

Alterações Morfológicas na Parede de Artéria Muscular em Pacientes Hipertensas

Mario Fritsch Toros Neves, Julia Fernandes Souza, Wille Oigman

Rio de Janeiro, RJ

Objetivo - Identificar lesões estruturais na parede arterial uterina em mulheres com hipertensão arterial (HA).

Métodos - Vinte e seis pacientes com indicação de histerectomia eletiva foram divididas em dois grupos. O grupo 1, constituído por mulheres normotensas e, o grupo 2, por hipertensas sem tratamento regular. Foram obtidos dois segmentos da artéria uterina de cada paciente imediatamente após a cirurgia. Os fragmentos foram preparados em lâminas e submetidos ao estudo morfológico à microscopia óptica.

Resultados - Os grupos foram homogêneos em relação à idade, com média de $46,8 \pm 7,6$ e $46,7 \pm 6,4$ anos nos grupos 1 e 2, respectivamente. As médias de pressão arterial sistólica e diastólica máximas durante o período de internação foram de $130,0 \pm 3,4 \times 83,8 \pm 6,5$ mmHg no grupo 1 e de $163,8 \pm 4,3 \times 105,8 \pm 9,9$ mmHg no grupo 2 ($p < 0,0001$). As pacientes hipertensas apresentaram espessamentos maiores da camada íntima ($p < 0,05$). As fibras do complexo elástico encontravam-se mais numerosas e homogêneas no grupo com pressão arterial elevada e a hipertrofia celular mais freqüente (53,8%) que no das normotensas (23,1%).

Conclusão - HA parece acelerar o espessamento intimal relacionado à idade. As pacientes hipertensas apresentam elevada tendência para um aumento quantitativo e maior homogeneidade das fibras elásticas intimais na parede arterial uterina, indicando que a HA pode determinar alterações estruturais semelhantes ao processo de envelhecimento vascular.

Palavras-chave: hipertensão arterial, alterações vasculares, morfologia

Morphological Changes of Muscular Arteries in Hypertensive Patients

Purpose - To identify structural lesions in the wall of uterine arteries in hypertensive women.

Methods - Twenty six patients who underwent an elective hysterectomy were selected and separated in two groups. Group 1 was formed by women with normal blood pressure and group 2 consisted of hypertensive patients without regular treatment. Two segments of the uterine artery were obtained from every patient shortly after surgery. The fragments were fixed, sliced and stained. The morphological study was carried out using optical microscopy.

Results - Age was similar in both groups with means of 46.8 ± 7.6 and 46.7 ± 6.4 years-old in groups 1 and 2, respectively. The average maximal systolic and diastolic blood pressure during hospital admission were 130.0 ± 3.4 and 83.8 ± 6.5 mmHg in the control group and 163.8 ± 4.3 and 105.8 ± 9.9 mmHg in the hypertensive group ($p < 0.0001$). Hypertensive women had larger intimal thickness ($p < 0.05$). Elastic fibers were also more numerous and homogeneous in group 2. Cellular hypertrophy was more common in this group than in control patients (53.8% vs 23.1%).

Conclusion - Hypertension seems to accelerate the age-related increase in intima thickness. Hypertensive women have more numerous and homogeneous elastic fibers in the wall of the uterine artery. These findings indicate that hypertension may determine structural changes similar to vascular aging.

Key-words: arterial hypertension, vascular changes, morphology

Arq Bras Cardiol, volume 70 (nº 1), 19-23, 1998

íntima. Constituintes da matriz extracelular que são sintetizados por estas células, como colágeno, elastina e glicosaminoglicanas, ficam acumulados no espaço intersticial. Estes fenômenos poderiam representar as respostas comuns da parede arterial à qualquer injúria, independente do mecanismo desencadeante ⁴.

Na íntima arterial dos pacientes hipertensos, o endotélio sofre maiores modificações, de caráter mais funcional, resultando no aumento da permeabilidade ⁵. O espessamento desta camada ocorre, principalmente, pelo aumento do número de células subendoteliais, particularmente de monócitos e de células musculares lisas. As alterações íntimas podem se desenvolver mesmo após breves períodos de elevação da pressão arterial. Caracteristicamente são focais, porém podem persistir, independente do controle dos níveis tensionais ⁶. Na camada média ocorre tanto o aumento da massa total de células musculares lisas como o aumento dos componentes da matriz extracelular, especialmente o colágeno, sintetizados pelos próprios miócitos ^{2,7}.

O objetivo deste estudo foi avaliar, em humanos, as modificações histológicas estruturais do processo hipertensivo sobre uma artéria muscular de médio calibre, a artéria uterina, sendo analisada a hipótese da doença hipertensiva determinar fenômenos adaptativos, semelhantes a um envelhecimento da parede arterial.

