, HOLLIER, SHEPS, 1987; HARRISON & McCORMACK, 1971; PAULSON, BOESEL, EVANS, 1978; LÜSCHER, KELLER, IMHOF, GREMINGER, KUHLMANN, LARGIADÈR, SCHNEIDER, SCHNEIDER, VETTER, 1986; CONNETT & LANSCH, 1965; HALPERN, SANFORD, VIAMONTE, 1965; STETLER-STEVENSON, 1996; DI LASI & FERBO, 1989; RUMBLE, COOPER, SOULIS, COX, WU, YOUSSEF, JASIK, JERUMS, 1997) embora a doença ocorra também em sítios extra-renais. Entretanto, aparentemente a freqüência do achado pareceu ser maior do que se poderia esperar para uma lesão de rara ocorrência. Dadas às características, essas alterações morfológicas encontradas foram chamadas de “Alterações Semelhantes à Displasia Fibromuscular” (ASDFM).

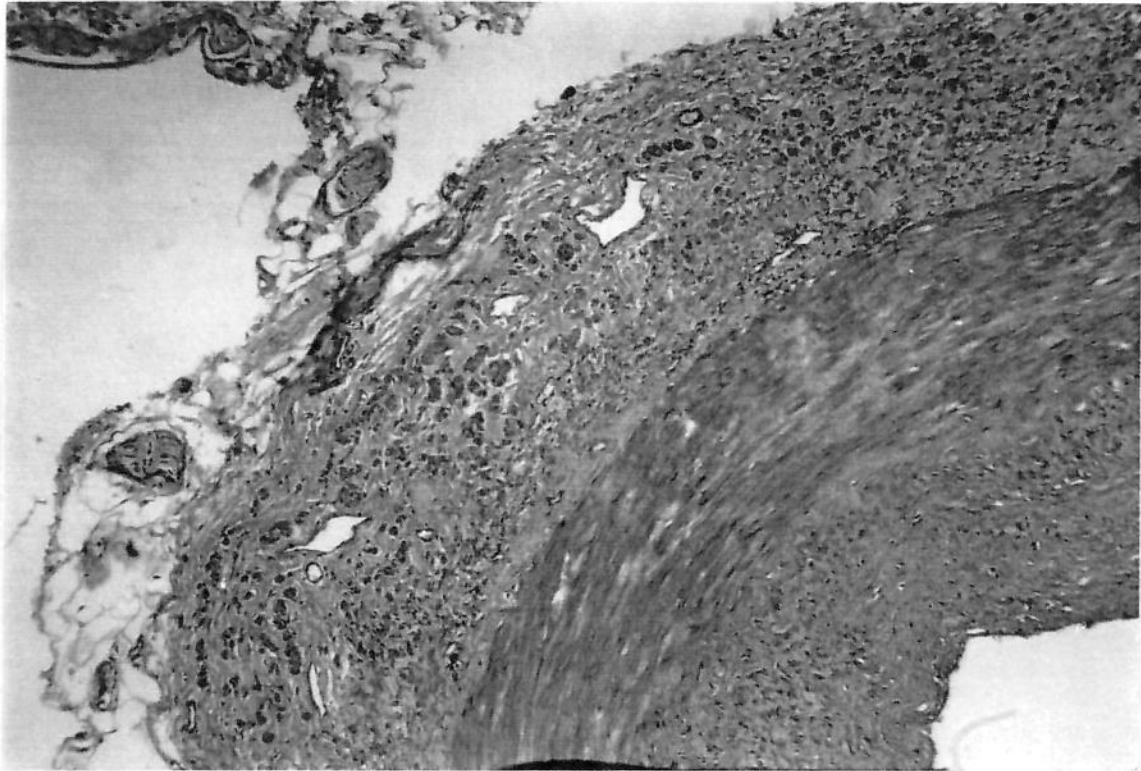
(ASDFM): A Figura 1 mostra feixes aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica. As Figuras 2, 3, 4 e 5, mostram diferentes aspectos morfológicos da mesma lesão.



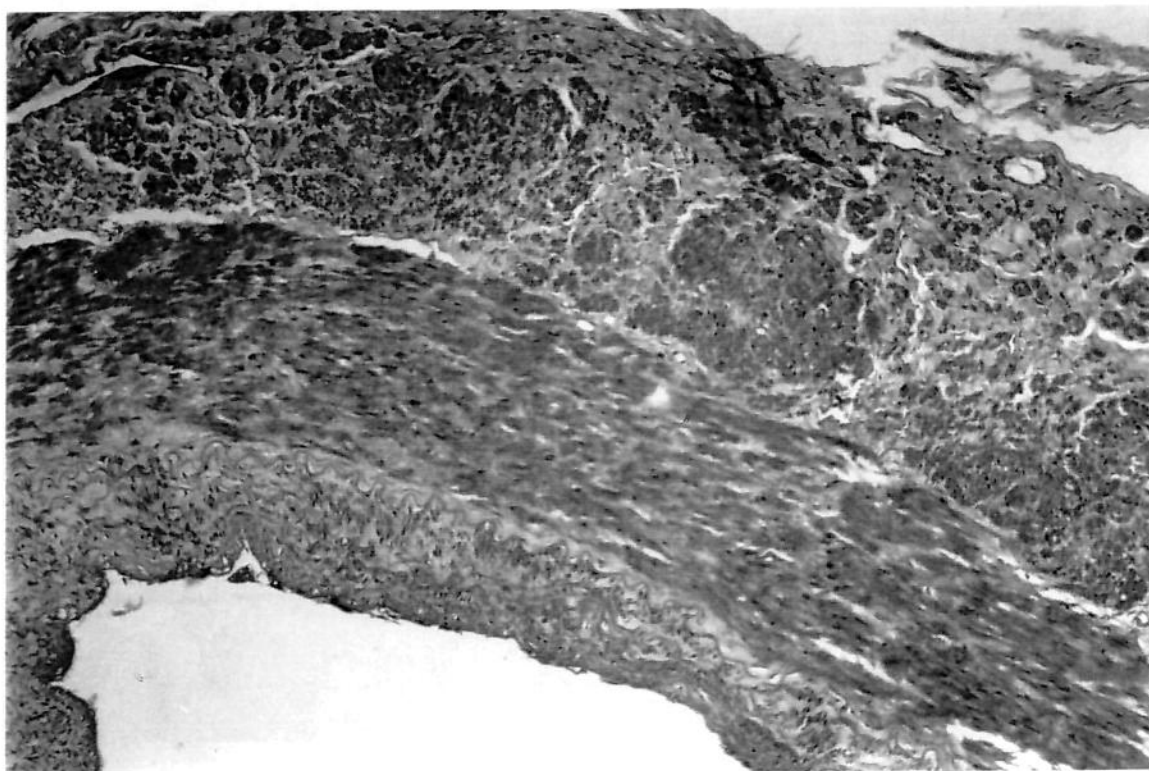
**FIGURA 1.** Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica. (Hematoxilina-Eosina, 100x).



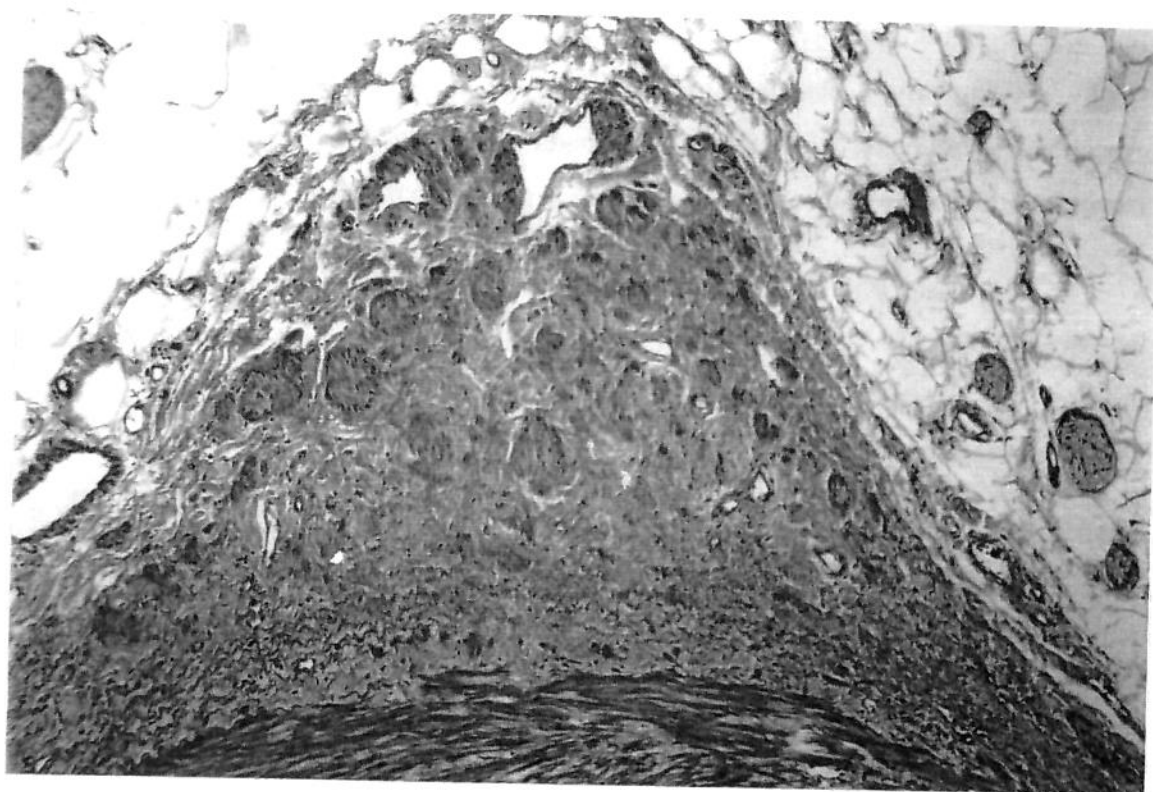
**FIGURA 2.** Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica, possuindo caráter focal, com orientação perpendicular em relação à camada média. (Hematoxilina-Eosina, 400x).



**FIGURA 3.** Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica. Os feixes possuem caráter difuso. (Hematoxilina-Eosina, 400x).



**FIGURA 4.** Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica. Os feixes aberrantes têm caráter difuso. (Hematoxilina-Eosina, 400x).



**FIGURA 5.** Feixes musculares aberrantes na adventícia de uma artéria muscular mesentérica. (Hematoxilina-Eosina, 400x).

Os feixes musculares aberrantes da ASDFM observados nas Figuras 1 e 2, têm aspecto morfológico focal. É particularmente nítida na Figura 2, a orientação perpendicular dos feixes aberrantes da adventícia em sentido perpendicular ao sentido das células da camada média. Nas Figuras 3, 4 e 5, nota-se um aspecto difuso dos feixes musculares aberrantes. Se na Figura 3 o aspecto morfológico dos feixes aberrantes tende a ser mais homogêneo, na Figura 4 há a presença de feixes menores inseridos em meio a feixes maiores, compactos e densos. Ainda na Figura 4, nota-se que a espessura dos feixes da ASDFM é semelhante à espessura da camada média. Na Figura 5, os feixes da ASDFM possuem um aspecto heterogêneo, com a presença simultânea de feixes menores e maiores.

Considerando a natureza do fenômeno ASDFM, essencialmente morfológico, envolvendo alterações externas dos vasos afetados, é oportuno estudar: (1) a anatomia das artérias, (2) displasia fibromuscular, (3) remodelamento arterial e (4) transformação fenotípica.

## **1.2. ANATOMIA DAS ARTÉRIAS**

Com base no tamanho e em certos aspectos histológicos, as artérias são divididas em:

- 1) grandes ou elásticas, incluindo a aorta;
- 2) de médio calibre ou musculares, também chamadas de distributivas;
- 3) de pequeno calibre.

A organização básica da parede de todas as artérias é similar e é constituída por três camadas concêntricas de tecido lamelar, chamadas respectivamente de túnica íntima, média e adventícia. Nas grandes artérias, observa-se o glicocálice, situado na superfície luminal do endotélio, cujas células maduras têm uma importante função de síntese e metabolismo. Entre as células endoteliais há as “tight” e “gap junctions”, que têm papel crucial na passagem dos componentes do sangue. O endotélio repousa sobre um tecido subendotelial conjuntivo (íntima), constituído por fibroblastos, células musculares lisas,

colágeno, proteoglicanas, elastina e outras glicoproteínas. A parede desses vasos é comumente amarelada traduzindo a sua composição de elementos elásticos (STERNBERG, 1992; STEHBENS & LIE, 1995; BAILEY, 1984). Ao nascimento, a íntima é muito delicada, mas com o envelhecimento há um acúmulo de matriz conjuntiva, designado como camada de células miointimais (STEBBENS & LIE, 1995). O limite mais externo da íntima é demarcado por uma camada dispersa longitudinalmente, de fibras elásticas que criam um forro de tecido elástico.

A túnica média (camada muscular) é rica em tecido elástico nas grandes artérias. Já nos vasos de médio calibre, ela é composta por células musculares lisas circulares ou espiraladas dispostas em camadas concêntricas. O limite mais externo dessa camada é marcado por uma membrana externa elástica bem definida, que em geral, é pouco menos desenvolvida e delineada que a membrana interna. Em microscopia eletrônica, nota-se uma trama elástica onde pequenos fragmentos de elastina estão presentes formando pontes entre lamelas maiores (STERNBERG, 1992; BAILEY, 1984). Delicadas bandas de tecido elástico parecem se ancorar em células de tecido muscular liso. Isto contribui para a integridade do vaso durante o “stress” pulsátil, distendendo aorta e artérias. Células musculares individuais são frequentemente interconectadas por “gap junctions” situadas entre o tecido muscular liso e o endotélio. Estas junções mioendoteliais têm uma importante função sob estímulo fisiológico e/ou farmacológico quando os vasos são submetidos a pressões externas (STEBBENS & LIE, 1995).

Nas grandes artérias a média é constituída por múltiplos feixes fenestrados com lamelas de tecido elástico, algumas vezes mais delgadas que a lâmina elástica interna. No espaço intercelular, há a formação de pequenos envelopes contendo fibras musculares. Esses envelopes são constituídos por colágeno disposto de modo oblíquo. Os feixes musculares também têm orientação particular: são orientados de maneira helicoidal (STERNBERG, 1992). Por fim, estes envelopes se posicionam de modo a que possam constituir uma unidade, a unidade elástica lamelar medial, provavelmente pouco descrita anteriormente com esta precisão. Interessante notar que uma matriz proteoglicana assenta os envelopes contendo as células musculares (STERNBERG, 1992; STEHBENS & LIE, 1995). Alguns autores descreveram que o número de unidades lamelares na aorta torácica em diversos mamíferos era aproximadamente proporcional ao raio aórtico. À medida que

os vasos se tornam mais periféricos a estrutura lamelar da média desaparece, à exceção das artérias cerebrais (STEBBENS & LIE, 1995; BAILEY, 1984).

A túnica adventícia é uma camada mal definida de tecido conjuntivo no qual estão dispersas tanto fibras elásticas como nervosas, além do vasa vasorum. O conteúdo elástico da média desses grandes vasos fornece certa resistência e o seu rebote após a sístole ajuda na propulsão do sangue para frente (“vis a tergo”). No envelhecimento, as fibras elásticas são substituídas por tecido fibroso. Há então perda da elasticidade, esses vasos se expandem menos, mais notadamente quando a pressão arterial está elevada. A perda da elasticidade predispõe ainda mais ao estiramento e alongamento, e é responsável pelo desenvolvimento progressivo da tortuosidade nessas artérias nos grupos etários de idade mais avançada (FOLKOW & SVANBORG, 1993; STEBBENS & LIE, 1995). Nas artérias musculares de médio tamanho, as três camadas são bem definidas e originam-se por uma gradual transição das camadas das artérias elásticas maiores. O limite mais externo da íntima é claramente discernível por uma membrana elástica interna ondulada e compacta. Normalmente essa lâmina é delgada e única, mas pode ser dupla, sendo que uma duplicação ou fibrilação desta membrana denota uma maior formação de tecido elástico devido à remodelação por estímulo estressante anormal, como no caso da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). A lâmina elástica interna não é contínua, mas fenestrada, através da qual as células musculares lisas da média podem migrar para a íntima. Nos vasos de médio calibre, a adventícia é semelhante àquela dos grandes vasos, contendo, em geral, maior quantidade de nervos.

Nas pequenas artérias, à medida que o calibre vai progressivamente diminuindo, ocorre primeiro uma perda gradual da membrana elástica externa, e posteriormente, perda da membrana elástica interna de tal modo que na arteríola, a diferenciação entre as três camadas virtualmente não existe. Nas artérias de pequeno calibre, a adventícia é proporcionalmente maior, semelhante à espessura da média e à medida que os vasos se tornam ainda menores a parede se compõe de um forro endotelial subjacente a um escasso tecido subendotelial. As artérias de pequeno calibre também apresentam uma única camada muscular na média intimamente envolvida com a adventícia colagenosa. Nestes vasos, em geral, a espessura da parede é igual à do diâmetro da luz do vaso.

### 1.3. DISPLASIA FIBROMUSCULAR (DFM)

A DFM é uma vasculopatia de etiologia incerta, provavelmente multifatorial, não inflamatória, caracterizada por proliferação de tecido fibroso, hiperplasia de células musculares lisas focais, sendo muitas vezes acompanhada de destruição de fibras elásticas, com resultante estreitamento luminal (STEBBENS & LIE, 1995; SCHIEVINK & BJÖRNSSON, 1996; LÜSCHER et al., 1987; HARRISON & McCORMACK, 1971; PAULSON et al., 1978; LÜSCHER et al., 1986; CONNETT & LANSCHKE, 1965; SIMON, FRANKLIN, BLEIFER, MAXWELL, 1972; HALPERN et al., 1965; METTINGER & ERICSON, 1982; METTINGER, 1982; IMAMURA, YOKOYAMA, KIKUCHI, 1997; DEAN, BENJAMIN, HANSEN, 1997; ARUNODAYA, VANI, SHANKAR, TALY, SWAMY, SARALA, 1997; STOKES, BONSI, McBRIDE, 1996). A DFM tem predileção por vasos de pequeno e médio calibre, em topografia renal, ou menos freqüentemente, em carótida, mas também foi descrita em outras localizações tais como regiões mesentérica, poplítea-iliaca, pulmonar e coronariana (SCHIEVINK & BJÖRNSSON, 1996; LÜSCHER et al., 1987; HARRISON & McCORMACK, 1971; PAULSON et al., 1978; LÜSCHER et al., 1986; CONNETT & LANSCHKE, 1965; SIMON, FRANKLIN, BLEIFER, MAXWELL, 1972; METTINGER, 1982; IMAMURA, YOKOYAMA, KIKUCHI, 1997; DEAN, BENJAMIN, HANSEN, 1997; PATTERSON & GRABOIS, 1986; ARUNODAYA, VANI, SHANKAR, TALY, SWAMY, SARALA, 1997; STOKES, BONSI, McBRIDE, 1996; VAN DEN DUNGEN, BOONTJE, OOSTERHUIS, 1990; MEREDITH, CEREZO, ALVAREZ, PROCE, BOURGEOIS, 1988; FRENS, JACK, ANDERSON, DEBLANC, 1974; OSBORN & ANDERSON, 1977; HARTMAN, YOUNG, BANK, ROSENBLAT, 1971; ANDERSEN, 1970; ANDERSEN, 1970; KISHORE, LIN, KRICHEFF, 1971; GORENFLO, VOGEL, HETZER, SCHMITZ, BERGER, BEIN, ALEXI, LANGE, 1996).

O quadro clínico é variável, podendo o paciente estar assintomático ou apresentar níveis elevados de pressão arterial, ou ainda apresentar infarto renal, dissecação arterial, embolização e trombose (SCHIEVINK & BJÖRNSSON, 1996; LÜSCHER et al., 1987; HARRISON & McCORMACK, 1971; PAULSON et al., 1978; LÜSCHER et al., 1986; CONNETT & LANSCHKE, 1965; SIMON, FRANKLIN, BLEIFER, MAXWELL, 1972; DI SCIASCIO, COWLEY, GOUDEREAU, 1994). A DFM se comporta como um

grupo de desordens heterogêneas às quais LÜSCHER (1987) se refere como uma entidade onde os aspectos morfológicos são variados. Informações sobre a prevalência da DFM em pacientes com vasculopatia é ainda muito incerta. Entre todos os hipertensos acredita-se que 2% apresentem hipertensão renovascular (STEBBENS & LIE, 1995; LÜSCHER et al., 1987) e destes, estime-se que 20% a 50 % têm a DFM como principal agente causal. STEBBENS (1995) relata que a DFM pode ocorrer em doadores assintomáticos de transplante renal. Em pacientes submetidos à avaliação angiográfica de carótida, 1% apresentou alterações de imagem características da DFM (STEBBENS & LIE, 1995).

Em 1971, HARRISON & McCORMACK propuseram uma classificação anatomo-patológica para a DFM baseada no local da parede onde ocorre predominantemente a alteração da DFM, ou seja, na íntima, média ou adventícia. Foram descritos três tipos (fibroplasia da íntima, DFM da média e fibroplasia peri-adventicial ou peri-arterial). Vale lembrar que as complicações da DFM, como aneurismas e dissecções foram a princípio classificados como uma forma à parte da DFM, mas no entender de alguns autores, essas complicações são decorrentes das várias formas da DFM e não ocorrem como uma forma primária e então não merecem uma classificação enquanto subgrupo.