Métodos

Foram estudadas pacientes admitidas na Enfermaria de Ginecologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto com indicação de histerectomia eletiva devido à leiomioma uterino, sendo excluídas as diabéticas e aquelas com doença sistêmica, infecciosa ou neoplásica. Vinte e seis pacientes foram selecionadas e divididas em dois grupos. O grupo 1, definido como grupo controle, foi composto de 13 pacientes sem história prévia ou atual de hipertensão arterial (HA) e, o grupo 2, por 13 pacientes hipertensas, sem tratamento antihipertensivo regular nos últimos seis meses. Os componentes de ambos os grupos foram submetidos a uma anamnese dirigida e no exame físico foram verificados a altu-

ra, o peso e a pressão arterial medida em cinco a 10 momentos diferentes durante o período de internação. Para efeito de comparação entre os grupos, foram consideradas as pressões sistólicas e diastólicas médias e máximas.

Imediatamente após a histerectomia foram obtidos dois segmentos da artéria uterina de cada paciente, dissecados ao longo da face lateral do útero e fixados em formaldeído a 10% em solução tampão fosfato pH 7,4. Os fragmentos, assim fixados, foram processados por técnicas de desidratação e clarificação e depois incluídos em parafina, sendo feitos cortes com cinco μ m de espessura com o auxílio de um micrótomo (American Optical modelo Spencer 820). Os cortes foram colocados sobre lâminas e deixados em estufa a 37°C por 24h. As lâminas foram coradas com hematoxilina-eosina, para o exame primário da morfologia das estruturas e com resorcina-fucsina de Weigert, para evidenciar as fibras do sistema elástico.

Para avaliação do aumento da espessura da íntima, a área total da parede vascular foi dividida em quatro áreas, aproximadamente, do mesmo tamanho. O espessamento foi caracterizado em coxim, quando ocupava apenas um quadrante, zonal quando envolvia dois quadrantes e, difuso, quando se estendia por pelo menos três quadrantes (fig. 1). Foram verificados o número de fibras elásticas na camada íntima, a homogeneidade da distribuição dessas fibras e, quando heterogênea, se a maior concentração ocorria mais próximo ao subendotélio ou à camada média. Na túnica média, foi observada a integridade do folheto muscular, ressaltando eventual hipertrofia das fibras musculares, tendo por referência o volume e a afinidade tintorial, tanto da fibrocélula quanto do seu núcleo. Para esses estudos foram utilizadas objetivas de X40 e X100 e ocular de 10 para confirmação dos detalhes morfológicos.

As diversas variáveis presentes no estudo foram analisadas por dois programas estatísticos de informática: Epi Info, versão 6.02 (CDC & WHO - 1994) e Statistica for Windows, versão 5.1 (StatSoft, Inc - 1996). As medidas de tendência central utilizadas foram média \pm erro-padrão para as variáveis numéricas contínuas e mediana para as variáveis numéricas não contínuas.

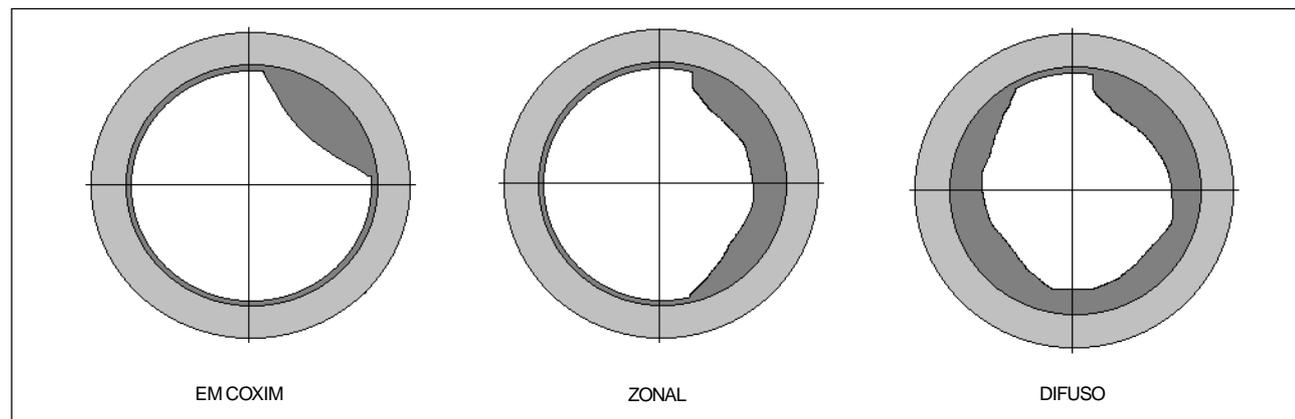


Fig. 1 - Representação dos tipos de espessamento da camada íntima.

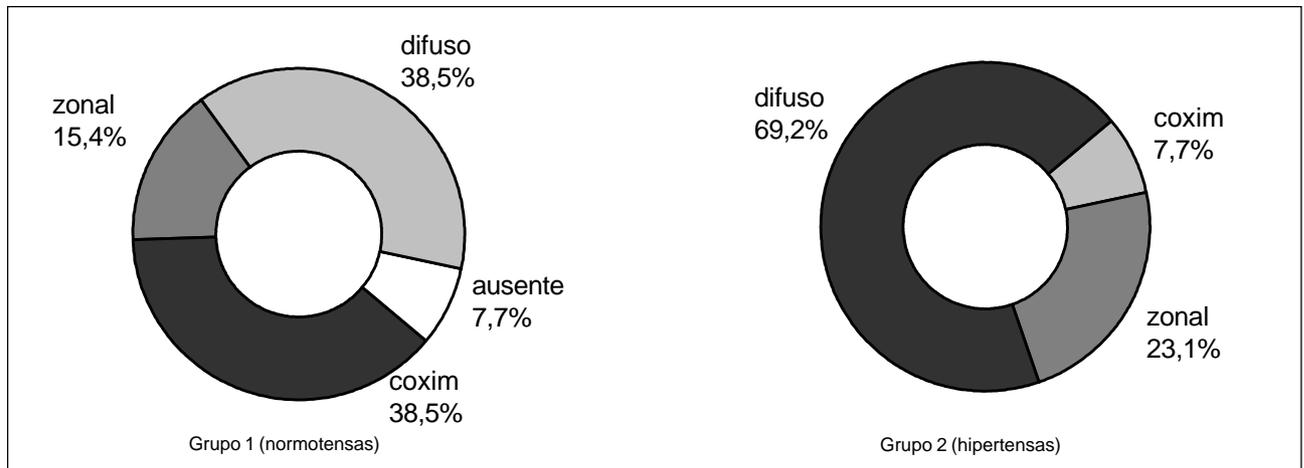


Fig. 2 - Frequências dos tipos de espessamento da camada íntima nos dois grupos.

Resultados

A duração da doença hipertensiva nas pacientes do grupo 2 apresentou uma variação de um a 132 meses, com uma média e erro-padrão de $62,61 \pm 14,68$ meses e uma mediana de 60 meses. Os grupos apresentaram médias de idade semelhantes, a mesma distribuição de cor e variáveis antropométricas sem diferenças significativas. Os dados que refletem o passado ginecológico-obstétrico de cada paciente também foram homogêneos entre os dois grupos (tab. I).

Os valores médios e máximos da pressão arterial sistólica e diastólica foram significativamente maiores no grupo 2, demonstrando uma adequada distribuição das pacientes hipertensas neste grupo. As médias dos níveis pressóricos não foram muito elevadas mesmo no grupo hipertenso, indicando que a maioria das pacientes apresentava hipertensão leve ou, pelo menos, de fácil controle durante o período de internação (tab. I).

O espessamento da camada íntima foi um achado frequente nos dois grupos, estando ausente apenas em uma paciente normotensa. O espessamento em coxim foi mais encontrado no grupo 1. No grupo 2 houve um nítido predomínio do espessamento difuso (fig. 2 e 3). Quando o espessamento zonal foi agrupado com o difuso e comparado com o espessamento em coxim e ausente, uma diferença significativa foi encontrada, com um maior grau de espessamento da íntima no grupo de pacientes hipertensas ($p=0,0365$).

Em relação ao número de camadas de fibras elásticas na íntima, a mediana do grupo 1 foi de quatro camadas, variando de dois a sete camadas, e no grupo 2 a mediana foi de cinco camadas, com variação entre três e 11 camadas (fig. 4). A distribuição destas fibras elásticas na camada íntima foi mais homogênea entre as pacientes hipertensas, com 7 (53,8%) casos e mais heterogênea entre as normotensas, com 11 (84,6%) casos, com diferença estatisticamente signifi-