A fibroplasia da íntima (Tipo 1) é histologicamente caracterizada por um acúmulo focal de tecido fibroso da íntima. A lâmina elástica interna é sempre identificável. Em contraste com outras doenças que envolvem a íntima, não há processo inflamatório ou depósitos de lipídios associados. A lesão é responsável por 1% a 5 % de todas as lesões da DFM. Não há predileção por sexo. Há uma tendência de em pacientes mais jovens haver um predomínio de lesões estenosantes longas enquanto as estenoses focais ocorrem com maior frequência em pacientes mais idosos, talvez traduzindo alterações evolutivas da doença, que apresenta um caráter dinâmico.

A DFM de média (Tipo 2), é a que ocorre com maior frequência (95% ou mais) entre as três formas da DFM. Por sua vez, ela é subdividida em:

- 1) fibroplasia arterio-medial;

- 2) fibroplasia perimedial;
- 3) hiperplasia medial, que serão comentadas separadamente, embora sejam consideradas superponíveis e tratadas como um conjunto por alguns autores (SCHIEVINK & BJÖRNSSON, 1996; PAULSON et al., 1978).

A fibroplasia perimedial (subtipo 2 da DFM da média) ocorre em 70% a 95% dos casos, sendo o subtipo mais freqüente da DFM da média. Com freqüência, o diâmetro do leito vascular afetado excede o da parte não afetada da artéria, podendo a artéria apresentar características aneurismáticas. O espessamento multifocal muscular arterial se alterna com áreas de intenso adelgaçamento da parede levando a um aspecto denteado do leito vascular, que é muito caracteristicamente visto na arteriografia (LÜSCHER et al., 1987). Nas artérias renais, é comum o envolvimento dos dois terços distais. Já no Sistema Nervoso Central (SNC), há freqüente envolvimento da carótida interna. A lesão é também encontrada em vasos ilíacos, em coronárias, artérias axilares e em outros sítios (inclusive intestinais). Na fibroplasia medial (subtipo 1 da DFM da média), algumas áreas de estenose em “contas de colar” podem ser evidentes. As contas são menos numerosas do que na fibroplasia peri-medial (subtipo 2 da DFM da média) e são menores em diâmetro do que a parte proximal não afetada da artéria (LÜSCHER et al., 1987). No subtipo 3 da DFM da média, hiperplasia medial, há uma excessiva presença da musculatura lisa com relativamente escassa quantidade de colágeno. A estenose é usualmente subtotal, muitas vezes tubular, e nas artérias renais envolve tipicamente o meio ou a porção distal do vaso, e na carótida interna é, em geral, encontrada no interespaço C1-C2.

A fibroplasia peri-arterial (Tipo 3) é um fenômeno que ocorre em 1-2% de todos os casos de DFM, e mostra um comportamento radiológico descrito como atípico (LÜSCHER et al., 1987), já que não forma as irregularidades luminais descritas nas outras variantes mais freqüentes. Nesta, a adventícia é envolvida por matriz colágena. Infiltração focal por células inflamatórias pode ocorrer, podendo-se pensar até mesmo em doenças inflamatórias vasculares (como arterite de Takayasu) ou ainda em lesões vasculares da neurofibromatose, como diagnóstico diferencial (LÜSCHER et al., 1987).

A causa da DFM permanece desconhecida, mas diversas hipóteses são formuladas à sua patogênese, tais como a presença de fatores humorais, como o envolvimento dos hormônios sexuais femininos, haja vista a preponderância de mulheres sobre homens em vários estudos (LÜSCHER et al., 1986; CONNETT & LANSCHKE, 1965; SIMON et al., 1972). Tem sido aventada a hipótese de fatores mecânicos relacionados à patogênese da DFM, secundário a traumas, ou micro-traumas repetidos (LEUNG, GLACOV, MATHEWS, 1976). Fatores genéticos também são importantes, dada a alta incidência de formas familiares em caucasianos (HALPERN et al., 1965). Outros fatores como a isquemia, tabagismo, síndrome de rubéola, intoxicação por ergotamina, podem estar relacionados à DFM (LÜSCHER et al., 1987). Possivelmente, a DFM representa uma reação inespecífica a distúrbios específicos da matriz vascular (STETLER-STEVENSON, 1996). Considerando a sua relação com doenças variadas, e os indícios de que afeta o organismo de forma sistêmica, incluindo vasos extra-renais (carotídeos, mesentéricos, poplíteo-iliacos, pulmonares e coronarianos), parece curioso o fato de haver relativamente escassa literatura para uma afecção que se esperava ser mais freqüentemente relatada, em sítios extra-renais. Outros autores também estranharam este fato (SCHIEVINK & BJÖRNSSON, 1996; PAULSON et al., 1978).

Não se sabe ainda se as alterações estruturais são primárias ou secundárias a todos esses fatores, contudo estas hipertrofias/hiperplasias provavelmente são mais proeminentes do que se podia imaginar, ocorrem de forma assintomática, a exemplo das HAS, pois, parte da população afetada por HAS é assintomática. Não bastasse o envolvimento arterial, há também descrição de fenômeno de oclusão vascular envolvendo vasos venosos (FLAHERTY, LIE, HAGGIT, 1994) em sete pacientes de diferentes idades (27 a 78 anos) com sinais de isquemia intestinal, tratados cirurgicamente, seis deles com excelente recuperação e estabilização do quadro após a cirurgia. Nenhum deles mostrava evidência de doença ou história de vasculite extra-intestinal. Esses casos foram agrupados sob a rubrica de Doença Veno-Oclusiva Inflamatória Mesentérica. Se existem casos de acometimento venoso localizado, intestinal (DI BLASI & FERBO, 1989; FLAHERTY et al., 1994; SCULLY, MARK, McNEELY, McNELLY, 1995), há descrição de casos onde múltiplos órgãos e sistemas foram envolvidos, inclusive na infância (STOKES et al., 1996;

SHIMOKAWA, ITO, FUKUMOTO, KADOKAMI, NAKAIKE, SAKATA, TAKAYANAGI, EGASHIRA, TAKESHITA, 1996).

Há um crescente interesse por lesões vasculares envolvendo artérias não renais, com outras abordagens e maior propensão a complicações graves, assim, em síndromes com envolvimento da ponte ventral (artéria basilar de quadros do tipo "Locked-in") (METTINGER & ERICSON, 1982; METTINGER, 1982; PATTERSON & GRABOIS, 1986; ARUNODAYA et al., 1997; FRENS et al., 1974; OSBORN & ANDERSON, 1977; PILZ & HARTJES, 1976; RINALDI, HARRIS, KOPP, LEGIER, 1976) com aneurismas intracranianos em carótida interna, cerebrais média e anterior e sua correspondente relação com infartos cerebrais (METTINGER & ERICSON, 1982; METTINGER, 1982; PATTERSON & GRABOIS, 1986; ARUNODAYA et al., 1997; FRENS et al., 1974; OSBORN & ANDERSON, 1977; PILZ & HARTJES, 1976; RINALDI, HARRIS, KOPP, LEGIER, 1976), e de coronárias com ocorrência de morte súbita infantil (IMAMURA et al., 1997), e acometimento da região femoropoplíteia com resultante claudicação intermitente (VAN DEN DUNGEN et al., 1990).

Considerando esse fenômeno, passaremos a outras considerações morfológicas, descritas sob uma base mais funcional, com intensas alterações dinâmicas, designadas em conjunto como remodelamento arterial.

#### **1.4. REMODELAMENTO ARTERIAL**

As alterações estruturais e funcionais das artérias têm sido descritas com relativa frequência (GOHLKE, LAMBERTY, KUWER, BARTENBACH, SCHNELL; UNGER, 1993; UNTHANK, FATH, BURKHART, MILLER, DALSING, 1996; LEE, 1987).

Ao conjunto de mecanismos que coordenam o crescimento e re-arranjo dos vasos, de acordo com a demanda da perfusão periférica, denomina-se remodelamento vascular. É importante notar que em se tratando de um grupo de fenômenos, descritos em suas diferentes etapas e ainda pouco compreendidos, há uma certa dificuldade na sua

caracterização. Portanto, deve-se evitar o mau uso do termo, fazendo referência às alterações pura e simplesmente adaptativas como sendo parte do “remodelamento”, que é um processo amplo, envolvendo ativação de todas as camadas do vaso (STEBBENS & LIE, 1995; GOHLKE, LAMBERTY, KUWER, BARTENBACH, SCHNELL; UNGER, 1993; UNTHANK, FATH, BURKHART, MILLER, DALSING, 1996; LEE, 1987). Algumas artérias aumentam proporcionalmente em volume, mais do que outros tecidos, durante o crescimento e maturação embrionários ou ainda em função adaptativa, com o proporcional alargamento ou diminuição de calibre arterial em função da demanda dos tecidos nutridos por essas artérias (UNTHANK et al., 1996). No entanto, os vasos sofrem alterações induzidas por fatores patológicos, como HAS (GOHLKE et al., 1993; LEE, 1987; STETLER-STEVENSON, 1996; LEE, 1987). STEBBENS (1995) chama a atenção para a adequada caracterização do termo: se se trata de processo patológico ou se é um processo adaptativo, “reacional”(STEBBENS & LIE, 1995).

Do ponto de vista morfológico, na HAS, pode-se encontrar dilatação do lúmen vascular e espessamento da parede com hiperplasia da íntima, (que ocorre mais às custas do aumento da matriz protéica extracelular) e perda da polaridade das células que compõem a elástica. Assim, a camada elástica passa a ter as suas propriedades funcionais alteradas, podendo em casos extremos apresentar até fragmentação. O espessamento da parede arterial é predominantemente devido ao espessamento da média, que ocorre pelo aumento do tecido muscular liso e colágeno extracelular.

Para ilustrar ainda mais a dinâmica do processo, é preciso lembrar que a vasculogênese ocorre à medida que o coração primitivo é formado, ainda em estágio tubular inicial da embriogênese (quando sofre sucessivas “dobras” sobre si mesmo). Fatores de crescimento (como o fator de crescimento de fibroblastos) levam tanto a um crescimento endotelial, como ao desenvolvimento de outras estruturas. A vasculatura embrionária recebendo adicionalmente a influência de outros fatores moduladores mecânicos, passa a se desenvolver, ramificando-se a partir de brotos num padrão arborescente contínuo, que é modificado no sentido de atender à demanda dos tecidos periféricos. Esse processo embriogenético persiste na vida adulta, por exemplo, quando há ativação do gene da elastina (HAN & LIAU, 1992). Adicionalmente, a renovação celular envolve proliferação e

morte celular por apoptose (HAMET, DeBLOIS, DAM, RICHARD, TEIGER, TEA, ORLOV, TREMBLAY, 1996).

Aqui surge uma questão de interesse prático: as alterações no diâmetro arterial são dependentes da demanda do fluxo sanguíneo, que leva ao remodelamento? E fatores mecânico-hormonais como a HAS, como contribuiriam para o espessamento da parede vascular? Há autores que admitem que tanto uma como outros (STEBBENS & LIE, 1995; GOHLKE et al., 1993; UNTHANK et al., 1996; LEE, 1987; ANDERSEN, 1970; HUNT & STRONG, 1973; LEE, 1987; HAMET et al., 1996; UNTHANK et al., 1996; BENETOS & SAFAR, 1996; LAURENT, LACOLLEY, GIRERD, BOUTOUYRIE, BEZIE, SAFAR, 1996; LANGILLE, 1996) possam atuar especificamente na dependência da interpretação das alterações encontradas.

Por exemplo, em diabetes mellitus experimental, induzido por streptozotocina, há aumento na produção de produtos finais da glicosilação e hiper-expressão de colágeno Tipo I, levando à hipertrofia da musculatura arterial (RUMBLE et al., 1997). É possível que esses produtos também sejam importantes na remodelação vascular, ou pelo menos no surgimento de hiperplasia/hipertrofia de componentes vasculares como ocorre na HAS, e em outras entidades correlatas, como na “Síndrome Meso-aórtica (Midaortic Syndrome) (O’NIELL, BERKOWITZ, FELLOWS, HARMON, 1995)”, fibrose cística com estenoses intestinais (COLLINS, AZZARELLI, WEST, CHONG, MAGUINNESS, 1996) e colite isquêmica secundária à DFM (SCULLY et al., 1995). Aliás, a remodelação vascular parece ser uma constante preocupação no controle da HAS (GOHLKE et al., 1993), já que é sabido que na HAS há importante participação do endotélio (através dos seus fatores estimuladores e inibidores de crescimento, compostos vasoativos específicos, prostaciclina, entre outros), levando à hipertrofia e hiperplasia da musculatura vascular.

LEE (1987) examinou alterações vasculares mesentéricas em ratos, submetidos a níveis pressóricos elevados, e observou alterações vasculares relacionadas aos estágios de desenvolvimento da HAS. Por outro lado, com o tratamento anti-hipertensivo, pôde notar a “regressão” do processo. Em relação à adventícia, foi notado um aumento do colágeno, além de hipertrofia e hiperplasia de células musculares lisas. Interessante notar que apenas a hipertrofia estava relacionada com a HAS, ocorrendo secundariamente a ela. Já a

hiperplasia ocorreu antes da HAS, sendo considerada por ele, como uma alteração primária. Outros autores supõem que talvez a alteração funcional mais importante seja a alteração na média, devido à reatividade excessiva da artéria ao estímulo externo, porém o dano endotelial leva à permanência do estado mórbido. Por fim, para alguns autores, as alterações na adventícia que ainda não são bem entendidas, e que ocorrem acompanhando as alterações das outras camadas mais internas, talvez representem apenas alterações secundárias (UNTHANK et al., 1996), podendo ser empregadas como um marcador.

## **1.5. REMODELAMENTO ARTERIAL E TRANSFORMAÇÃO FENOTÍPICA**

Uma questão inicial precisa ser respondida e tem a ver com a presença destes feixes de tecido muscular liso na periferia vascular arterial mesentérica. Acreditava-se que esta resposta era clara, quando da era de estudos morfológicos iniciais da aterosclerose. Porém com o advento das observações ultraestruturais e imunofenotípicas que revelaram transformações do fenótipo, estes conceitos dominantes se mostraram frágeis (RINALDI et al., 1976).

À medida que o conhecimento a respeito dessas células musculares lisas foi aumentando, passou-se a publicar observações diferentes e intrigantes. ROSS (1998), com trabalho de cultivo de células musculares lisas, demonstrou que elas podem perder suas proteínas contráteis, de tal modo que as subseqüentes replicações se tornam inúteis para a manutenção do estado contrátil dessas células.

Deve-se levar em conta que conhecidamente existem transições entre fibroblastos e musculatura lisa e a possibilidade desse intercâmbio é muito frequente (ROSS, 1971).

Fibroblastos podem expressar proteínas de musculatura lisa. Sabe-se que as células do tecido muscular liso são capazes de expressar uma gama variada de fenótipos, que podem ser interpretados como diferentes integrantes de um amplo espectro sendo que nesta fase mais diferenciada, estas células se apresentam quase todas em estado contrátil, ou melhor, aptas à contratilidade. Nota-se que nesta situação, as células contém filamentos

contráteis e poucos elementos conjuntivos, demonstra do discreto aparato de síntese. Por outro lado, na outra face deste espectro, estas mesmas células mostram-se ricas em elementos produtores de matriz extracelular, passando a integrar uma assim denominada fase de síntese. Nesta fase, o citoplasma celular poderá conter elementos matriciais, com poucos filamentos contráteis e grande quantidade de retículo endoplasmático, aparelho de Golgi e ribossomos livres. Se na fase contrátil do espectro as células se mostram com capacidade de contração, na fase da síntese, elas se mostram com escassez de elementos contráteis. Por outro lado, estão presentes em situações que envolvem inflamação crônica e reparo cicatricial.

Deve ser enfatizado que os estados de síntese, ainda que apresentam estados funcionais distintos, e contratilidade reflete extremidades opostas e terminais de um mesmo contexto. Entre um ponto e outro, podem existir diferentes estados funcionais e bioquímicos. Do ponto de vista puramente morfológico, células com diferentes funções poderão apresentar semelhanças morfológicas ainda que apresentem estados funcionais distintos. O que nos leva à conclusão de que embora num aspecto morfológico, o apresentar semelhanças morfológicas idêntico, os estados funcionais são distintos.

Células de tecido muscular liso cultivadas *in vitro* podem mostrar função contrátil após alguns dias, à medida que estão sendo cultivadas. Porém, a capacidade contrátil desaparece progressivamente. Mesmo aqueles grupos celulares que manifestam capacidade contrátil espontânea, depois de alguns dias são encontrados na outra face do espectro. Cerca de uma semana após, os elementos contráteis intracelulares se tornam escassos.

Do ponto de vista ultraestrutural, estas células mostram alta densidade de miofilamentos, de início, decrescendo com o passar do tempo, antecipado pela diminuição do RNA mensageiro da alfa-actina, este decréscimo pode ocorrer mesmo em período relativo (curto) (RINALDI, 1976; WILCOX, SMITH, WILLIAMS, SCHWARTZ, GORDON, 1988; CLOWES, CLOWES, KOCHER, ROPRAZ, CHAPONNIER, GABBIANI, 1988).

Deve-se levar em conta que a alfa-actina também pode estar presente em linhagens não-musculares. Mas por outro lado, marcadores musculares específicos podem ter diminuído a sua expressão à medida que a alteração fenotípica se processa (WILCOX, SMITH, WILLIAMS, SCHWARTZ, GORDON, 1988; CLOWES, CLOWES, KOCHER, ROPRAZ, CHAPONNIER, GABBIANI, 1988). Esta transformação fenotípica pode ser subdividida em duas fases. Como outros fenômenos biológicos que se caracterizam por um “*continuum*”, a transformação fenotípica pode se apresentar numa fase reversível e noutra irreversível. A fase irreversível pode ocorrer a partir de sub-populações celulares filhas cultivadas *in vitro*.

As células de tecido muscular liso de vasos podem ser submetidas a diversas outras avaliações, além da morfológica e poderão demonstrar alterações que lembram aquelas encontradas em células de tecido muscular liso de placas ateroscleróticas.

Entre essas alterações, estão o aumento da expressão de vimentina, expressão de fibronectina e de HLA-DR, sendo que este último está relacionado a alterações no genótipo, que se traduz por modificações fenotípicas do tecido muscular liso (RINALDI et al., 1976; BABAEV, BOBRYSHEV, STENINA, TARARAK, GABBIANI, 1990; ROSS, 1971).

Como já foi comentado, as alterações observadas no fenótipo de tecido muscular liso em cultura são até certo ponto reversíveis. Uma vez ultrapassado o ponto de irreversibilidade, poderá haver um desvio (definitivo) do espectro, e este processo poderá se perpetuar até que haja replicação limite quando então diminuem ou cessam atividades contráteis.

Deve-se levar em conta que alterações fenotípicas tais como as descritas nem sempre estão relacionadas ao fenômeno de replicação celular, embora estes fenômenos possam ocorrer de modo concordante ou a ela relacionados. A fase sintética do espectro mostra que o processo de replicação se torna senescente, de tal modo que o maquinário replicativo fica bloqueado. Também se deve notar que nem todas as células de tecido muscular liso têm significativo suporte prévio para o processo replicativo ou ainda para que as alterações fenotípicas aconteçam. Embora já se tenha observado o processo de divisão

celular em células musculares lisas, viu-se que o fenômeno é raro e que as eventuais células que demonstram capacidade momentânea replicativa, perdem esta qualidade pouco tempo após a citocinese.

Antes de se comentar sobre a origem dos miofibroblastos na parede vascular, devemos analisar que elas poderão estar presentes em diferentes regiões do aparelho circulatório, e que afinal, estas células musculares, com capacidade de transformação fenotípica e presentes na parede vascular têm sua origem primariamente de tecidos não exatamente relacionados com a vasculatura onde elas foram finalmente aportar. Vários autores já se referiram a estas células dando enfoques diferentes. Há desde a imprecisa denominação “células do tipo mesenquimatoso (WILCOX et al., 1988)”, até a denominação de “células de tecido muscular liso de fenótipo alterado na íntima de artérias humanas”. Esta última, mais completa, também exhibe a inabilidade de elucidação da histogênese, revelando-se apenas elementos morfológicos (ou funcionais) que revelam o estado final destas células, após a sua transformação. Deve-se registrar ainda que houve um conceito recente de que estas células eram primitivamente indiferenciadas, semelhantes a fibroblastos, entre outras, podendo ter capacidade totipotente (RINALDI et al., 1976).

Embora ainda seja motivo de controvérsia, há uma unanimidade com respeito às possibilidades histogenéticas e funcionais dessas células: eles sofrem alterações intercambiáveis no seu fenótipo, dentro de limites da reversibilidade desses fenômenos. Estas células podem ser temporariamente alteradas para realizar funções de reparo no local de lesão traumática.

Além disso, estas células musculares podem se tornar senescentes, completando seus ciclos, compondo grupos de tecidos estruturados maduros, com funções bem definidas. Em vários aspectos, estes grupos celulares se comportam como células de tecido muscular liso típicas, contendo elementos intracelulares miogênicos e eventual capacidade contrátil.

Se estas células podem se transformar a ponto de migrar, proliferar e (perdendo temporariamente funções contráteis originais) sintetizar matriz extracelular para reparo da lesão traumática da parede arterial, o conjunto desses fenômenos deve ser entendido de uma

forma dinâmica, podendo (talvez com certo exagero) caber aqui a definição de células “transicionais”, ou ainda, “em transição”, termos que evocariam a sua capacidade plástica adaptativa.

Há ainda algumas considerações sobre a reversibilidade do processo de síntese ou contratilidade das células musculares lisas. Uma avaliação global demonstra que o processo de replicação celular termina após cerca de 13-15 dias, quando também termina a fase contrátil do espectro. Cerca de 60 dias depois, estas células poderão voltar à fase inicial do espectro, quando então poderão expressar os seus marcadores intracelulares como a alfa-actina, tropomiosina, miosina e desmina (RINALDI et al., 1976).

Realmente há uma “re-expressão” dos fenótipos diferenciados a partir de cinco dias após injúria inicial quando animais são tratados com heparina. Todavia, resultados preliminares obtidos em cultura celular mostraram que em múltiplas divisões celulares há a formação de “neo-íntima” ainda que estas células possam apresentar fenótipo indiferenciado. A partir de então, esta subpopulação celular mostra a capacidade de síntese de modo irreversível.

Há a sugestão de que o espessamento da íntima, secundário à lesão, é derivado de um grupo de células-mãe povoando a média arterial. As células da neo-íntima após múltiplas passagens em cultura podem assumir vários aspectos morfológicos podendo inclusive se mostrar com aparência epitelioide. Por outro lado culturas primárias dessas células intimaes de musculatura lisa mostram similaridades com aquelas das artérias intactas sugerindo que haja indução genética *in vitro*.

Células de tecido muscular liso foram reconstruídas e mapeadas sendo que os seus marcadores moleculares (a partir da análise qualitativa de “clusters” do DNA) demonstram o fenótipo de células intimaes (de região neo-intimal) com características “fetais”. Foram identificados clones de DNA que estavam relacionados a níveis elevados de RNA-mensageiro. A análise da sequência de DNA indica que os clones estudados codificam tropoelastina e alfa-1-procolagênio (Tipo 1). Além disso, níveis de fibronectina e o RNA-mensageiro de elastina também se mostram aumentados em até 20 vezes em comparação com a outra face do espectro (fase de síntese) (WILCOX et al., 1988).

Os miofibroblastos desempenham um papel importante na contratura cicatricial e a sua origem tem sido determinada de modo controverso. Experimentos relacionados ao processo inflamatório (fase aguda e crônica, cicatricial) indicam que os mio-fibroblastos estão presentes na indução do tecido de granulação, tendo sido notadas em áreas ricamente vascularizadas. Isto levanta a possibilidade de que os mio-fibroblastos não são células fibroblásticas na sua origem primária, mas sim células de tecido muscular liso em estado sintético do referido espectro (derivadas de vasos sangüíneos circunjacentes). Esta problemática foi estudada à medida que se demonstrou que a origem dos mio-fibroblastos de tecido conjuntivo capsular pouco vascularizado dependia das células circulantes em tecidos intra-peritoneais concluindo-se que estes mio-fibroblastos são derivados de macrófagos peritoneais (RINALDI et al., 1976).

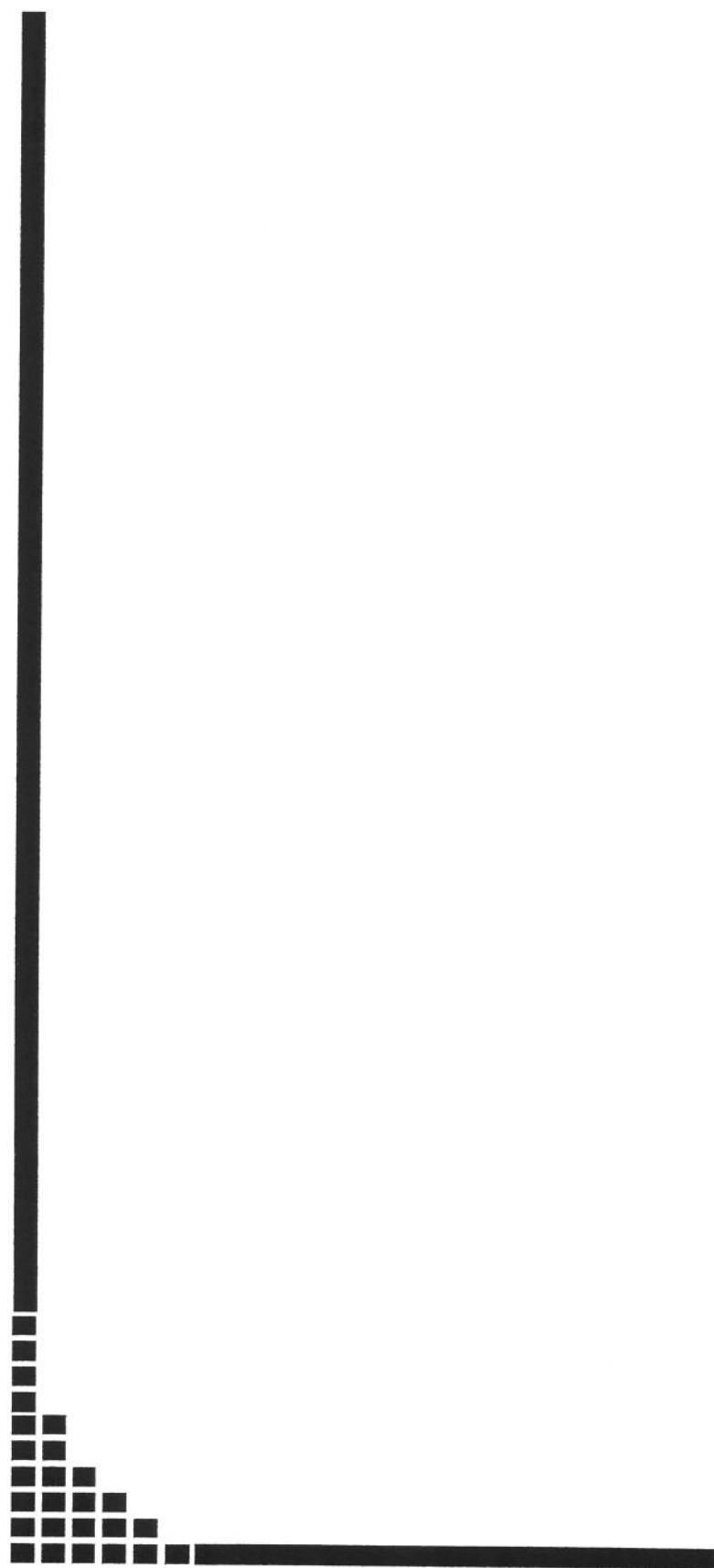
Isto traz à tona antiga questão: qual(is) célula(s) circulante(s) leucocitária(s) ou célula(s) mononuclear(es) se transforma(m) em fibroblastos (ou miofibroblastos) na intimidade dos tecidos?

A hipótese de que células maternas derivadas de linhagem hematogênica são capazes de diferenciação em fibroblastos podem prover uma fonte alternativa de células de tecido muscular liso na parede arterial. A localização dos feixes pode se dar de modo acumulado na íntima ou estar presente mais intensamente nas camadas médias e ter sua expressão fenotípica presente também em região peri-adventicial.

Um problema potencial com células cultivadas é que elas usualmente provém de uma pequena proporção de origem tecidual. Amostras mais abundantes eventualmente poderiam mostrar resultados mais expressivos, embora as análises a partir de estudos de dispersão enzimática tenham revelado resultados concordantes mesmo quando realizados em múltiplos fragmentos teciduais, de origens diversas.

Com o avançar da idade, vasos arteriais podem apresentar alterações estruturais contínuas. Estas alterações poderão ser interpretadas como um fenômeno de remodelamento à medida que propiciam ao vaso, capacidade adaptativa e não estão relacionadas à sintomatologia vascular estenosante. Aliás, feixes aberrantes de musculatura lisa na adventícia poderão lembrar aspectos morfológicos encontrados na DFM. No

entanto, deve-se ressaltar que se a DFM cursa com estreitamento do lúmen arterial com quadro clínico correspondente, feixes musculares aberrantes na adventícia sem lesão na luz vascular, podem ser entendidos como resultantes de um processo metaplásico onde constituintes de colágeno poderão ser transformados em fibras de tecido muscular com capacidade contrátil. A semelhança parcial deste fenômeno adaptativo com a DFM, porém não relacionado à hipertensão renovascular (como ocorre com a DFM), nem a outros fenômenos ligados ao estreitamento do lúmen arterial, conduz à necessidade de caracterização morfológica e a uma comparação com eventuais dados clínicos que possam estar relacionados a ele.



## ***2. OBJETIVOS***



Descrever o fenômeno vascular, com manifestações aberrante dos feixes de tecido muscular liso na adventícia de artérias mesentéricas, com seus caracteres peculiares e relacioná-los à idade, sexo, hipertensão arterial sistólica e diastólica, glicemia, tabagismo, cirurgia prévia, bridas e hérnias, neoplasia intestinal, isquemia mesentérica, Doença de Hirschsprung e aterosclerose.





### ***3. MATERIAL E MÉTODOS***



### 3.1. NÚMERO TOTAL E NÚMERO MÍNIMO DE CASOS PARA ESTUDO

Para se obter uma estimativa do número mínimo de casos a serem estudados usamos dados de um estudo piloto: partindo de estimativas iniciais, que informavam que a proporção da existência da ASDFM em crianças seria 0,0 e em adultos seria igual a 0,2, e partindo de um poder estatístico minimamente aceitável como 0.8 e de um  $p = 0.05$  como nível de significância, calculamos um total de casos em torno de 400 pacientes sendo que 44 pacientes deveriam ter menos de 20 anos de idade, usando teste X – quadrado.

A partir desse delineamento prévio, foi projetado estudo de 379 casos.

### 3.2. MATERIAL ESTUDADO

As artérias mesentéricas foram rotineiramente fixadas em formol a 4%, tamponado e incluídas em parafina, coradas com Hematoxilina e Eosina. Casos selecionados, também foram submetidos às técnicas de colorações especiais como Tricrômio de Masson e Weigert van Gieson.

Os vasos foram cortados e incluídos perpendicularmente ao seu maior eixo, para que se pudesse fazer uma avaliação da parede vascular, desde a região endotelial até a adventícia.

#### 3.2.1. Critérios de inclusão:

Para que a busca do fenômeno fosse mais eficaz era necessária a análise de um número mínimo de vasos que definimos arbitrariamente como mínimo três blocos de parafina por caso, com um total de pelo menos 20 vasos arteriais. As amostras foram obtidas na raiz do mesentério, e em áreas próximas à emergência dos vasos mesentéricos, ou ainda os próprios vasos mesentéricos para análise. Foram evitadas áreas de bifurcação para que as ASDFM não se confundissem com musculatura fisiologicamente presente.

### 3.2.2. Critérios de exclusão:

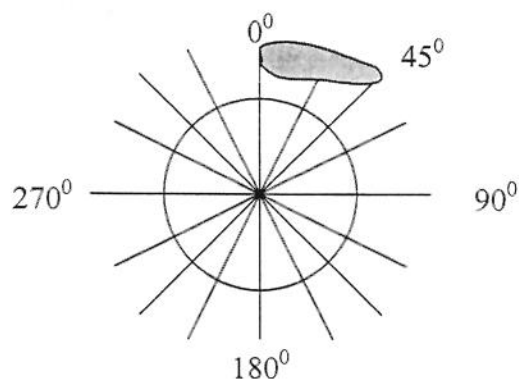
Pacientes que apresentavam dados clínicos incongruentes, incompletos, dados clínicos que não foram recuperados foram descartados para este estudo.

Em casos selecionados, além dos vasos que foram incluídos em sentido perpendicular, foram incluídos os mesmos vasos em sentido longitudinal para que se pudessem analisar as diferenças quanto ao calibre e irregularidades do lúmen tal como deve se apresentar na DFM da média (“em contas de colar”).

A medida micrométrica do diâmetro foi tomada a partir da lâmina elástica externa (LEE) – diâmetro externo (DE).

O fenômeno ASDFM foi descrito e classificado quanto ao maior ou menor envolvimento da musculatura perivascular.

Foram utilizados para todas as análises o mesmo microscópio óptico e os mesmos esquadros microscópicos. Também foi utilizada a mesma régua micrométrica. A medida em que eram analisados os casos quanto à positividade para ASDFM, para os casos positivos era feita a medida micrométrica dos feixes em graus, frações de  $360^\circ$ .



**FIGURA 6:** esquema de medida micrométrica. A circunferência corresponde ao vaso analisado. Neste exemplo, a área acinzentada corresponde a um feixe muscular aberrante (ASDFM) cuja medida é de  $45^\circ$ .

Em cada caso, foi criado um quociente “Q” definido como: número de artérias acometidas/número de artérias examinadas. Também em cada caso, foi criado um índice “I”, definido como: soma dos arcos das adventícias acometidas/soma de todos os arcos das artérias da amostra.

Foram utilizados histogramas onde as idades foram colocadas nas abscissas e quociente “Q” nas ordenadas. Também foram utilizados histogramas onde as idades foram colocadas nas abscissas e índice “I” nas ordenadas.

Também foi utilizada a análise de scatter-plot: quociente “Q” contra a idade, diferenciado para homens e mulheres, e ainda diferenciado para hipertensos e não-hipertensos (considerando-se hipertensão arterial sistólica e diastólica separadamente), além de diferenciado para diabéticos e não-diabéticos, ou ainda, diferenciado para cirurgia prévia ou não-cirurgia prévia, bem como diferenciado para bridas e hérnias (e para ausência delas), neoplasia intestinal (e para não ocorrência de neoplasia), isquemia mesentérica e para pacientes não-isquêmicos, Doença de Hirschsprung (e para crianças não portadoras de aganglionose), tabagismo (e não-tabagistas).

Também foi utilizada a análise de scatter-plot para todas estas doenças correlatas comparando-as em relação ao índice “I”.

Paralelamente, foi calculado o quociente de correlação de postos, segundo Spearmann.

Análise com teste de Mann-Whitney, com a variável dependente “Q” (e também numa segunda abordagem, variável dependente índice “I”) e variáveis independentes sexo, HAS (positividade/negatividade), diabetes (positividade/negatividade) e as outras variáveis (bridas, hérnias, neoplasias, Doença de Hirschsprung, isquemia mesentérica, aterosclerose, tabagismo e cirurgia prévia), todos sendo considerados de modo binarizado: positividade/negatividade.

### 3.3. DADOS CLÍNICOS

Considerando o exposto, foram coletados dados clínicos dos pacientes examinados.

Dados como idade e sexo do paciente já eram conhecidos quando da avaliação inicial, obtidos através das requisições de exames de patologia cirúrgica.

Foram anotados sempre os maiores valores de pressões arteriais sistólica e diastólica, bem como também foram anotados os valores de glicemia, história de tabagismo (ou valores detalhados de quantidade de cigarros/dia e o período do tabagismo), história de cirurgia abdominal prévia, isquemia mesentérica, bridas ou hérnias intestinais, neoplasia intestinal e Doença de Hirschsprung.

Nos casos de patologia necroscópica, os dados referentes ao tabagismo, glicemia, HAS, doenças abdominais (bridas, hérnias, neoplasias, isquemia, cirurgia prévia), também foram anotados, assim como as causas de morte.

Para fins de análise descritiva, agrupamos os pacientes em 6 grupos diagnósticos principais:

1. aqueles com Doença de Hirschsprung;
2. com neoplasia intestinal;
3. com cirurgia prévia;
4. isquemia mesentérica;
5. bridas e hérnias, e
6. outras doenças (pacientes de autópsias com causa mortis não relacionada ao sítio intestinal).

Casos em que os dados clínicos não puderam ser recuperados, ou que apresentavam dados conflitantes, foram descartados.



## ***4. RESULTADOS***



No período em questão (1998 a 2000), foram analisadas artérias de 379 pacientes (média de 23,8 vasos por caso [mínimo 20, máximo 48]). Os vasos positivos para ASDFM mostravam feixes de tecido muscular liso na adventícia, orientados ao acaso. Não foi notado estreitamento luminal nos vasos afetados pela ASDFM.

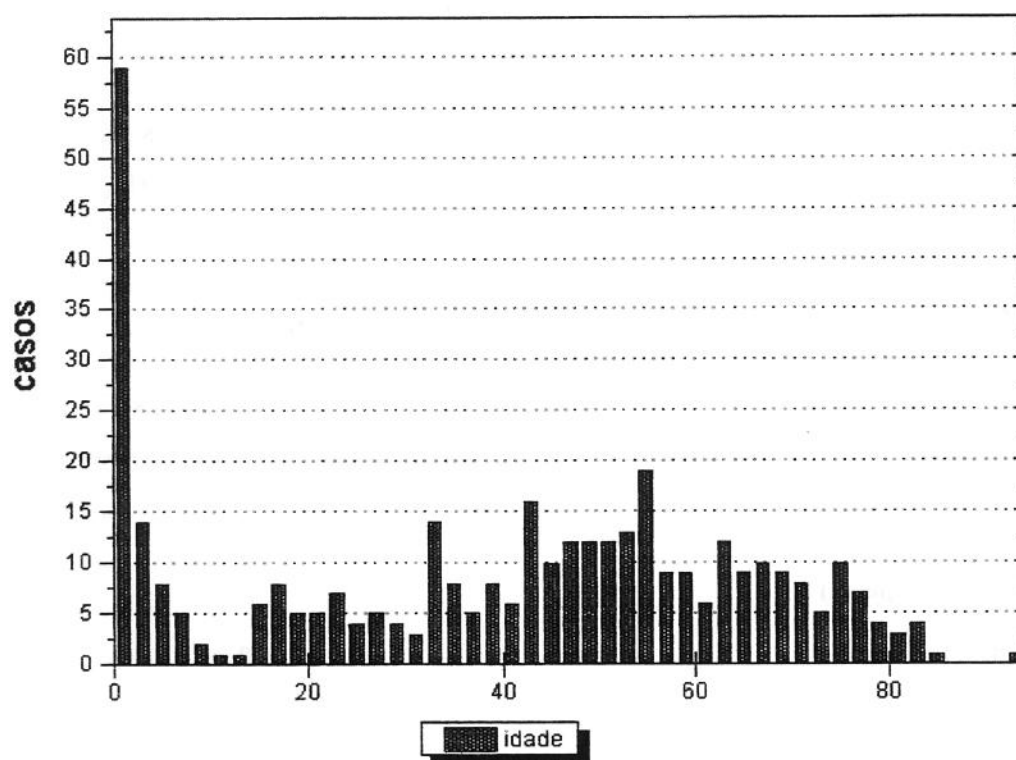
Dos 379 pacientes, 187 foram afetados pelo fenômeno ASDFM. Vinte e quatro pacientes (6,33%) eram portadores de Doença de Hirschsprung, 60 (15,83%) apresentaram neoplasia do intestino, 71 (18,73%) haviam sido submetidos à cirurgia e em 14 (3,69%) pacientes foram encontradas hérnias ou bridas. Pacientes de doenças não relacionadas a patologias intestinais primárias, de autópsias ou patologia cirúrgica, 191 (50,39%) com ou sem ASDFM, também são mostrados na Tabela 1.

**TABELA 1.** Grupo de doenças correlatas, com ou sem asdfm.

| GRUPOS                                        | CASOS COM ASDFM | CASOS SEM ASDFM | TOTAL |
|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------|-------|
| <b>Grupo 1</b> (Doença de Hirschsprung)       | 16              | 8               | 24    |
| <b>Grupo 2</b> (Neoplasia)                    | 53              | 7               | 60    |
| <b>Grupo 3</b> (Cirurgia prévia)              | 51              | 20              | 71    |
| <b>Grupo 4</b> (Doença isquêmica mesentérica) | 12              | 7               | 19    |
| <b>Grupo 5</b> (Bridas/hérnias)               | 10              | 4               | 14    |
| <b>Grupo 6</b> (outras doenças*)              | 45              | 146             | 191   |
|                                               | 187             | 192             | 379   |

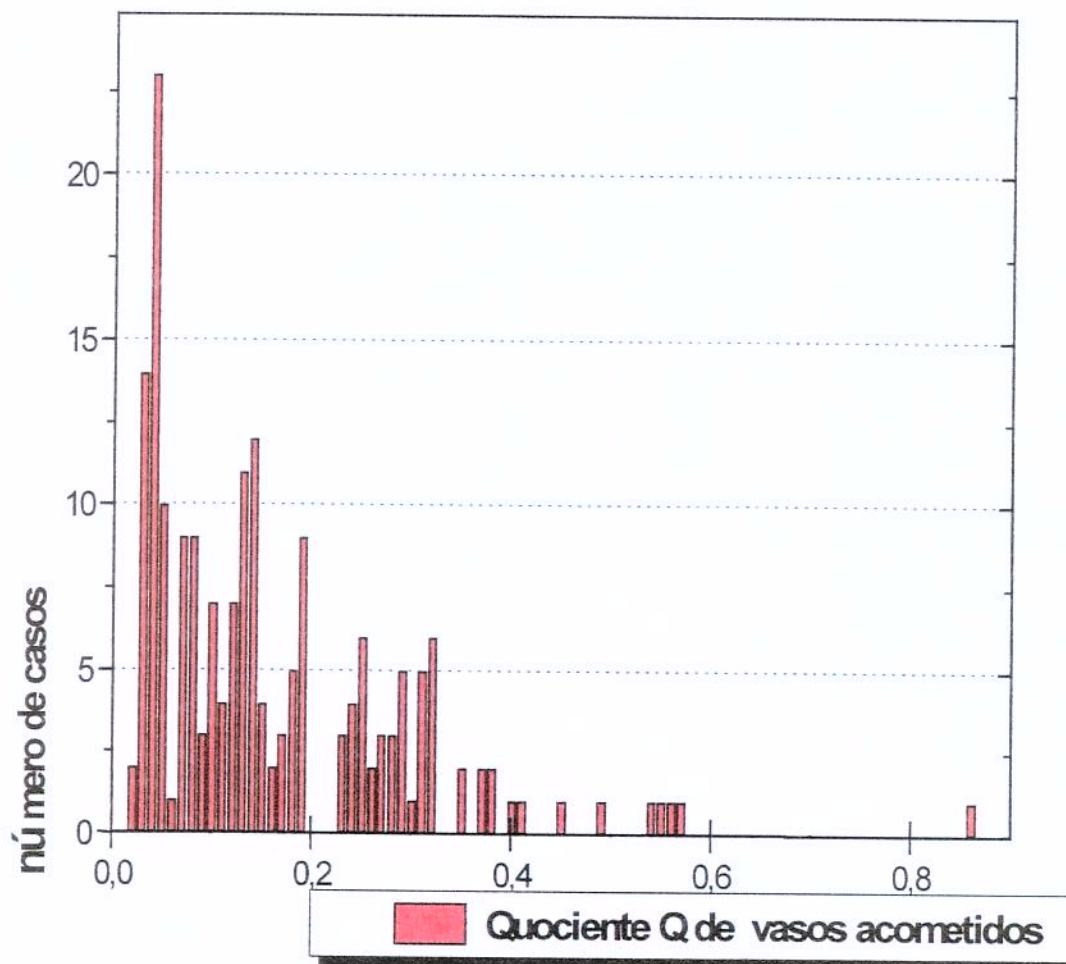
\* Outras Doenças (pacientes de autópsias com causa mortis não relacionada ao sítio intestinal).

No **Gráfico 1**, nota-se a distribuição de todos os casos segundo a idade. Os pacientes com idade igual ou próxima a zero correspondem aos exames realizados em óbitos fetais e recém-natos. Há uma relativa escassez de adolescentes.



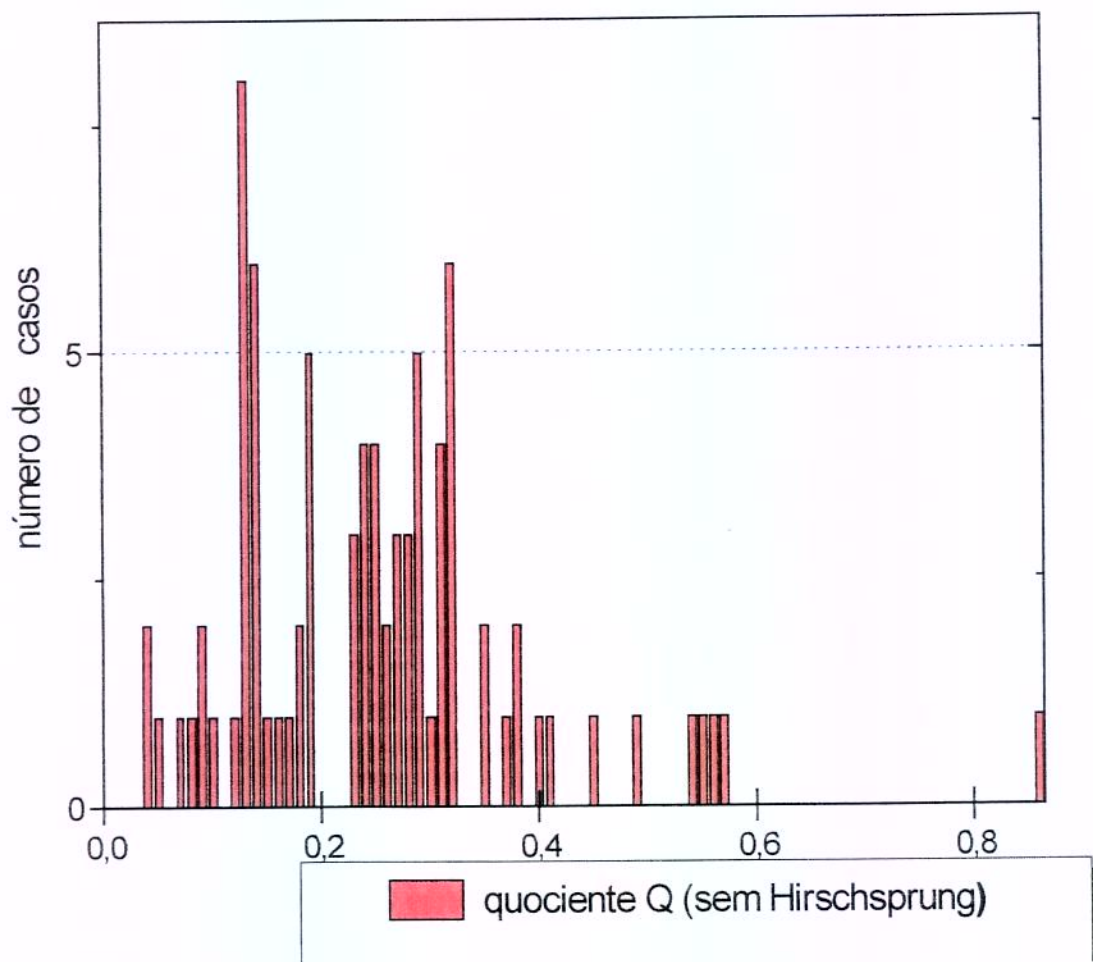
**GRÁFICO 1.** Histograma da idade (todos os pacientes).

A relação entre o quociente “Q” e o número total de casos é demonstrada no **Gráfico 2**.



**GRÁFICO 2.** Histograma do quociente “Q” em pacientes com ASDFM.

O **Gráfico 3** representa o histograma dos pacientes com exclusão dos casos de doença de Hirschsprung.

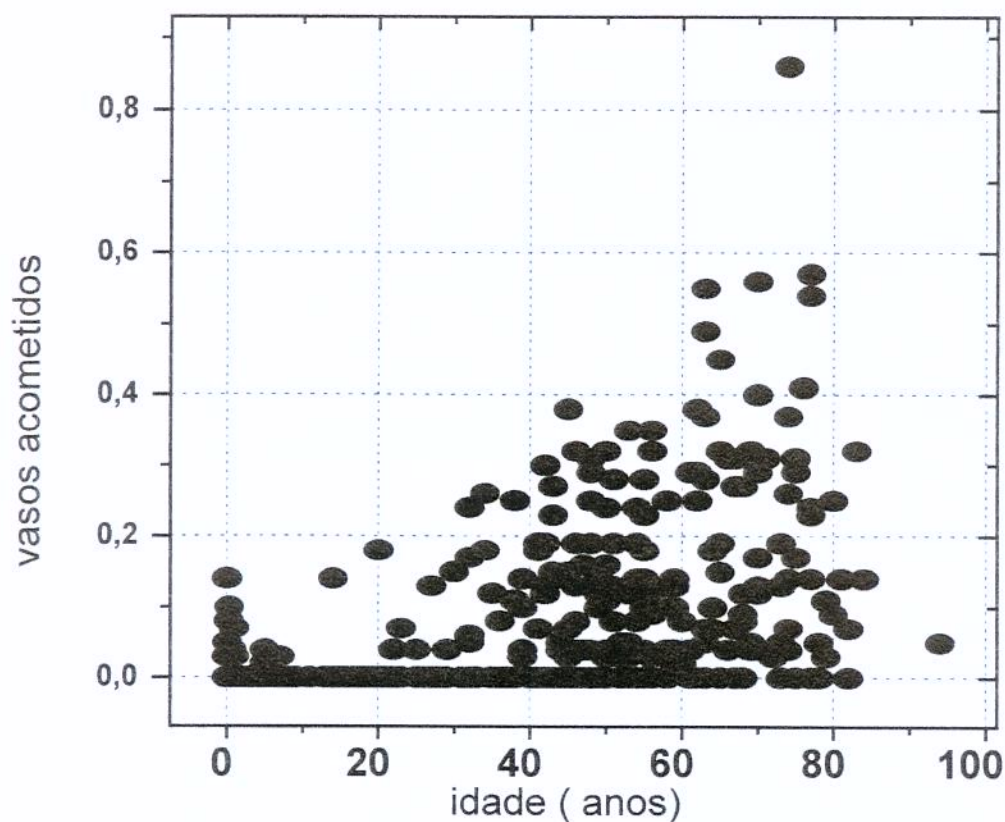


**GRÁFICO 3.** Histograma dos casos com ASDFM (pacientes com doença de Hirschsprung foram excluídos).

No **Gráfico 4**, nota-se que com o avançar da idade, há agrupamento progressivo de pacientes apresentando quadro morfológico de ASDFM.

Por outro lado, separando os casos de Doença de Hirschsprung, podemos aproximar esta curva pela seguinte equação:

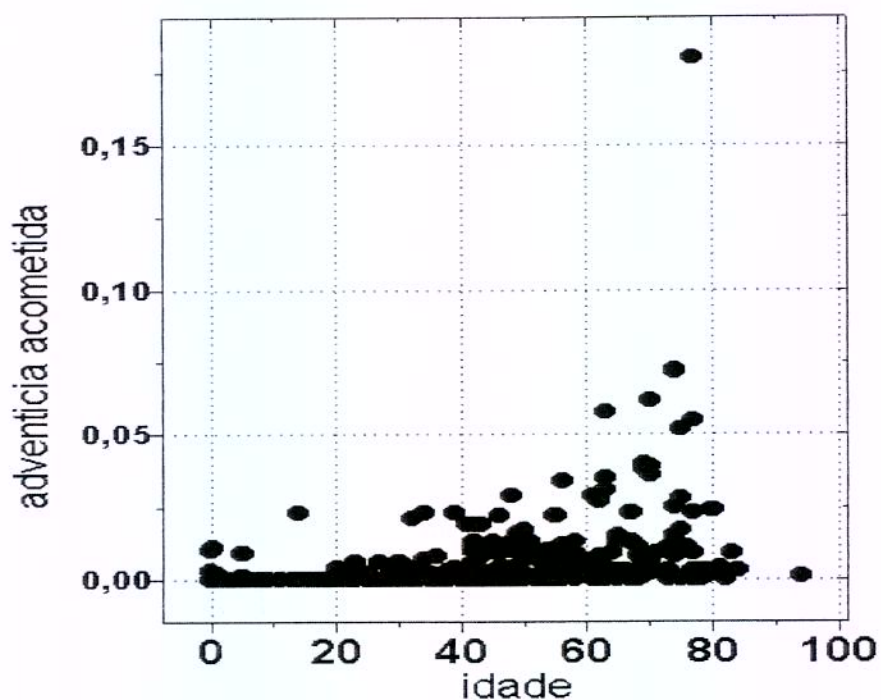
$$\text{Quociente "Q"} = -0,018 + 0,0025 \times \text{idade (em anos)}, \text{ com } R^2 = 0,231.$$



**GRÁFICO 4.** Vasos acometidos dependendo da idade.

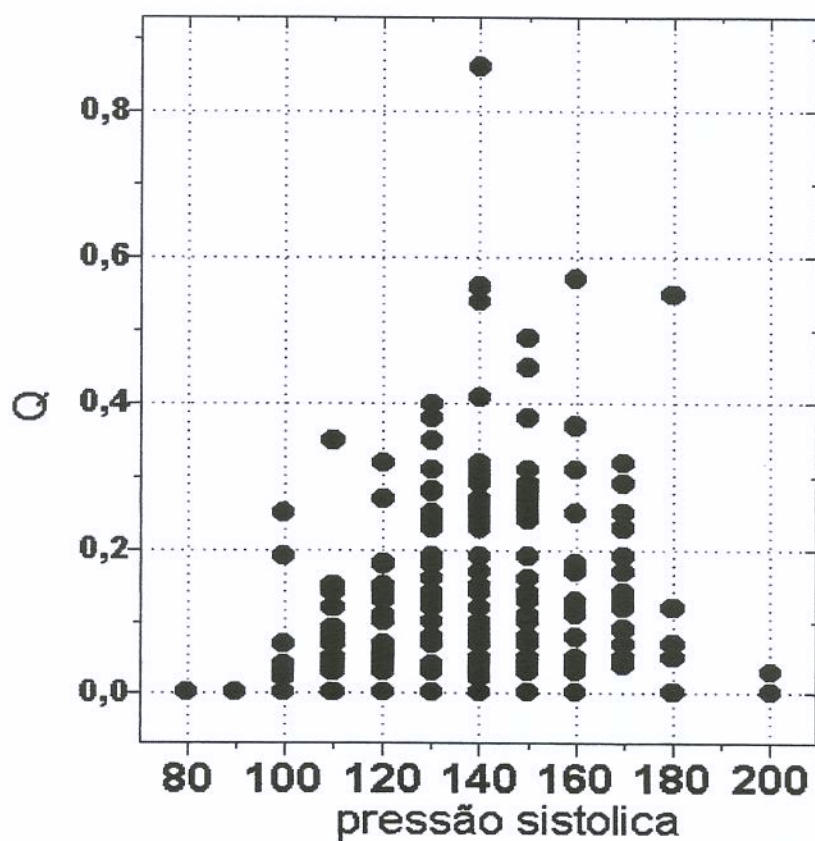
Podemos observar o fenômeno semelhante quando analisamos o **Gráfico 5** que compara o índice I dependendo da idade. Por outro lado, separando os casos de Doença de Hirschsprung, podemos aproximar esta curva pela seguinte equação:

$$\text{Índice "I"} = -0,0033 + 0,0000024X(\text{idade})^2, \text{ com } R^2 = 0,115.$$



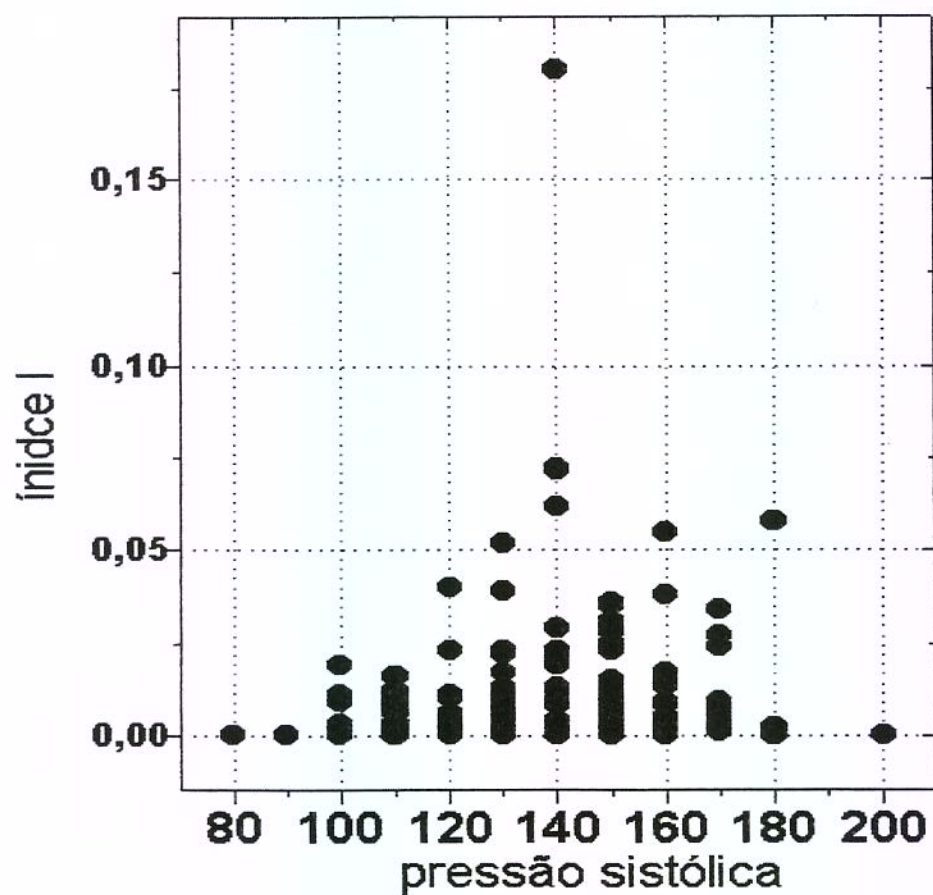
**GRÁFICO 5.** Comparação do índice "I" dependendo da idade.

No **Gráfico 6**, representando quociente “Q” dependendo da pressão sistólica, notamos que este quociente tem relação com os níveis pressóricos sistólicos.



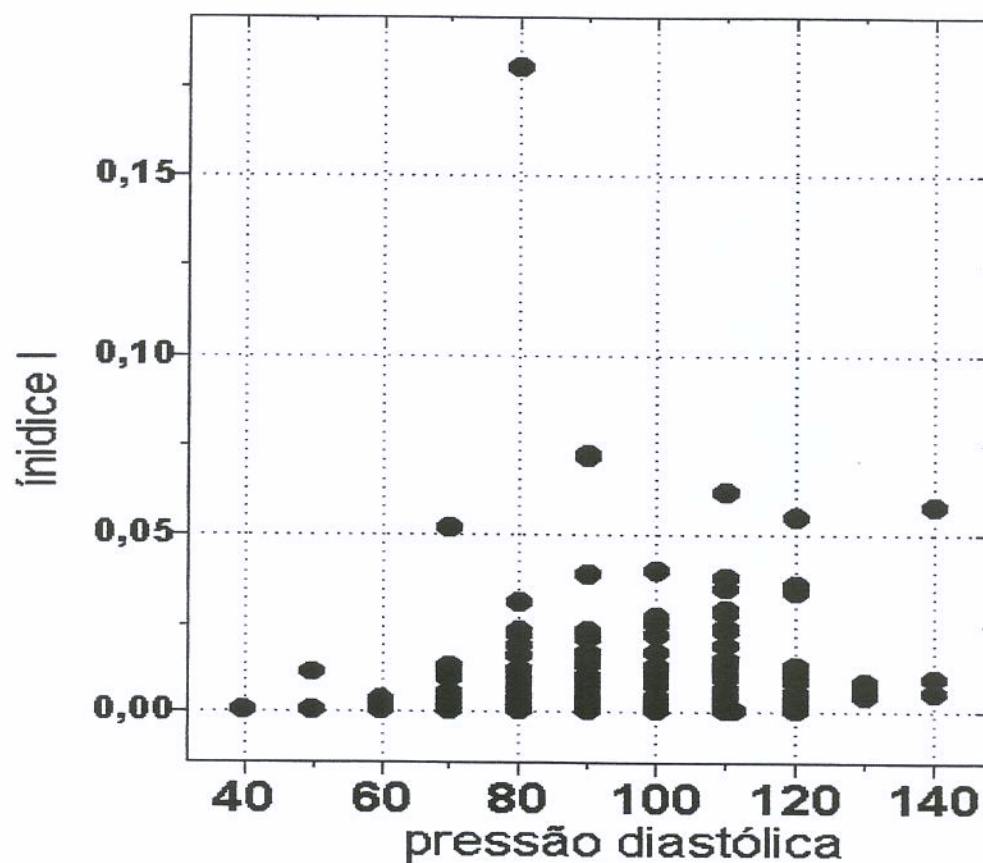
**GRÁFICO 6.** Quociente “Q” dependendo da pressão sistólica.

No **Gráfico 7**, representando o índice “I” dependendo da pressão sistólica, notamos que este quociente tem relação com os níveis pressóricos sistólicos.



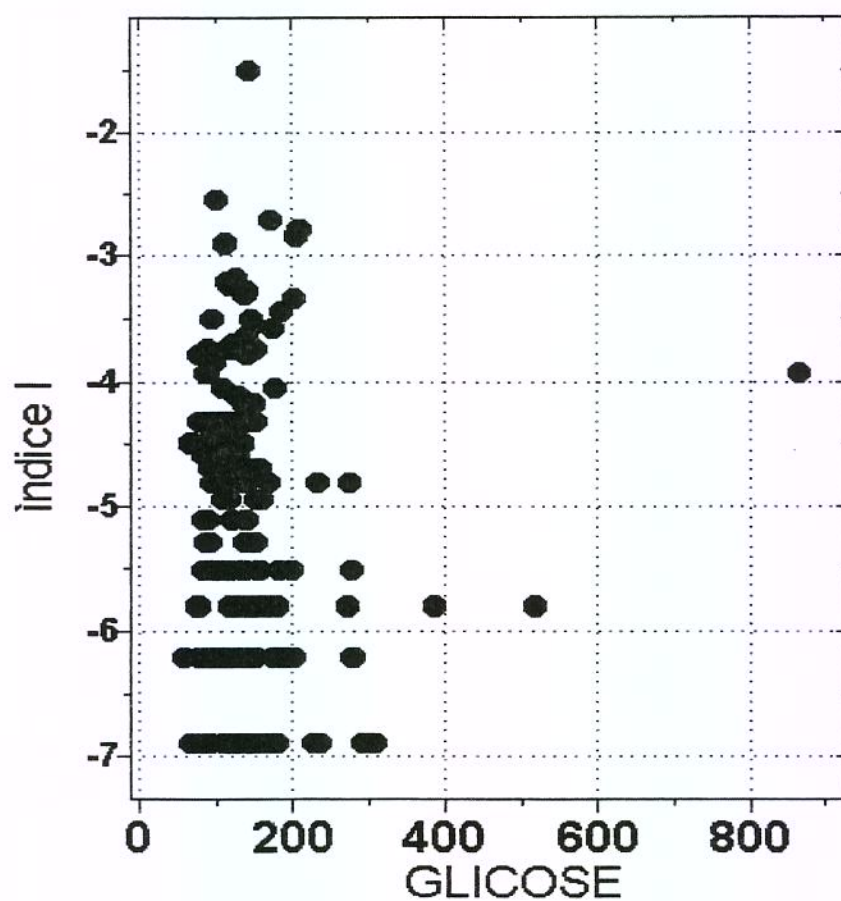
**GRÁFICO 7.** Índice “I” dependendo da pressão sistólica.

No **Gráfico 8**, representando índice “I” dependendo da pressão diastólica, notamos que este quociente tem relação com os níveis pressóricos diastólicos.



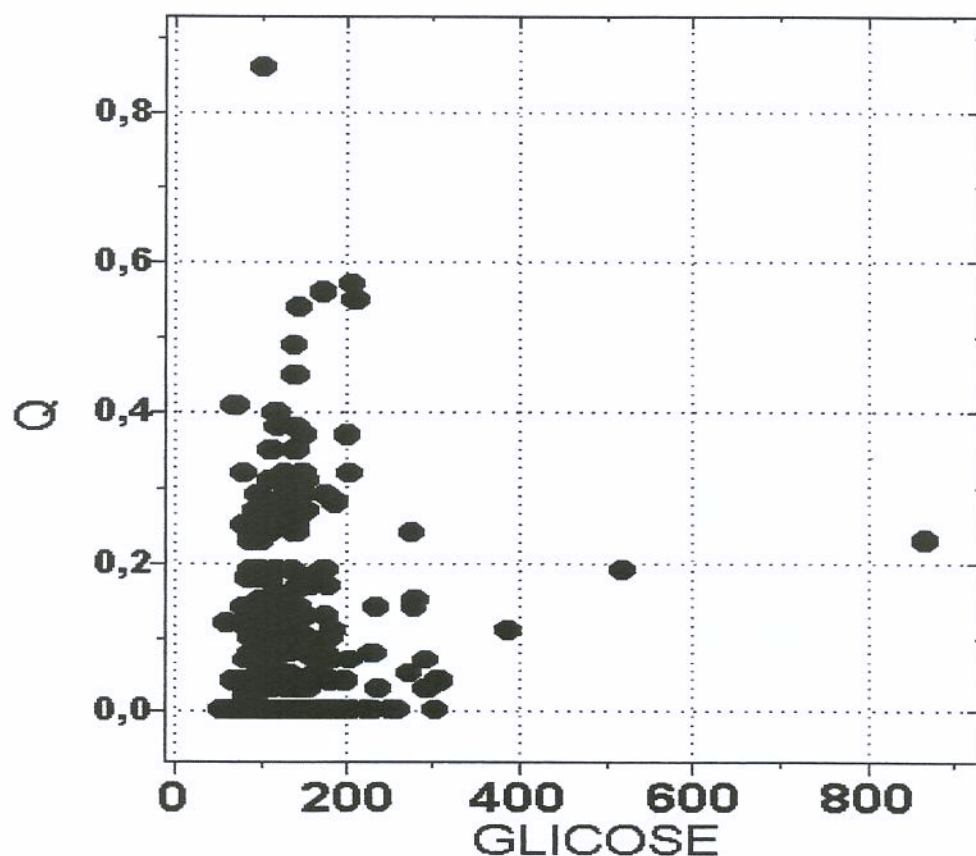
**GRÁFICO 8.** Índice “I” dependendo da pressão diastólica.

No **Gráfico 9**, representando índice “I” dependendo da glicose, notamos que este quociente tem relação com os níveis glicêmicos.



**GRÁFICO 9.** Índice “I” dependendo de glicose.

No **Gráfico 10**, representando quociente “Q” dependendo da glicose, notamos que este quociente tem relação com os níveis glicêmicos séricos.



**GRÁFICO 10.** Quociente “Q” dependendo de glicose.

Com relação às correlações parciais (postos de Spearmann) entre o quociente “Q” e as variáveis idade, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, glicemia e tabagismo, temos os seguintes resultados:

**TABELA 2.** Valores dos coeficientes de correlação de postos segundo spearman e a correlação parcial com a idade constante – quociente “q”.

| Valores dos Coeficientes de Correlação (quociente “Q”) |                     |                                               |
|--------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|
|                                                        | Correlação Spearman | Correlação Spearman parcial (idade constante) |
| Idade                                                  | 0,565*              | -----                                         |
| Pressão sistólica                                      | 0,362*              | -0,079                                        |
| Pressão diastólica                                     | 0,335*              | -0,076                                        |
| Glicemia                                               | 0,228*              | -0,101                                        |
| Tabagismo                                              | 0,063               | -0,13                                         |
| * valores significativos                               |                     |                                               |

Embora existam correlações isoladas entre o quociente “Q” e as variáveis idade, pressão sistólica e diastólica, bem como também dos níveis de glicose, a aplicação da correlação parcial, que elimina influência de uma determinada variável, demonstra, no caso do fator idade, que as correlações entre o quociente “Q” e as pressões sangüíneas como também os níveis de glicose, são na verdade produtos da influência global da variável idade.

Em outras palavras, o nosso estudo mostra a variável idade como a única determinante importante para o fator quociente “Q”.

Já com relação às correlações parciais (postos de Spearman) entre o Índice “I” e as variáveis idade, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, glicose e tabagismo, temos os seguintes resultados:

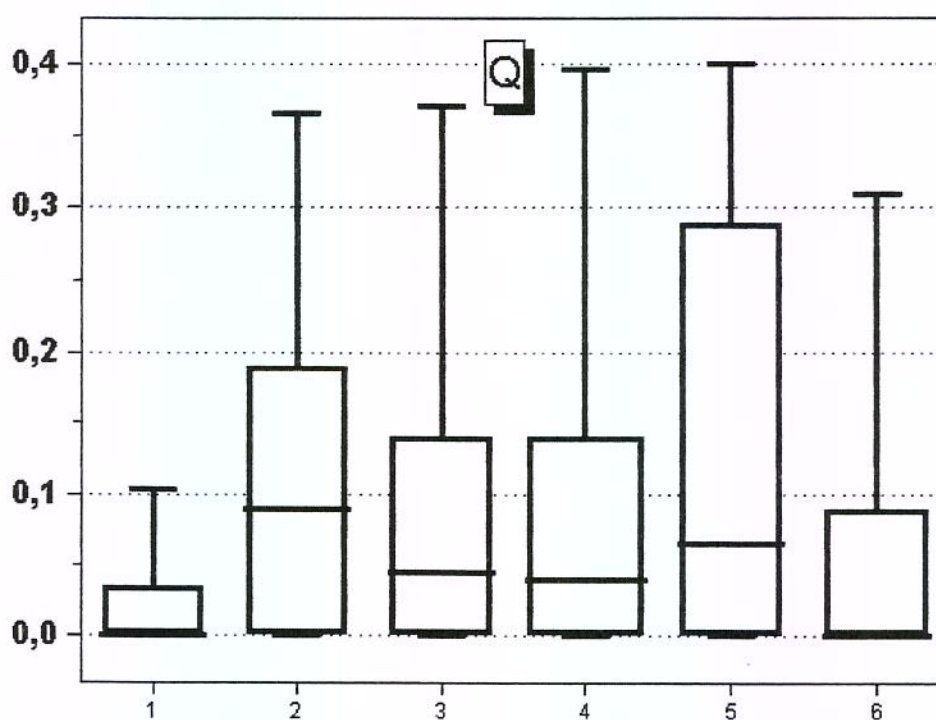
**TABELA 3.** valores dos coeficientes de correlação de postos segundo spearman e a correlação parcial com a idade constante – índice “I”.V

| Valores dos Coeficientes de Correlação (Índice “I”) |                     |                                               |
|-----------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------|
|                                                     | Correlação Spearman | Correlação Spearman parcial (idade constante) |
| Idade                                               | 0,552*              | -----                                         |
| Pressão sistólica                                   | 0,352*              | -0,0796                                       |
| Pressão diastólica                                  | 0,334*              | -0,0587                                       |
| Glicemia                                            | 0,192*              | -0,141                                        |
| Tabagismo                                           | 0,0573              | -0,13                                         |
| * valores significativos                            |                     |                                               |

Do mesmo modo como observado para o quociente “Q”, existem correlações isoladas entre o índice “I” e as variáveis idade, pressão sistólica e diastólica como também dos níveis de glicose. Porém a aplicação da correlação parcial , que elimina a influência de uma determinada variável (neste caso a idade), demonstrou, que as correlações entre o índice “I” e as pressões sanguíneas como também dos níveis de glicose, são na verdade produtos da influência global da variável idade.

Em outras palavras, o nosso estudo demonstra também a variável “idade” como a única determinante importante para o índice “I”.

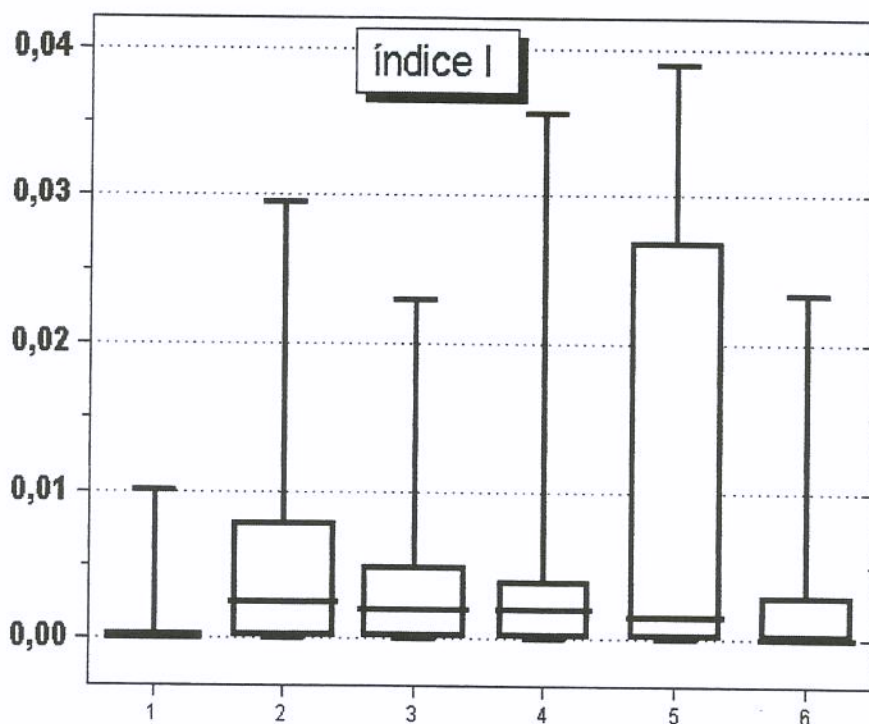
Eliminando-se a doença de Hirschsprung, e aplicando o teste de Kruskal-Wallis encontramos diferenças significativas entre os diferentes grupos, com  $H = 22,5$  e com  $p = 0,0015$ .



**GRÁFICO 11.** Quociente “Q” agrupado por grupos de doenças correlatas. (Grupos: 1 - Doença de Hirschsprung; 2 - Neoplasia; 3 - Cirurgia Prévia; 4 - Doença Isquêmica; 5 - Bridas, Hérnias; 6 - Outras Doenças (pacientes de autópsias com causa mortis não relacionada ao sítio intestinal)).

Porém entre os grupos diagnósticos há importantes diferenças de idade quando comparando as idades entre estes grupos (teste de Kruskal-Wallis  $H = 57,5$ ;  $p < 0,0001$ ), especialmente devido à forte presença de pacientes jovens em alguns grupos diagnósticos.

Para eliminar o fator idade na comparação entre os grupos repetimos o mesmo teste somente para os pacientes acima de 40 anos e não houve diferença significativa entre os grupos com  $H = 6,37$  e  $p = 0,17$ .



**GRÁFICO 12.** Índice “I” agrupado por doenças correlatas. Sendo os grupos: 1 - Doença de Hirschsprung; 2 – Neoplasia; 3 - Cirurgia Prévia; 4 - Doença Isquêmica; 5 - Bridas, Hérnias; 6 - Outras Doenças (pacientes de autópsias com causa mortis não relacionada ao sítio intestinal).

Aplicando-se o mesmo procedimento para o índice “I”, eliminando-se a doença de Hirschsprung e aplicando-se o teste de Kruskal-Wallis, encontramos diferenças significativas entre os diferentes grupos, com  $H = 22,5$  e com  $p = 0,0015$ ;

Porém entre os diferentes grupos diagnósticos há diferenças significativas quando comparando as idades entre estes grupos (teste de Kruskal-Wallis  $H = 18,85$ ;  $p < 0,00087$ ), mesmo quando se considera a forte presença de pacientes jovens em alguns grupos de doenças.

Para eliminar o fator idade na comparação entre os grupos repetimos o mesmo teste somente para os pacientes acima de 40 anos e não houve diferença significativa entre os grupos, sendo  $H = 4,67$  e  $p = 0,32$ .

Finalmente analisamos com regressão logística (“step wise, backward”), quais os fatores que poderiam influenciar a presença da ASDFM. No modelo final permaneceram somente as variáveis “idade” e “doença de Hirschsprung”, enquanto as variáveis “cirurgia prévia”, “presença de bridas ou hérnias”, “glicemia”, “topografia da lesão”, “lesão isquêmica”, “presença de neoplasia”, “pressão arterial sistólica e diastólica” foram excluídas do modelo final.

O modelo, porém, prevê corretamente somente 76% dos casos.



## ***5. DISCUSSÃO***



## 5. 1. ABORDAGEM MORFOLÓGICA

A observação da ASDFM nas artérias mesentéricas inicialmente ocorreu como um evento fortuito, encontrado na rotina diária. A partir de uma análise inicial, os casos foram sistematicamente estudados e uma classificação morfológica estabelecida à medida que os casos eram avaliados. Sabemos que de todos os pacientes com HAS, apenas uma minoria apresenta hipertensão renovascular. Esta última tem a DFM como principal agente causal em até metade dos seus pacientes (Item 1.3 da DFM) (FOLKOW et al., 1993; STEHBENS & LIE, 1995; LÜSCHER et al., 1986; GOHLKE et al., 1993; LEE, 1987). Os feixes aberrantes de tecido muscular liso na adventícia, apresentavam um aspecto morfológico que se assemelhava, ao menos em parte, a uma variante mais rara da DFM. Portanto, era intuitivo pensar que estávamos diante de um fenômeno raro, levando em conta que os achados da ASDFM demonstravam semelhanças com a DFM.

Vale lembrar que para obter um mínimo de segurança em relação à detecção do fenômeno ASDFM, definimos que somente casos com um mínimo de 20 artérias mesentéricas seriam incluídos.

## 5.2. PRESERVAÇÃO DA ARQUITETURA VASCULAR, ISQUEMIA E RELAÇÃO COM ASDFM

Comumente, alterações vasculares têm importância clínica devido às consequências para o fluxo sanguíneo, ou seja, podendo resultar em isquemia, *lato sensu* (STERNBERG, 1992; DI SCIASCIO et al., 1994).

As alterações da arquitetura vascular podem resultar em morbidade e mortalidade elevadas, na medida em que o fluxo laminar é perturbado (FOLKOW et al., 1993; STEHBENS & LIE, 1995), ou ainda quando há estenose e/ou aneurismas, situações que podem ocorrer em maior ou menor frequência na DFM (DI SCIASCIO et al., 1994) ou mesmo em lesões ateroscleróticas (STEBBENS & LIE, 1995; BARKER et al., 1994). Na ASDFM, no entanto, as alterações descritas nas nossas observações, estão restritas apenas às porções mais externas dos vasos, poupando a região luminal. Também não observamos

enfraquecimento da média arterial dos vasos afetados pela ASDFM e, portanto, não poderíamos esperar rotura do vaso. A partir das observações morfológicas, podemos sugerir que o fenômeno ASDFM está relacionado com um caráter clínico “benigno”, quando comparadas, por exemplo, às lesões da DFM. Clinicamente, a ausência de evolução agressiva secundária a uma alteração vascular mesentérica pode corroborar a idéia de comportamento inócuo da ASDFM. Porém, não podemos deixar de ressaltar que a presença de feixes musculares aberrantes pode estar relacionada com capacidade contrátil igualmente alterada.

Uma das questões centrais que deve ser discutida é se as lesões da ASDFM por nós descritas poderiam ter relevância clínica, ou seja, poderiam provocar isquemia. Porém não notamos diferenças entre os pacientes portadores ou não portadores de isquemia mesentérica. É possível que os feixes de musculatura lisa tenham função reacional, contra uma força distensora contínua (vide discussão no item “idade”).

Por outro lado, devemos lembrar que quando são notados espessamentos vasculares da camada média em artérias, é direta a associação da lesão com quadro clínico de estreitamento luminal ou ainda de lesão na lâmina elástica. Estas alterações podem ser traduzidas pela ocorrência de estenoses/oclusões ou desenvolvimento de aneurismas. De fato, classificações funcionais de doenças arteriais, com frequência valorizam estes eventos, que muitas vezes culminam com evoluções catastróficas e que correspondem às mais prevalentes causas de óbito, sem mencionar as seqüelas resultantes desses agravos (DI SCIASCIO et al., 1994). Deve ser considerado que na nossa observação, os feixes de musculatura lisa na adventícia apresentavam diferentes sentidos de orientação espacial, o que poderia provocar a anulação mútua dos vetores de contração dos feixes aberrantes e assim não resultando numa contração efetiva do vaso afetado.

Devemos considerar também que as artérias eram de localização extra-renal, ainda que semelhantes a DFM. Porém, estudos da literatura revelam que várias dessas lesões foram descritas em sítios distantes do rim, por exemplo, em carótida, coronárias e vasos de sistema nervoso central (SCHIEVINK & BJÖRNSSON, 1996; CONNETT & LANSCH, 1965; METTINGER & ERICSON, 1982; METTINGER, 1982; IMAMURA et al., 1997; PATTERSON & GRABOIS, 1986; ARUNODAYA et al., 1997; STOKES et al.,

1996; MEREDITH et al., 1988; OSBORN & ANDERSON, 1977; PILZ & HARTJES, 1976; RINALDI et al., 1976; ANDERSEN, 1970; KISHORE et al., 1971). Procuramos por sintomas abdominais (angina abdominal) com o intuito de detectar uma possível associação entre o que julgávamos ser correspondente à ASDFM.

Verificamos que pacientes que apresentavam a ASDFM, com frequência não demonstravam clínica de angina abdominal.

### **5.3. ASDFM COMO UM FENÔMENO REACIONAL**

Perante estas observações podemos pensar que o fenômeno ASDFM ocorre provavelmente como recurso adaptativo. Neste caso, surgem duas outras questões adicionais:

- a) o processo adaptativo estaria ocorrendo em reação a um elemento (“agressor”) interno ou externo ao vaso?
- b) qual seria a finalidade adaptativa dos vasos com ASDFM (qual o “ganho” para o vaso lesado)?

Considerando que fenômenos metaplásicos/adaptativos visam prover o tecido alterado com recursos que permitam melhores condições funcionais frente a um meio hostil e devem ser a tradução enfim, de uma resposta, restava listar o agente ou agentes agressores, que seriam os fatores responsáveis pela ASDFM.

### **5.4. IDADE**

Foi analisada a idade dos pacientes afetados pela ASDFM. Havia dois grupos distintos: o primeiro deles era constituído por pacientes mais idosos e o segundo, por crianças.

Este último é bem caracterizado por ser composto exclusivamente por crianças com Doença de Hirschsprung (STEBBENS & LIE, 1995; TAGUCHI; SUITA, HIRATA, HIROSE, YAMADA, TOYOHARA, 1994; O'DONNELL & CATY, 1996).

Embora as alterações da ASDFM tenham semelhança morfológica, mas demonstram ocorrência em faixa etária muito diferente da Doença de Hirschsprung, achamos justificado separar este grupo da ASDFM que obviamente se desenvolve ao longo dos anos. Finalmente os histogramas do índice "I" e quociente "Q" são bimodais e não podem ser descritos apenas por uma regressão logística.

## 5.5. ASDFM EM ADULTOS

No primeiro grupo, vimos que a idade é, como os testes estatísticos demonstraram, o único fator importante na gênese da ASDFM. Nos casos das crianças com Doença de Hirschsprung, a histogênese da lesão perivascular é diversa da ASDFM (TAGUCHI et al., 1994; O'DONNELL & CATY, 1996).

Embora seja o fator isolado mais importante, a idade somente explica em parte as alterações morfológicas da ASDFM. A curva de regressão de idade (em adultos) contra quociente "Q" pode ser aproximada por uma reta. Já em relação ao índice "I", a melhor curva é uma parábola, porém,  $r^2$  é relativamente baixo, em ambos os casos e por isso a pequena variância entre os quocientes.

Estes dados foram confirmados pela análise estatística por Regressão Logística (ROSS, 1971).

Considerando isoladamente o fator idade/envelhecimento, podemos conjecturar que, por exemplo, a força gravitacional no mesentério, proporciona um vetor de direção orientada para a região caudal assim distendendo os vasos em direção longitudinal.

A região mesentérica tem características pendulares. Os pontos de apoio mecânico são escassos. Assim é compreensível que os vasos dessa região sejam vulneráveis à ação de forças extensoras, que exerceriam o seu efeito de diversas formas, de tal modo que estes vasos sejam estimulados a uma “reação contrátil” (BAILEY, 1984).

Considerando ainda, que pacientes adotam postura ortostática nas suas lides diárias, supomos um vetor, de direção e módulo constantes, exercendo sua força ao longo da vida de um determinado indivíduo. Além da postura ortostática, esta mesma força pode ser percebida em pacientes de vida sedentária, em cujas atividades diárias a postura sentada também permitiria a ação da força gravitacional, no mesmo sentido vetorial que a da postura ortostática.

Assim, as células que compõem o colágeno perivascular poderiam sofrer transformação fenotípica (fibroblastos transformando-se em miofibroblastos) a fim de prover um suporte contra o estímulo agressor (FOLKOW et al., 1993; STEHBENS & LIE, 1995; RINALDI et al., 1976).

Em outras palavras, haveria uma contra-força contrária ao estiramento longitudinal dos vasos.

Finalmente, qual então seria o ganho metaplásico na transformação vascular? A musculatura lisa neoformada daria a contratilidade de que os vasos necessitam para manter sua morfologia contra a força gravitacional? Caso contrário, os vasos lesados poderiam sofrer alterações estruturais a ponto de apresentar uma “fragilidade”, fragilidade esta que permitiria distorções da arquitetura vascular em forma de tortuosidades? Fenômeno semelhante ocorre por exemplo em vasos coronarianos de pacientes caquéticos. Perdas de proteína, massa muscular e atrofia celular são descritos como resultantes de um longo processo de caquexia (MORANDIN, 2000). Com a perda de proteína, os vasos lesados perdem arcabouço de sustentação mas também perdem a capacidade de adaptação metaplásica que envolva a produção muscular. Embora muitos fatores influam neste fenômeno, a incapacidade de resposta adaptativa remodeladora, é um importante fator ausente na tentativa de manter a integridade dos vasos lesados.

É bem sabido que vasos que não podem manter sua integridade morfológica, poderão acabar por ter sua função comprometida, inclusive com eventuais lesões trombo-embólicas, em casos de estreitamento luminal (DI SCIASCIO et al., 1994). A adaptação metaplásica dada pela ASDFM, visando manter a integridade morfológica vascular, protegeria o indivíduo contra lesões que culminariam em trombo-embolismo.

Considerando o que foi comentado até aqui, despontam duas novas questões a serem discutidas:

- a) Que força provocaria esta resposta, ou melhor, de que modo, uma determinada força atuaria para que observássemos esta resposta?
  - b) Um fenômeno de transdução *lato sensu* justificaria esta adaptação?
- 1 - Uma força longitudinal específica, que iria agir diretamente na musculatura lisa estirando a célula e por provocar alterações na membrana celular provocaria metaplasia de fibroblastos em miofibroblastos e em musculatura lisa.
  - 2 - Considerando esta hipótese, precisaríamos encontrar células miofibroblásticas. Nas nossas observações encontramos células musculares (miócitos) o que nos faz supor que a transformação ocorre de modo mais direto. No espectro células musculares/colágeno, as formas intermediárias têm aparência fenotípica muito semelhante aos extremos de modo que a nossa observação contempla apenas as células musculares ou fibroblásticas (SCHWARTZ & MECHAM, 1995; WILCOX et al., 1988; OREKHOV, ANDREEVA, KRUSHINSKY, 1984; MOSSE, CAMPBELL, WANG, CAMPBELL, 1985; BABAEV et al., 1990).

Uma segunda hipótese diz respeito às alterações do fluxo laminar, alterações estas que iriam provocar distúrbios do “shear stress” (cisalhamento). Assim, o endotélio sofreria lesões que resultariam na produção de enzimas que levariam a uma hiperplasia da musculatura da média com repercussões na adventícia (FOLKOW et al., 1993; STEHBENS & LIE, 1995; WOLINSKY, 1972; LEUNG et al., 1976; STETLER-STEVENSON, 1996).

Em suma, produzindo feixes anômalos de tecido muscular, as artérias mesentéricas estariam procurando a manutenção da arquitetura habitual, de modo que o fluxo sanguíneo se processe em regime lamelar.

Vale lembrar que os poucos trabalhos sobre remodelamento em vasos mesentéricos mostraram, porém, que estes vasos são menos propícios para este processo, quando comparados com artérias pulmonares (WELSH et al., 1998; STENMARK et al., 2000; WELSH, SCOTT, PLEVIN, WADSWORTH, PEACOCK, 1998).

Se os vasos arteriais pulmonares têm maior capacidade remodeladora que os mesentéricos, quando vasos de ambos os sítios são submetidos aos mesmos estímulos, em condições semelhantes, isto leva a crer que o estímulo que induz ao remodelamento mesentérico deve ser suficientemente poderoso para ser nítido e visível em área de relativamente pobre resposta à transformação fenotípica.

Outro fator que deve ser considerado, é que pacientes da sexta a oitava décadas poderão não apresentar o fenômeno ASDFM com tanta nitidez.

Perguntamos se isto se daria provavelmente porque estes pacientes poderiam se encontrar com frequência acamados seja por doença crônica, ou seja, pelo próprio envelhecimento em si? Neste caso, a força gravitacional iria exercer seus efeitos de modo descontínuo, já que o paciente adotaria postura de decúbito, que poderia ser variável. Nesta postura, o mesentério não estaria em condições anatômicas pendulares, já que estaria amparado mecanicamente pelas vísceras abdominais.

Devemos considerar que os pacientes não ficam acamados durante anos, a não ser em raros casos, portanto, é provável que estes pacientes tenham adquirido estas lesões quando eram mais jovens e na presença de um fator desencadeante desenvolveram a ASDFM, o que fala contra esta conjectura.

Provavelmente, estes pacientes mais susceptíveis, tenham predisposição genética para o desenvolvimento da lesão e neste casos, usando um raciocínio “neodarwiniano”, se mostrariam mais aptos a resistir à força gravitacional (esta última levando à distensão vascular).

Um outro elemento que deve ser considerado é que a quantidade de tecido adiposo mesentérico pode variar de um indivíduo para outro. Neste caso, pacientes mais magros poderiam ter um movimento pendular mesentérico mais proeminente e, portanto necessitariam da ASDFM, mais do que os pacientes obesos que não teriam este movimento pendular e não estariam tão sujeitos à tensão longitudinal vascular relacionadas à força gravitacional.

Novos estudos deverão ser feitos no sentido de comprovar esta última hipótese.

## **5.6. DOENÇA DE HIRSCHSPRUNG (AGANGLIONOSE)**

Suspeitamos que a histogênese da Doença de Hirschsprung é outra, diferente daquela da ASDFM encontrada na idade avançada, embora do ponto de vista puramente morfológico, não tenha sido possível diferenciar as lesões relacionadas à Doença de Hirschsprung e ASDFM em adultos. Na aganglionose, podem ser feitas as seguintes considerações em relação à patogênese:

- a) isquemia (ainda na vida intra-uterina) devido a anormalidades arteriais, isquemia esta que impede a migração crânio-caudal de células ganglionares (TAGUCHI et al., 1994);
- b) isquemia causada pelo desaparecimento de células da crista neural;
- c) isquemia secundária a discretas alterações funcionais arteriais.

Há autores que comentam da possibilidade de que disganglioneses intestinais tais como Displasia Neuronal Intestinal (DNI), sejam secundárias a atresias congênitas e estenoses do trato digestivo, demonstrando uma patogênese similar àquelas encontradas em distúrbios de inervação intestinal. Alterações como estas podem estar relacionadas a distúrbios da vasculatura intestinal (O'DONNELL et al., 1996).

A proliferação de colágeno e tecido muscular liso é mais intensa em pacientes com mais de 3 anos de idade, embora seja encontrada em pacientes menores. A incidência desse fenômeno é mais intensa em regiões mais extensas de aganglionose. Também são encontradas em regiões de transição intestino normal/segmento afetado (TAGUCHI et al., 1994).

Os nossos dados estão confirmando com os achados encontrados nas nossas observações.

Já os pacientes adultos com ASDFM não apresentaram anormalidades ganglionares. E nem todos estavam sujeitos a alterações isquêmicas crônicas, embora um grupo de pacientes fosse sabidamente tabagista.

## **5.7. TABAGISMO**

Deve ser levado em conta que é possível que o resultado inicial relacionado ao tabagismo tenha sofrido uma influência da idade. De modo isolado, tabagismo não demonstrou influência significativa na gênese de ASDFM. Neste caso, como observado através da técnica de correlação parcial, notamos que a importância relativa da idade tem peso muito maior que o das outras variáveis de modo isolado, inclusive para a variável tabagismo (BORTZ, 1993).

## **5.8. HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)**

Dados de literatura descrevem a importância da HAS em relação ao estado trófico da média arterial (STEBBENS & LIE, 1995; WOLINSKY, 1972; GOHLKE et al., 1993; LEE, 1987; ZHU et al., 1991; LEE, RICHARDSON, McKENZIE, 2000; STENMARK et al., 2000; ZHU et al., 1991). Também se deve analisar a relação entre HAS e aterosclerose (STEBBENS & LIE, 1995). Esta inter-relação entre diferentes fatores patogênicos vasculares ilustra a dependência que diversas variáveis podem ter umas em relação às outras. Embora as análises de dados tenham esclarecido a relevância do fator idade, parte do fenômeno ASDFM ainda permanece por ser esclarecida.

Inicialmente, considerou-se a possibilidade da ASDFM estar relacionada com Hipertensão Arterial Maligna, apesar do fenômeno ter sido descrito em região extra-renal. No entanto, notamos que os níveis pressóricos elevados da HAS demonstram uma correlação discreta com a gênese da ASDFM. Através da análise de correlação parcial, viu-se que tanto os níveis de pressão arterial sistólica quanto os da diastólica também não demonstraram influência significativa na gênese de ASDFM.

Porém existe a possibilidade dos pacientes hipertensos também serem mais idosos.

## **5.9. GLICEMIA**

Embora pacientes diabéticos tenham doenças vasculares relacionadas a arterioesclerose e ao espessamento de membrana basal capilar (STEBENS & LIE, 1995), não encontramos qualquer relação significativa entre diabetes e ASDFM.

## **5.10. NEOPLASIA INTESTINAL**

Grande parte dos pacientes analisados era proveniente da clínica cirurgia de urgência. Portanto, pacientes idosos com obstrução tumoral, foram com frequência analisados. Especulamos que tração aguda relacionada a uma obstrução intestinal pudesse induzir à ASDFM. Neste caso, o efeito de massa tumoral, levaria a estiramento vascular crônico. Para se adaptar a esta tensão extrínseca, os feixes musculares na adventícia surgiriam, mas o observado demonstra que a presença de lesão neoplásica, não tem qualquer relação com o remodelamento estudado.

Provavelmente, a tração exercida para que se possa ter o remodelamento precisa ser constante, de direção e sentido vetorial também constantes.

Vale lembrar que o efeito de massa tumoral em regiões localizadas, nem sempre é constante (já que grande parte da parede muscular intestinal poderá atuar como

um coxim absorvendo impactos da massa tumoral, caso ela se desenvolva a ponto de produzir síndrome obstrutiva). Além disso, o tempo necessário para que surja a ASDFM pode ser insuficiente no caso de trações por neoplasias intestinais, já que pacientes neoplásicos não irão ser portadores de tumores por intervalo de tempo relativamente extenso.

Uma outra variável que deve ser analisada, é que pacientes com doença neoplásica poderão estar emagrecidos com intenso catabolismo de proteínas. Estudo experimental em ratos (MORANDIN, 2000) demonstrou atrofia da camada média em aorta de animais portadores de neoplasias malignas. Neste caso, pacientes submetidos à ação de tumores malignos não deverão possuir substrato muscular (ou de colágeno) para a geração da ASDFM. Em outras palavras, a produção de ASDFM é de longa duração e o emagrecimento secundário à ocorrência de neoplasia é relativamente rápido.

Seria interessante considerar se tumores benignos (ou malignos em pacientes não-caquéticos, ou ainda tumores pedunculados), poderiam através de efeito de massa, induzir a ASDFM.

#### **5.11. Outros fatores e a relação com asdfm**

Pacientes com histórico de cirurgia prévia recente (período menor de 6 meses), ou portadores de hérnias intestinais ou ainda apresentando bridas intestinais, têm justificativa para tração mecânica dos vasos da região mesentérica. Porém, não foi observada relação significativa entre estes fatores e ASDFM.

Novamente, vem a idéia de que em ocorrência de bridas, a tração exercida pode ser focal, irregular e ainda ter interferência de outras forças exercidas pela musculatura intestinal ou outras áreas de apoio (tecidos mesentéricos, ligamentos, entre outros). O mesmo mecanismo pode ser válido quanto às hérnias e resultantes cicatriciais diversas de cirurgias prévias.

O sexo dos pacientes analisados também não demonstrou qualquer relação com ASDFM. Mesmo considerando os dados de literatura que referem que mulheres em idade fértil, independentemente de uso de contraceptivos hormonais, estariam menos sujeitas à doença vascular. Existe proliferação da musculatura lisa em entidades como a linfangioleiomiomatose pulmonar e leiomiomatose peritoneal disseminada relacionadas ao período fértil feminino (ULM, OBWEGESER, PLOECKINGER, NOWOTNY, PIDLICH, SINZINGER, 1996; SHEIHK & HARPER, 1993; BAC, LOTGERING, VERKAAIK, DECKERS, 1995; MAEKAWA, OHNISHI, HIRASE, YAMADA, MATSUO, 1994). Inicialmente julgamos que proliferações encontradas na ASDFM poderiam estar relacionadas a estas entidades descritas, porém, a análise estatística utilizada demonstrou a independência do sexo da ASDFM, o mesmo ocorreu com a análise entre as diversas causas de óbito (não relacionadas à doença intestinal primária). O fator idade continuou sendo o de maior predominância, quando comparado com qualquer achado de autópsia.

#### 5.12. Comparações entre asdfm, dfm e remodelamento arterial

A Tabela 4 compara a morfologia da ASDFM em relação à DFM, devendo-se notar que a semelhança morfológica entre as duas ocorre na adventícia.

**TABELA 4.** Comparação morfológica entre asdf e dfm.

|                                            | <b>DFM*</b> | <b>ASDFM</b> |
|--------------------------------------------|-------------|--------------|
| Feixes de tecido muscular<br>na adventícia | Presentes   | Presentes    |
| Estreitamento luminal                      | Presente    | Ausente      |

\*considerado o subtipo hiperplasia medial da DFM da média.

Do ponto de vista clínico, há dados que precisam ser comparados entre ASDFM e DFM. A Tabela 5 ressalta a presença de sintomas específicos na DFM, resultantes do estreitamento luminal (hipertensão renovascular, infarto renal, dissecação arterial, embolização e trombose). Já a ASDFM não apresentou sintomas ou sinais clínicos específicos conhecidos.

**TABELA 5. Comparação dos sintomas clínicos entre dfm e asdfm.**

|                                                |                       | DFM*     | ASDFM                              |
|------------------------------------------------|-----------------------|----------|------------------------------------|
| Sintomas relacionados ao estreitamento luminal | Usualmente presentes  | Ausentes |                                    |
|                                                | Frequência            | Rara**   | Mais freqüente (em relação à DFM*) |
| Aneurismas e dissecações***                    | Podem estar presentes | Ausentes |                                    |

\* considerado o subtipo hiperplasia medial da DFM da média.

\*\* considerando que cerca de 5% dos casos de DFM são do subtipo hiperplasia medial. Cerca de 2 % dos casos de hipertensão podem ser do tipo renovascular.

\*\*\* Segundo HARRISON E McCORMACK (1971), consideradas como complicações da DFM, devido a lesões na média.

É interessante notar ainda que a variante hiperplasia medial da Displasia Fibromuscular (DFM) corresponde a uma prevalência menor de 5% nas DFM e se aproxima, nas suas várias descrições, de alguns aspectos morfológicos de parte dos casos por nós estudados (LÜSCHER et al., 1987; HARRISON et al., 1971; PAULSON et al., 1978; LÜSCHER et al., 1986; CONNETT et al., 1965). Por outro lado, alguns dos nossos casos têm aspectos que correspondem aos encontrados na variante peri-adventicial da DFM (Tipo 3), com um colágeno mais denso perivascular. Possivelmente, na DFM haja um espectro morfológico que ainda não tenha sido considerado e lança dados para uma

questão: provavelmente vasos lesados com comprometimento peri-adventicial tenham uma “evolução espectral”, com aspectos dinâmicos.

Além disso, situações envolvendo o remodelamento arterial em animais induzidas por diferentes fatores, têm aspecto morfológico também semelhante à parte dos casos com ASDFM (STERNBERG, 1992; STEHBENS & LIE, 1995; LEUNG et al., 1976; STETLER-STEVENSON, 1996; GOHLKE et al., 1993; UNTHANK et al., 1996; LEE, 1987; LANGILLE, 1996). Portanto, suspeitamos que do ponto de vista morfológico poderá existir uma sobreposição parcial entre DFM e ASDFM.

Vale lembrar que estas alterações não guardam relação com doença aterosclerótica, que pode apresentar um fenômeno de remodelamento arterial a partir de lesões do endotélio arterial. O remodelamento ligado à ASDFM diz respeito a lesões na adventícia, sem participação (ao menos aparente) da íntima.

### **5.13. Fatores limitantes do estudo**

Pensando desse modo, poderíamos perguntar por que este fenômeno não é descrito em tendões? Uma possível resposta seria porque os tecidos tendinosos possuem maior resistência, são excelentes alavancas (é a sua função primária e não função adaptativa) situadas entre a inserção óssea e a área de força muscular, não necessitando de remodelamento a não ser que venha ser exigida uma grande carga anormal de trabalho articular. Mas neste caso, na prática clínica temos visto as opções pelo remodelamento muscular, este último com uma maior capacidade hipertrófica que os relativamente inertes tecidos conjuntivos dos tendões.

Não deveríamos esperar este fenômeno em veias e vasos linfáticos?

Estudos adicionais poderiam responder a esta questão. Caso fenômenos como ASDFM fossem vistos em veias e linfáticos, a sugestão de que há uma força gravitacional que induz a uma resposta adaptativa/metaplásica teria mais um elemento significativo a corroborar o que já foi observado em artérias. A força gravitacional presente nos vasos arteriais, também atuaria em vasos venosos e linfáticos.

Um outro argumento interessante a favor da hipótese de remodelamento na vigência de ASDFM é o fato de que precedendo o surgimento da ASDFM propriamente dita, observamos muitas vezes um colágeno mais denso na adventícia dos vasos de pacientes idosos. Quando surgem os primeiros delicados feixes musculares, ainda em caráter focal (às vezes quase em padrão puntiforme), o aspecto do colágeno perivascular já se tornou muito mais compacto. Observações semelhantes foram descritas em artérias apresentando remodelamento (FOLKOW et al., 1993; STEHBENS & LIE, 1995; STETLER-STEVENSON, 1996; GOHLKE et al., 1993; UNTHANK et al., 1996; LANGILLE, 1996).

Considerando o que foi mencionado, é surpreendente que dados clínicos relevantes não sejam encaminhados ao serviço de anatomia patológica, quando do envio do espécime a ser analisado. Isto também é verdade no que diz respeito às necrópsias. Além disto, em vários casos contendo a lesão ASDFM, os dados clínicos encontrados nos respectivos prontuários demonstravam algum grau de incoerência ou ainda, dados conflitantes foram fornecidos, comprometendo a confiabilidade do que é informado, o que levou a exclusão de um considerável número de casos.

Fatores como análise sérica do colesterol não foram considerados e decidimos pela não inclusão da variável “colesterol”, tendo relação com dificuldade da recuperação de dados. Provavelmente, as nossas anotações (dos prontuários) reflitam um modelo assistencial de abordagem do paciente em nossas instituições (as maiores instituições de ensino médico do Brasil), mas considerações sobre este assunto (sempre muito pertinentes, no que diz respeito à recuperação dos dados clínicos para uma análise metodológica não-empírica, por mais utópico que possa parecer) não fazem parte dos nossos objetivos atuais.

Em relação à abordagem da lesão em áreas de tração, nem sempre foi possível analisar áreas vasculares levando em consideração a sua proximidade com lesões neoplásicas. Nos espécimes de patologia cirúrgica tumoral enviados pelo serviço de cirurgia de urgência, os vasos estudados eram aqueles disponíveis, nem sempre de áreas pareadas em relação aos casos de patologia intestinal não-tumoral.

Além disto, os espécimes não foram pesados, tendo-se apenas a medida tridimensional da lesão descrita no exame macroscópico (que embora forneça idéia de volume, não traduz com fidelidade o fenômeno de tração, relacionado à massa da lesão, que por ação gravitacional, poderia exercer uma força que poderia justificar uma contra-força (agonista ao efeito idade). Assim, poderíamos considerar um estudo adicional levando em conta o efeito de massa tumoral e o efeito do “peso” gravitacional exercido na lesão neoplásica de modo mais acurado.

Embora tenhamos encontrado um fator importante para justificar a lesão adaptativa, metaplásica de ASDFM, a idade, temos de ressaltar que a técnica de Regressão Logística ainda demonstra que o fenômeno é previsto em cerca de 77% dos casos, ou seja, a imprevisibilidade ainda existe de modo relativamente relevante. Isto significa que outros fatores não examinados que podem ser importantes ainda não foram considerados. Ou ainda, dispomos dos dados porém será necessária técnica adicional para explicar com maior acuidade ASDFM.

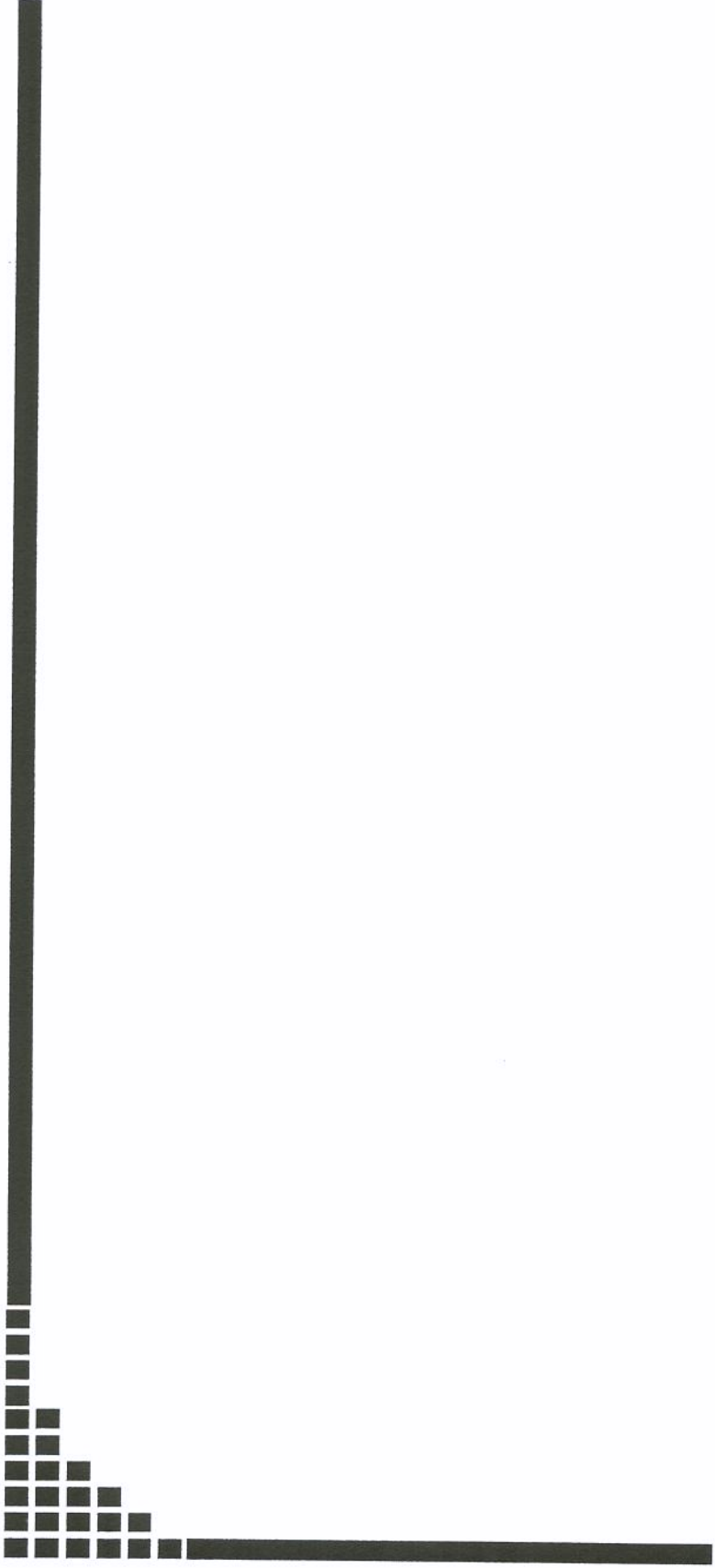
#### **5.14. Sugestões para ampliação do estudo**

Este estudo poderia ser ampliado com um ensaio controlado, onde os vasos mesentéricos seriam estudados num contexto de neoplasia intestinal com repercussão sistêmica (MORANDIN, 2000). As variáveis estariam sob melhor controle, as lesões tumorais seriam examinadas com relação ao seu efeito de massa e todos os vasos mesentéricos poderiam ser examinados próximos ou distantes da lesão neoplásica. O material examinado poderia ser examinado com técnica de maceração celular para que fossem estudados os elementos fibrosos (ROSSI, 2001). Técnicas adicionais de microscopia eletrônica e reações com imunoperoxidase (ROSSI, 1998), com uso de marcadores específicos (1A4, por exemplo), poderiam ser úteis revelando dados adicionais sobre a histogênese do fenômeno estudado. Em adição às técnicas de maceração celular, poderíamos submeter este material resultante à análise com microscopia confocal (ARRIBAS, HILLIER, GONZALEZ, McGRORY, DOMINICZAK, McGRATH, 1997; MORTARA, DA SILVA, PATRICIO, HIGUCHI, LOPES, GABBAI, CARNEVALE,

ROCHA, FERREIRA, SOUZA, DE FRANCO, TURCATO, FERRAZ NETO, 1999; HIGUCHI, FUKASAWA, DE BRITO, PARZIANELLO, BELLOTI, RAMIRES, 1999). Estas, poderiam nos informar tanto quanto à estrutura tridimensional desses feixes musculares aberrantes, como poderiam prover informação valiosa sobre aspectos funcionais destes feixes, na medida em que também se poderá a estudar a relação destes feixes com o colágeno adjacente.

Considerando a ASDFM como um fenômeno de remodelamento relacionado à idade, pode-se aprofundar o estudo do ponto de vista morfológico analisando o que ocorre com a íntima do paciente idoso, e lesões não relacionadas à aterosclerose. A comparação da ASDFM com as lesões vasculares de pacientes idosos, em sítios não-mesentéricos, poderá ser consideravelmente interessante. Finalmente, um estudo morfológico adicional envolvendo doenças não ligadas ao processo de aterogênese, poderá demonstrar que o fenômeno ASDFM pode estar mais ligado ao envelhecimento que com doenças vasculares não-ateroscleróticas.





***6. CONCLUSÕES***



A idade é um fator importante para o desenvolvimento das alterações semelhantes a displasia fibromuscular, ASDFM. Não conseguimos demonstrar uma influência significativa dos fatores hipertensão arterial, tabagismo ou diabetes mellitus, ou outros fatores clínicos. Crianças com Doença de Hirschsprung demonstram alterações morfológicas semelhantes a este fenômeno, porém, apresentam provável histogênese diversa. O modelo matemático, no entanto, sugere que além da forte influência da idade, há outros fatores não estudados neste trabalho e provavelmente ainda não conhecidos, que influenciam na gênese de ASDFM.





## ***7. SUMMARY***



The study of vascular diseases is of growing importance, since cardiovascular diseases are one of the most important causes of death.

Arterial remodelling is a non-specific phenomenon due to various different pathological processes.

The aim of this study was to investigate adventitial fibromuscular dysplasia-like lesions (FMDLL) in mesenteric arteries and to analyze its relationship with age, gender, arterial hypertension, previous surgery, diabetes mellitus, smoking, neoplasia, Hirschsprung's disease, or other abdominal diseases.

Mesenteric vessels from 379 patients were collected from surgical pathology specimens or from autopsies.

In each case a minimum of 20 sections of arteries were studied. Sections were stained with hematoxylin-eosin, Masson's trichrome and Van Gieson's stain. Arterial diameters were measured by ocular micrometer.

The extend of the presence of aberrant fiber bundles was expressed as the grade fraction of the compromised adventitia with the help of an ocular angular divisions.

The arteries had internal diameters between 0,1 cm and 0,7 cm. The adventitial layer was affected between 1 and 360 degrees.

In a logistic regression model, age and the presence of Hirschsprung's disease, as accompanying disease, were the only independent predictive factors for the presence of this phenomenon.

Although isolately seen blood glucose levels, systolic or diastolic blood pressure, showed significant correlations with the proportion of affected vessels, only the age of the patient was finally related to the presence of this phenomenon, ( as showed in partial correlations).





## ***8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***



- ANDERSEN, P.E. - Fibromuscular Dysplasia in children. **Acta. Radiol. Diag.**, **10**:203-208, 1970
- ANDERSEN, P.E. - Fibromuscular Hyperplasia of the carotid arteries. **Acta. Radiol. Diag.**, **10**:90-96, 1970.
- ARRIBAS, S.M.; HILLIER, C.; GONZALEZ, C.; MCGRORY, S.; DOMINICZAK, A.F.; MCGRATH, J.C. - Cellular aspects of vascular remodeling in hypertension revealed by confocal microscopy. **Hypertension**, **30(6)**:1455-1464, 1997.
- ARUNODAYA, G.R.; VANI, S.; SHANKAR, S.K.; TALY, A.B.; SWAMY, H.S.; SARALA, D. - Fibromuscular Dysplasia with dissection of basilar artery presenting as "locked-in syndrome". **Neurology**, **48**:1605-1608, 1997.
- BABAEV, V.R.; BOBRYSEV, Y.V.; STENINA, O.V.; TARARAK, E.M.; GABBIANI, G. - Heterogeneity of smooth muscle cells in atheromatous plaque of human aorta. **Am. J. Pathol.**, **136**:1031-1042. 1990.
- BAC, D.J.; LOTGERING, F.K.; VERKAAIK, A.P.; DECKERS, J.W. - Spontaneous coronary artery dissection during pregnancy and post partum. **Eur. Heart. J.**, **16(1)**:136-138, 1995.
- BAILEY, F.R. - **Textbook of microscopic anatomy**. 18.ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984. p.398-406.
- BARAGA, J.J.; RAVA, R.P.; FITZMAURICE, M.; TONG, L.L.; TARONI, P.; KITTEL, C.; FELD, M. S. - Characterization of the fluorescent morphological structures in human arterial-wall using ultraviolet-excited crossspectrofluorimetry. **Atherosclerosis**, **88(1)**:1-14, 1991.
- BARDELL, A.L.; MACLEOD, K.M. - Evidence for inducible nitric-oxide synthase expression and activity in vascular smooth muscle of streptozotocin-diabetic rats. **Br. J. Pharmacol.**, **131(1)**:29-36, 2000.

- BARKER, S.G.E.; BEESLEY, J.E.; BASKERVILLE, P.A.; MARTIN, J.F. - The influence of the adventitia on the presence, of smooth-muscle cells and macrophages in the arterial intima. **Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. En.**, **9(2)**:222-227, 1995.
- BARKER, S.G.E.; TALBERT, A.; COTTAM, S.; BASKERVILLE, P.A.; MARTIN, J.F. Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasorum in the pig. **Arterios. Thromb.**, **13(1)**:70-77, 1993.
- BARKER, S.G.E.; TILLING, L.C.; MILLER, G.C.; BEESLEY, J.E.; FLEETWOOD, G.; STAVRI, G.T.; BASKERVILLE, P.A.; MARTIN, J.F. - The adventitia and atherogenesis - removal initiates intimal proliferation in the rabbit which regresses on generation of a neoadventitia. **Atherosclerosis**, **105(2)**:131-144, 1994.
- BATTLE, T.; ARNAL, J.F.; MICHEL, J.B. - Hyperproliferation of aortic smooth- muscle cells and fibroblasts from young she rats is not shared by endothelial- cells. **Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.**, **21(12)**:981-989, 1994.
- BATTLE, T.; ARNAL, J.F.; MICHEL, J.B. – Hyperproliferation of aortic smooth muscle cells and fibroblasts from young SHR rats is not shared by endothelial cells. **J. Hypertens.** **9(12)**:1161-8, 1991.
- BELKNAP, J.K.; ORTON, E.C.; ENSLEY, B.; TUCKER, A.; STENMARK, K.R. – Hypoxia increases bromodeoxyuridine labeling indices in bovine neonatal pulmonary arteries. **Am. J. Resp. Cel. Mol. Biol.**, **16(4)**:366-371, 1997.
- BENETOS, A. & SAFAR, M. E - Aortic collagen, aortic stiffness, and at1 receptors in experimental and human hypertension. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **74**:862-866, 1996.
- BETZ, E.; FALLIER-BECKER, P.; WOLBURG-BUCHHOLZ, K.; FOTEV, Z. – Proliferation of smooth muscle cells in the inner and outer layers of the tunica media of arteries: an in vitro study. **Am J Pathol.**, **132(3)**:563-73, 1998.
- BORTZ, J. – **Statistik für sozialwissens chaftler**. 4.ed. Springer-Verlag, Berlin. 1993. 753p.

- BOSWELL, C. A.; JORIS, I.; MAJNO, G. – The concept of cellular tone: reflections on the endothelium, fibroblasts, and smooth muscle cells. **Persp. Biol. Med.**, **36(1)**:79-86, 1992.
- BOYLE, J.J.; LAWRIE, G.; McPHADEN, A.R.; RICHENS, D.; LINDOP, G.B.M. – Arterial lesions associated with medial disorganization and fibrosis in endomyocardial biopsies from human cardiac allografts. **Histopathology**, **27(5)**:439-444, 1995.
- CAGLE, P.; HAN-SEOB KIM.; TITUS, J.L. - Congenital stenotic arteriopathy with medial dysplasia. **Hum. Pathol.**, **16**:528-530, 1985.
- CHALDAKOV, G.N.; NARA, Y.; HORIE, R.; YAMORI, Y. - A new view of the arterial smooth muscle cells and autonomic nerve plexus by scanning electron microscopy in spontaneously hypertensive rats. **Blood Vessels**, **26(3)**:137-56, 1989.
- CHIN, J.H. & HOFFMAN, B.B. - Beta-adrenergic responsiveness in cultured vascular smooth-muscle cells and fibroblasts - effect of age. **Mechan. Ag. Dev.**, **57(3)**:259-273, 1991.
- CLOWES, A.W.; CLOWES, M.M.; KOCHER, O.; ROPRAZ, P.; CHAPONNIER, C.; GABBIANI, G. – Arterial smooth muscle cells in vivo: relationship between actin isoform Expression and mitogenesis and their modulation by heparin. **J. Cell Biol.**, **107**:1939-1945. 1988.
- COFLESKY, J.T.; ADLER, K.B.; WOODCOCK-MITCHELL, J.; MITCHELL, J.; EVANS, J.N. - Proliferative changes in the pulmonary arterial wall during short-term hyperoxic injury to the lung. **J. Cell Physiol.**, **122(3)**:410-4, 1985.
- COLLINS, M.H.; AZZARELLI, B.; WEST, K.W.; CHONG, S.K.F.; MAGUINESS, K.M. – Neuropathy and vasculopathy in colonic strictures from children with Cystic Fibrosis. **J. Pediatr. Surg.**, **31**:945-950, 1996.
- CONNETT, M.C. & LANSCHKE, J.M. - Fibromuscular Hyperplasia of the internal carotid artery: report a case. **Ann. Surg.**, **162**:59-62, 1965.

- D'ORLEANS-JUSTE, P.; BERTHIAUME, N.; PLANTE, G.E.; BKAILY, G.; CLAING, A  
- Comparison of the pre - and post-capillary vascular reactivity in the rat and guinea pig perfused mesenteric bed. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **74**:811-17, 1996.
- DAS, M.; BOUCHEY, D.M.; MOORE, M.J; HOPKINS, D.C.; NEMENOFF, R.A.; STENMARK, K.R. - Hypoxia-induced proliferative response of vascular adventitial fibroblasts is dependent on g protein-mediated activation of mitogen-activated protein kinases. **J. Vasc. Surg.**, **33(3)**:561-9, 2001.
- DAS, M.; DEMPSEY, E.C.; BOUCHEY, D.; REYLAND, M.E.; STENMARK, K.R. – Chronic hypoxia induces exaggerated growth responses in pulmonary artery adventitial fibroblasts: potential contribution of specific protein kinase c isozymes. **J. Korean Med. Sci.** **14(5)**:487-96, 1999.
- DAS, M.; STENMARK, K.R.; RUFF, L.J.; DEMPSEY, E.C. - Selected isozymes of PKC contribute to augmented growth of fetal and neonatal bovine PA adventitial fibroblasts. **Int. J. Cardiol.** **54**:S21-35, 1996.
- DEAN, R.H.; BENJAMIN, M.E.; HANSEN, K.J. - Surgical management of renovascular hypertension. **Curr. Probl. Surg.** 214-308, 1997.
- DI BLASI, A.& FERBO, U. - Stenosi ischemica dell'ileo con iperplasia reattiva angioendoteliomatosa parietale e linfonodale. **Pathologica**, **81**:63-69, 1989.
- DI SCIASCIO, G.; COWLEY, M. J.; GOUDEREAU, E.; Histopathologic correlates of unstable ischemic syndromes in patients undergoingdirectional coronary atherectomy: in vivo evidence of thrombosis, ulceration and inflammation. **Am. Heart J.**, **128**: 419-426, 1994.
- DVORAK, P.; BUCEK, J.; CERNY, E.; ZAMPACHOVA, V. - Heterotopic chondro-osteoplastic metaplasia of the subclavian vein wall after long-term catheterization. **I. Patologicko-Anatomicky Ustav Fakultni Nemocnice** **72(2)**: 35, 1999.

- FAGGIN, E.; PUATO, M.; ZARDO, L.; FRANCH, R.; MILLINO, C.; SARINELLA, F.; PAULETTO, P.; SARTORE, S.; CHIAVEGATO, A. - Smooth muscle-specific SM22 protein is expressed in the adventitial cells of balloon-injured rabbit carotid artery. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.**, **114(1)**:38-45, 1997.
- FLAHERTY, M.J.; LIE, J.T.; HAGGIT, R.C. - Mesenteric inflammatory veno-occlusive disease. **Am. J. Surg. Pathol.**, **18(8)**:779-784, 1994.
- FOLKOW, B. & SVANBORG, A. - Physiology of cardiovascular aging. **Physiol. Rev.**, **73**:725-764, 1993.
- FRENS, D.B.; JACK, H.P.; ANDERSON, R.; DEBLANC, H.J. - Fibromuscular Dysplasia of the posterior cerebral artery: report of a case and review of the literature. **Stroke** **5**:161-166, 1974.
- GANSBURGSKII, A.N.; PAVLOV, A.V. - Proliferative properties of cell differons in the vascular wall. **Cesk. Patol.** **35(1)**:27-9, 1999.
- GOHLKE, P.; LAMBERTY, V.; KUWER, I.; BARTENBACH, S.; SCHNELL, A.; UNGER, T. - Vascular remodeling in systemic hypertension. **Am. J. Cardiol.** **71**:2E-7E, 1993.
- GORENFLO, M.; VOGEL, M.; HETZER, R.; SCHMITZ, L.; BERGER, F.; BEIN, G.; ALEXI, V.; LANGE, P.E. - Morphometric techniques in the evaluation of pulmonary vascular changes due to congenital heart disease. **Path. Res. Pract.**, **192**:107-116, 1996.
- GRAINGER, D.J.; WEISSBERG, P.L.; METCALFE, J.C. - Tamoxifen decreases the rate of proliferation of rat vascular smooth-muscle cells in culture by inducing production of transforming growth factor beta. **Exp. Pathol.** **36(3)**:185-9, 1989.
- HALPERN, M.M.; SANFORD, H.S.; VIAMONTE, Jr.M. - Renal-artery abnormalities in tree hypertensive sisters: probable familial fibromuscular hyperplasia. **JAMA**, **194**:512-513, 1965.

- HAMET, P.; DeBLOIS, D.; DAM, T.; RICHARD, L.; TEIGER, E.; TEA, B.; ORLOV, S. N.; TREMBLAY, J. - Apoptosis and vascular wall remodeling in hypertension. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **74**:850-861, 1996.
- HAN, D.K.M., LIAU, G. - Identification and characterization of developmentally regulated genes in vascular smooth muscle cells. **Circ. Res.**, **71**:711-719, 1992.
- HARRISON, Jr.E.G. & McCORMACK, L.J. - Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. **Mayo Clin. Proc.**, **46**:161-167, 1971.
- HARTMAN, J.D.; YOUNG, I.; BANK, A.A.; ROSENBLAT, S.A. - Fibromuscular Hyperplasia of internal carotid arteries. **Arch. Neurol.**, **25**:295-301, 1971.
- HEADRICK, J.P.; NORTHINGTON, F.J.; HYNES, M.R.; MATHERNE, G.P.; BERNE, R.M. - Relative responses to luminal and adventitial adenosine in perfused arteries. **Am. J. Physiol.**, **263**(5):H1437-H1446, 1992.
- HEHRLEIN, C.; THOMPSON, M.; CHUANG, C.H.; SPLINTER, R.; TUNTELDER, J.R.; LITTMANN, L.; SVENSON, R.H. - Selective coagulation necrosis of canine adventitia and media induces extracellular-matrix accumulation without neointima formation. **Atherosclerosis**, **113**(1):109-115, 1995.
- HIGUCHI, M.L.; FUKASAWA, S.; DE BRITO, T.; PARZIANELLO, L.C.; BELLOTI, G.; RAMIRES, J.A. - Different microcirculatory and interstitial matrix patterns in idiopathic dilated cardiomyopathy and Chagas disease: a three dimensional confocal microscopy study. **Heart**, **82**(3):279-85, 1999.
- HOLIFIELD, B.; HELGASON, T.; JEMELKA, S.; TAYLOR, A.; NAVRAN, S.; ALLEN, J.; SEIDEL, C. - Differentiated vascular myocytes: Are they involved in neointimal formation? **J. Clin. Invest.**, **97**(3):814-825, 1996.
- HUGHES, S.E.; CROSSMAN, D.; HALL, P.A. - Expression of basic and acidic fibroblast growth factors and their receptor in normal and atherosclerotic human arteries. **Microvasc. Res.**, **57**(1):8-18, 1999.

- HUNT, J.C. & STRONG, C.G. - Renovascular hypertension. **Am. J. Cardiol.**, **32**:562-574, 1973.
- IMAMURA, M.; YOKOYAMA, S.; KIKUCHI, K. - Coronary Fibromuscular Dysplasia presenting as Sudden Infant Death. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **121**:159-161, 1997.
- JONES, R.; ADLER, C.; FARBER, F. - Lung vascular cell proliferation in hyperoxic pulmonary hypertension and on return to air: [3H]thymidine pulse-labeling of intimal, medial, and adventitial cells in microvessels and at the hilum. **Am. J. Physiol.**, **273**(6):L1285-1293, 1997.
- KAISER, M.; YOUNGE, B.; BJORNSSON, J.; GORONZY, J.J.; WEYAND, C.M. - Formation of new vasa vasorum in vasculitis. Production of angiogenic cytokines by multinucleated giant cells. **Circulation**, **98**(24):2765-73, 1998.
- KALRA, M.; MILLER, V.M. - Early remodeling of saphenous vein grafts: proliferation, migration and apoptosis of adventitial and medial cells occur simultaneously with changes in graft diameter and blood flow. **Bull. Exp. Biol. Medclin.**, **129**(5):511-514, 2000.
- KIM, D.K.; HUH, J.E.; LEE, S.H.; HONG, K.P.; PARK, J.E.; SEO, J.D.; LEE, W.R. - Angiotensin II stimulates proliferation of adventitial fibroblasts cultured from rat aortic explants. **Am. J. Pathol.**, **155**(3):765-74, 1999.
- KISHORE, P.R.S.; LIN, J.P.; KRICHEFF, I.I. - Fibromuscular Hyperplasia and stationary waves of the internal carotid artery. **Acta. Radiol. Diag.**, **11**:619-625, 1971.
- KRIZMANICH, W.J.; LEE, R.M. - Correlation of vascular smooth muscle cell morphology observed by scanning electron microscopy with transmission electron microscopy. **Exp Pathol.**, **36**(3):181-184, 1989.
- LAMURAGLIA, G.M.; CHANDRASEKAR, N.R.; FLOTTE, T.J.; ABBOTT, W.M.; MICHAUD, N.; HASAN, T. - Photodynamic therapy inhibition of experimental intimal hyperplasia: acute and chronic effects. **Microsurgery**, **11**(1):34-39, 1990.

- LANGILLE, B. L. - Arterial Remodeling: relation to hemodynamics. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **74**:834-841, 1996.
- LAURENT, S.; LACOLLEY, P.; GIRERD, X.; BOUTOUYRIE, P.; BEZIE, Y.; SAFAR, M. - Arterial stiffening: opposing effects of age- and hypertension. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **74**:842-849, 1996.
- LEE, R. M. K. W. - Structural alterations of blood vessels in hypertensive rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **65**:1528-1535, 1987.
- LEE, R.M. - Structural alterations of blood vessels in hypertensive rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **65**(8):1528-1535, 1987.
- LEE, R.M.; RICHARDSON, M.; MCKENZIE, R. - Vascular changes associated with deoxycorticosterone-NaCl-induced hypertension. **J. Comp. Neurol.**, **7**(3):277-290, 2000.
- LEUNG, D.Y.; M., GLACOV, S.; MATHEWS, M.B. - Ciclic stretching stimulates synthesis of matrix components by arterial smooth muscle cells invitro. **Science**, **191**:475-477, 1976.
- LUFF, S.E.; YOUNG, S.B.; MCLACHLAN, E.M. Ultrastructure of substance P-immunoreactive terminals and their relation to vascular smooth muscle cells of rat small mesenteric arteries. **Hypertension**, **30**(6):1455-64, 1997.
- LÜSCHER, T.F.; KELLER, H.M.; IMHOF, H.G.; GREMINGER, P.; KUHLMANN, U.; LARGIADÈR, F.; SCHNEIDER, E.; SCHNEIDER, J.; VETTER, W. - Fibromuscular Hyperplasia: extension of the disease and therapeutic outcome; results of the university hospital zurich cooperative study on Fibromuscular Hyperplasia. **Nephron**, **44**(Suppl1):109-114, 1986.
- LÜSCHER, T.F.; LIE, J.T.; STANTSON, A.W.; HOUSER, O.W.; HOLLIER, L.H.; SHEPS, S.G. - Arterial Fibromuscular Dysplasia. **Mayo Clin. Proc.**, **62**:931-952, 1987.

- MAEKAWA, K.; OHNISHI, H.; HIRASE, T.; YAMADA, T.; MATSUO, T. - Acute myocardial infarction during pregnancy caused by coronary artery spasm. **Intern. Med.** **235(5)**:489-492, 1994.
- MCEWAN, P.E.; GRAY, G.A.; SHERRY, L.; WEBB, D.J.; KENYON, C.J. – Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, **158(6)**:1757-62, 1998.
- MEREDITH, J.T.; CEREZO, L.; ALVAREZ, M.; PRICE, G.; BOURGEOIS, S. – Gastrointestinal Arterial Fibromuscular Dysplasia of childhood. **Arch. Pathol. Lab. Med.**, **112**:833-837, 1988.
- METTINGER, K. L. - Fibromuscular Dysplasia and the brain (ii. current concept of the disease). **Stroke**, **13**:53-56, 1982.
- METTINGER, K.L. & ERICSON, K. - Fibromuscular Dysplasia and the brain. **Stroke**, **13**:46-52, 1982.
- MILLER, A.A.; MEGSON, I.L.; GRAY, G.A. – Inducible nitric oxide synthase-derived superoxide contributes to hypereactivity in small mesenteric arteries from a rat model of chronic heart failure. **Br. J. Pharmacol.**, **131(1)**:37-42, 2000.
- MORANDIN, R. C. - **Alterações da aorta em Ratas portadoras de neoplasia**. Campinas, São Paulo, 2000. (Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas)
- MORTARA, R.A.; DA SILVA, S.; PATRICIO, F.R.; HIGUCHI, M. L.; LOPES, E.R.; GABBAI, A.A.; CARNEVALE, P.; ROCHA, A.; FERREIRA, M.S.; SOUZA, M.M.; DE FRANCO, M. F.; TURCATO JR., G.; FERRAZ NETO, B.H. - Imaging *Trypanosoma cruzi* within tissue from chagasic patient using confocal microscopy with monoclonal antibodies. **Parasitol. Res.**, **85(10)**:800-8. 1999.
- MOSSE, P.; CAMPBELL, G.; WANG, Z. CAMPBELL, J. – Smooth muscle phenotypic expression in human carotid arteries. Comparison of cells from diffuse intimal thickening adjacent to atheromatous plaques with those of the media. **Lab. Invest.**, **53**:556-562. 1985.

- MOTULSKY, H. - **Intuitive biostatistics**. 1.ed. Oxford University Press, Inc., New York, 1995. 386p.
- O'DONNELL, K.A. & CATY, M.G. - Current management of childhood disorders of colorectal motility. **Cur. Op. Gastr.**, **12(1)**:18-25, 1996.
- O'NIELL, Jr.J.A.; BERKOWITZ, H.; FELLOWS, K.J.; HARMON, C.M. - Midaortic Syndrome and hypertension in childhood. **J. Pediatr. Surg.**, **30**:164-172, 1995.
- OPARIL, S.; CHEN, S.J.; CHEN, Y.F.; DURAND, J.N.; ALLEN, L.; THOMPSON, J.A. - Estrogen attenuates the adventitial contribution to neointima formation in injured rat carotid arteries. **Circulation**, **8(5)**:524-32, 2000.
- ORDI, J.; GRAU, J.M.; JUNQUÉ, A.; NOMDEDEU, B.; PALACIN, A.; CARDESA, A. - Secondary (AA) amyloidosis associated with Castleman's disease. **Am. J. Clin. Pathol.**, **100**:394-397, 1993.
- OREKHOV, A.N.; ANDREEVA, E. R.; KRUSHINSKY, A.V. – Dissociated cells from Different layers of adult human aortic wall. **Acta Anat.**, **119**:99-105, 1984.
- ORMONT, M.; SAN ANTONIO, J.D.; ZALEWSKI, A. - Increased superoxide generation from iNOS contributes to the hyperresponsive nature of endothelium-intact small mesenteric arteries from rats with CHF. **Exp. Mol. Pathol.**, **64(3)**:157-72, 1997.
- OSBORN, A.G. & ANDERSON, R.E.; - Angiographic spectrum of cervical and intracranial fibromuscular dysplasia. **Stroke**, **5**:615-626, 1977.
- PATEL, S.; SHI, Y.; NICULESCU, R.; CHUNG, E.H.; MARTIN, J.L.; ZALEWSKI, A. - Characteristics of coronary smooth muscle cells and adventitial fibroblasts. **Adv. Exp. Med. Biol.**, **474**:231-58, 1999.
- PATTERSON, J.R. & GRABOIS, M. Locked-in syndrome: A Review Of 139 Cases. **Stroke**, **17**:758-764, 1986.

- PAULSON, G.W.; BOESEL, C.P.; EVANS, W.E. - Fibromuscular Dysplasia. **Arch Neurol.**, **35**:287-290, 1978.
- PILZ, P. & HARTJES, H. J. - Fibromuscular Dysplasia and multiple dissecting aneurysms of intracranial arteries. **Stroke**, **7**:393-398, 1976.
- PLANTE, G.E.; CHAKIR, M.; ETTAOUIL, K.; LEHOUX, S.; SIROIS, P. – Consequences of alteration in capillary permeability. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, **74**:824-833, 1996.
- PLEKHANOVA, O.S.; VOLYNSKAYA, E.A; KALININA, N.I.; PARFENOVA, E.V. – Urokinase stimulates differentiation of fibroblasts into myofibroblasts and their proliferation in damaged adventitia. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **295**(3):1043- 1050, 2000.
- PLUTA, R.M.; ZAUNER, A.; MORGAN, J.K.; MURASZKO, K.M.; OLDFIELD, E.H.PRICE, R.J.; SKALAK, T.C. - Prazosin administration enhances proliferation of arteriolar adventitial fibroblasts. **Am. J. Physiol.**, **273**(6 Pt 1):L1276-84, 1997.
- RINALDI, I.; HARRIS, W.O.; KOPP, Jr.J.E.; LEGIER, J. - Intracranial Fibromuscular Dysplasia: report of two cases, one with autopsy verification. **Stroke**, **7**:511-516, 1976.
- ROSS, R. – The smooth muscle cell. II: growth of smooth muscle in culture and formation of elastic fibers. **J. Cell Biol.**, **50**: 172-186, 1971.
- ROSSI, M.A. – Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. **Med. Sci. Monit.**, **7**(4):820-832, 2001.
- ROSSI, M.A. – Fibrosis and inflammatory cells in human chronic chagasic myocarditis scanning electron microscopy and Immunohistochemical observations. **Int. J. Cardiol.**, **66**(2):183-94, 1998.

- RUCKMAN, J.L.; LUVALLE, P.A.; HILL, K.E.; GIRO, M.G.; DAVIDSON, J.M. – Phenotypic stability and variation in cells of the porcine aorta - collagen and elastin production. **Mat. Biol.** **14(2)**:135-145, 1994.
- RUMBLE, J. R.; COOPER, M.E.; SOULIS, T.; COX, A.; WU, L.; YOUSSEF, S.; JASIK, M.; JERUMS, G. - Vascular hypertrophy in experimental diabetes. **J. Clin. Invest.**, **99**:1016-1027, 1997.
- SANDOK, B.A.; HOUSSE, W.; BAKER, Jr.L.; HOLLEY, K.E. - Fibromuscular Dysplasia. **Arch. Neurol.**, **24**:462-466, 1971.
- SASAKI, E.; TANAHASHI, Y.; YAMASAKI, Y.; ODA, N.; NOZAWA, Y.; TERAKAWA, H.; MIYOSHI, K.; MURANAKA, Y.; MIYAKE, H.; MATSUURA, N.
- Inhibitory effect of TAS-301, a new synthesized constrictive remodeling regulator, on renarrowing after balloon overstretch injury of porcine coronary artery. **Cardiovasc. Res.**, **44(3)**:608-14, 1999.
- SCHIEVINK, W. & BJÖRNSSON, J. - Fibromuscular dysplasia of the internal carotid artery a clinicopathological study. **Clin. Neuropathol.**, **15**:2-6, 1996.
- SCHWARTZ, S. M.; & MECHAM, R.P. - **The vascular smooth muscle cell (molecular and biological responses to the extracellular matrix)**. 1.ed. San Diego, California, Academic Press, Inc., 1995. 405p.
- SCOTT, N.A; CIPOLLA, G.D.; ROSS, C.E.; DUNN, B.; MARTIN, F.H.; SIMONET, L.; WILCOX, J.N. - Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. **Circulation**, **93(12)**:2178-2187, 1996.
- SCULLY, R.E.; MARK, E.J.; McNEELY, W.F.; McNELLY, B.U. - Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 9-1995. **N. Engl. J. Med.**, **332**:804-810, 1995.

- SEPP, N.; ZELGER, B.; SCHULER, G.; ROMANI, N.; FRITSCH, P. - Sneddon's syndrome – an inflammatory disorder of small arteries followed by smooth-muscle proliferation - immunohistochemical and ultrastructural evidence. **Am. J. Surg. Pathol.**, **19(4)**:448-453, 1995.
- SHEIKH, A.U. & HARPER, M.A. - Myocardial infarction during pregnancy management and outcome of two pregnancies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **169(2 Pt 1)**:279-283, 1993.
- SHI, Y. PIENIEK, M.; FARD, A.; OBRIEN, J.; MANNION, J.D.; ZALEWSKI, A. – Adventitial remodeling after coronary arterial injury. **Circulation**, **93(2)**:340- 348, 1996.
- SHI, Y.; NICULESCU, R.; WANG, D.; ORMONT, M.; MAGNO, M.; SAN ANTONIO, J.D; WILLIAMS, K.J.; ZALEWSKI, A. - Myofibroblast involvement in glycosaminoglycan synthesis and lipid retention during coronary repair. **J. Vasc. Res.**, **37(5)**:399-407, 2001.
- SHI, Y.; O'BRIEN, J.E. JR.; FARD, A.; ZALEWSKI, A. - Transforming growth factor-beta 1 expression and myofibroblast formation during arterial repair. **J. Biol. Chem.**, **276(19)**:15631-40, 2001.
- SHI, Y.; OBRIEN, J.E.; FARD, A.; MANNION, J.D.; WANG, D.; ZALEWSKI, A. – Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. **Circulation**, **94(7)**:655-1664, 1996.
- SHI, Y.; PIENIEK, M.; FARD, A.; O'BRIEN, J.; MANNION, J.D.; ZALEWSKI, A. – Adventitial remodeling after coronary arterial injury. **J. Vasc. Surg.**, **19(2)**:321-329; discussion 329-31, 1994.
- SHI, Y.; PIENIEK, M.; FARD, A.; OBRIEN, J.; MANNION, J.D.; ZALEWSKI, A. – Adventitial remodeling after coronary arterial injury. **Circulation**, **93(2)**:340-348, 1996.

- SHIMOKAWA, H.; ITO, A.; FUKUMOTO, Y.; KADOKAMI, T.; NAKAIKE, R.; SAKATA, M.; TAKAYANAGI, T.; EGASHIRA, K.; TAKESHITA, A. - Chronic treatment with interleukin-1 $\beta$  induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. **J. Clin. Invest.**, **97**:769-776, 1996.
- SIMON, N.; FRANKLIN, S.S.; BLEIFER, K.H.; MAXWELL, M.H. - Clinical characteristics of renovascular hypertension. **JAMA**, **220**:1209-1218, 1972.
- SINGH, T.M.; ABE, K.Y.; SASAKI, T.; ZHUANG, Y.J.; MASUDA, H.; ZARINS, C.K. - Basic fibroblast growth factor expression precedes flow-induced arterial enlargement. **Microvasc. Res.**, **55**(2):138-45, 1998.
- STAAB, M.E.; SRIVATSA, S.S.; LERMAN, S.; SANGIORGI, G.; JEONG, M.H.; EDWARDS, W.D.; HOLMES, D.R.; SCHWARTZ, R.S. - Arterial remodeling after experimental percutaneous injury is highly dependent on adventitial injury and histopathology. **Intern. J. Cardiol.** **58**(1):31-40, 1997.
- STEBBENS, W. & LIE, J.T. - **Vascular pathology**. 1.ed. London, Chapman & Hall, 1995. 797p.
- STENMARK, K.R.; BOUCHEY, D.; NEMENOFF, R.; DEMPSEY, E.C.; DAS, M. - Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: contribution of the adventitial fibroblasts. **J. Vasc. Res.**, **37**(6):576-584, 2000.
- STENMARK, K.R.; FRID, M.; NEMENOFF, R.; DEMPSEY, E.C.; DAS, M. - Hypoxia induces cell-specific changes in gene expression in vascular wall cells: implications for pulmonary hypertension. **Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.**, **22**(1):15-25, 2000.
- STERNBERG, S. - **Histology for pathologists**. 1.ed. New York, Raven Press, 1992. 977p.
- STETLER-STEVENSON, W.G. - Dynamics of matrix turnover during pathologic remodeling of the extracellular matrix. **Am. J. Pathol.**, **148**:1345-1349, 1996.
- STOKES, J.B.; BONSI, S.M.; McBRIDE, J.W. - Diffuse intimal Fibromuscular Dysplasia with Multiorgan Failure. **Arch. Intern. Med.**, **156**:2611-2614, 1996.

- TAGUCHI, T.; SUITA, S.; HIRATA, Y.; HIROSE, R.; YAMADA, T.; TOYOHARA, T.  
Abnormally shaped arteries in the intestine of children with hirschsprungs-disease -  
etiologic considerations relating to ischemic theory. **J. Ped. Gastr. Nut.** **18(2)**:200-  
204, 1994.
- TOES, G.J.; BARNATHAN, E.S.; LIU, H.; RAGHUNATH, P.N.; TOMASZEWSKI, J.E.;  
CARON, R.J.; WEISZ, P.B.; VAN OEVEREN, W.; GOLDEN, M.A. – Inhibition of  
vein graft intimal and medial thickening by periadventitial application of a sulfated  
carbohydrate polymer. **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.**, **21(12)**:981-9, 1994.
- TULIS, D.A.; UNTHANK, J.L.; PREWITT, R.L. – Flow-induced arterial remodeling in rat  
mesenteric vasculature. **Am. J. Physiol.**, **274(43)**:H874-H882, 1998.
- ULM M.R.; OBWEGESER, R.; PLOECKINGER, B.; NOWOTNY, C.; PIDLICH, J.;  
SINZINGER, H. - A case of myocardial infarction complicating pregnancy-a role for  
prostacyclin synthesis stimulating plasma factor and lipoprotein (a). **Thromb. Res.**,  
**83(3)**:237-242, 1996.
- UNTHANK, J. L., FATH, S.W., BURKHART, H.M., MILLER, S.C., DALSING, M.C.,  
Wall remodeling during intraluminal expansion of mesenteric arterial collaterals in  
the rat. **Cir. Res.** **79**:1015-1023, 1996.
- VAN DEN DUNGEN, J.J.A.M.; BOONTJE, A.H.; OOSTERHUIS, J.W. –  
Femoropopliteal Arterial Dysplasia. **Br. J. Surg.**, **77**:396-399, 1990.
- VILLASCHI, S.; NICOSIA, R.F.; SMITH, M.R. - Isolation of a morphologically and  
functionally distinct smooth-muscle cell-type from the intimal aspect of the normal  
rat aorta - evidence for smooth-muscle cell heterogeneity. In vit. **Cel. Develop. Biol.**  
**An.**, **30A(9)**: 589-595, 1994.
- VRANES, D.; COOPER, M.E.; DILLEY, R.J. – Cellular mechanisms of diabetic vascular  
hypertrophy. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **296(2)**:252-9, 2001.

- WALLNER, K.; SHARIFI, B.G.; SHAH, P.K.; NOGUCHI, S.; DELEON, H.; WILCOX, J.N. - Adventitial remodeling after angioplasty is associated with expression of tenascin mRNA by adventitial myofibroblasts. **Physiol. Res.**, **49(5)**:503-17, 2000.
- WEBER, K.T.; SUN, Y.; KATWA, L.C.; CLEUTJENS, J.P.M. - Connective-tissue - a metabolic entity. **J. Mol. Cel. Cardiol.**, **27(1)**:107-120, 1995.
- WEINBERG, C.B.; BELL, E. - Regulation of proliferation of bovine aortic endothelial cells, smooth muscle cells, and adventitial fibroblasts in collagen lattices. **Am. Rev. Respir Dis.**, **140(5)**:1471-7, 1989
- WELSH, D.J.; SCOTT, P.; PLEVIN, R.; WADSWORTH, R.; PEACOCK, A.J. - Hypoxia enhances cellular proliferation and inositol 1,4,5-triphosphate generation in fibroblasts from bovine pulmonary artery but not from mesenteric artery. **Am. J. Resp. Crit. Care Med.**, **158(6)**:1757-1762, 1998.
- WELSH, D.J.; SCOTT, P.; PLEVIN, R.; WADSWORTH, R.; PEACOCK, A.J. - Hypoxia enhances cellular proliferation and inositol 1,4, 5-triphosphate generation in fibroblasts from bovine pulmonary artery but not from mesenteric artery. **J. Surg. Res.**, **77(2)**:165-173, 1998.
- WESTERBAND, A.; CROUSE, D.; RICHTER, L.C.; AGUIRRE, M.L.; WIXON, C.C.; JAMES, D.C.; MILLS, J.L.; HUNTER, G.C.; HEIMARK, R.L. -Vein adaptation to arterialization in an experimental model. **J. Am. Coll. Cardiol.**, **37(2)**:655-661, 1997.
- WILCOX, J.N.; SCOTT, N.A.- Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, **17(3)**:417-22, 1997.
- WILCOX, J.N.; SMITH, K.M.; WILLIAMS, L. T.; SCHWARTZ, S. M; GORDON, D. - Platelet-derived growth factor mRNA detection in human atherosclerotic plaques by in situ hybridization. **J. Clin. Invest.**, **82**:1134-1143, 1988.
- WOLINSKY, H. - Long-term effects of hypertension on rat aortic wall and their relation to cocurrent aging changes: morphological and chemical studies. **Circ. Res.**, **30**:301-309, 1972.

- ZALEWSKI, A. & SHI, Y. - Vascular myofibroblasts - Lessons from coronary repair and remodeling. **Arterios. Thromb. Vasc. Biol.**, **17(3)**:417-422, 1997.
- ZALEWSKI, A. & SHI, Y. - Vascular myofibroblasts. Lessons from coronary repair and remodeling. **J. Vasc. Surg.**, **23(4)**:650-6, 1996.
- ZHANG, J. & LO, C.S. - Regulation of fibronectin expression by pdgf-bb and igf-i in cultured rat thoracic aortic adventitial fibroblasts. **Cel. Biol. Intern.**, **19(6)**:517-525, 1995.
- ZHU, D.L.; HEREMBERT, T.; MARCHE, P. - Increased proliferation of adventitial fibroblasts from spontaneously hypertensive rat aorta. **J. Hyperten.**, **9(12)**:1161-1168, 1991.
- ZHU, D.L.; HEREMBERT, T.; MARCHE, P. - Increased proliferation of adventitial fibroblasts from spontaneously hypertensive rat aorta. **J. Cell Physiol.**, **147(3)**:385-95, 1991.