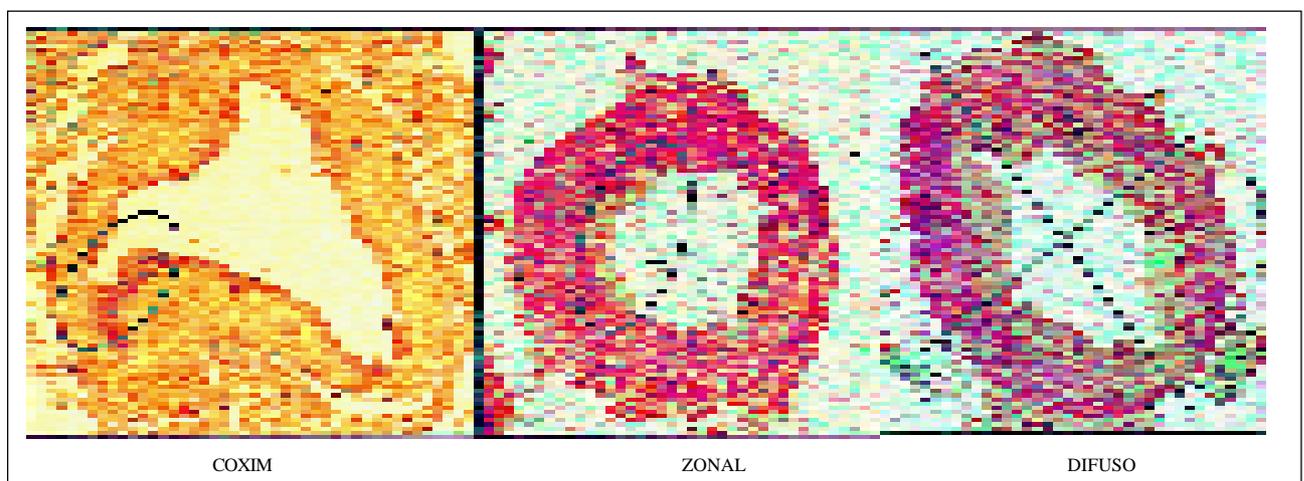


Fig. 3 - Artérias uterinas com os tipos de espessamento intimal

Discussão

Tabela I - Características clínicas das pacientes nos dois grupos			
	Grupo 1	Grupo 2	p
Idade - (anos)*	46,8±2,1	46,7±1,8	0,9764
Cor - n(%)	BR 5(38,5) NBR 8(61,5)	BR 5(38,5) NBR 8 (61,5)	1,0000
IMC - (kg/m ²)*	26,18±1,13	27,14±1,47	0,6179
Partos - n (variação)	2 (0-5)	3 (0-8)	0,4501
Menarca (anos)*	12,46±0,58	12,38±0,38	0,9096
PAS média (mmHg)*	116,35±2,01	140,41±3,12	0,000017
PAD média (mmHg)*	73,35±4,12	89,52±5,77	0,000003
PAS máxima (mmHg)*	130,00±3,40	163,85±4,32	0,000024
PAD máxima (mmHg)*	83,85±6,50	105,85±9,88	0,000012

p- nível de significância; PAS- pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; * média±epm.

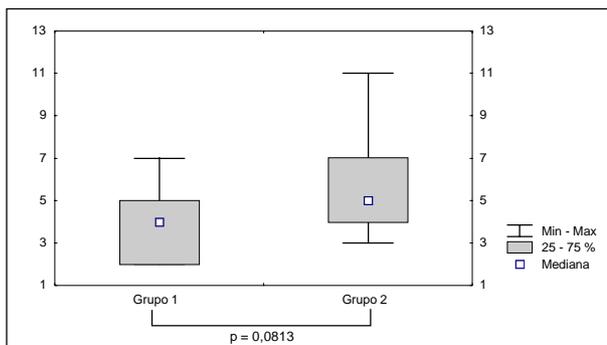


Fig 4 - Comparação do número de camadas de fibras elásticas na íntima.

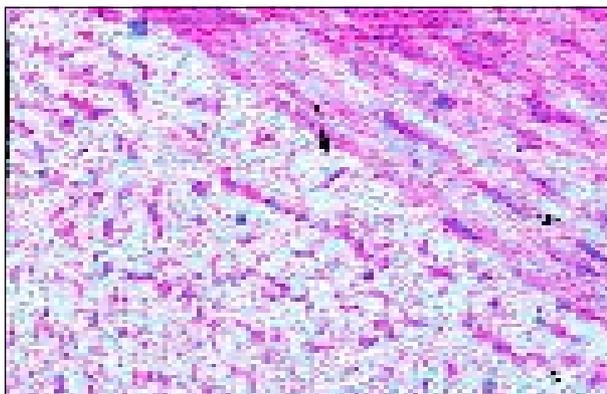


Fig. 5 - Migração de célula muscular lisa (seta) da média para íntima, fenômeno encontrado no envelhecimento e na hipertensão.

ficativa (p=0,0484). Considerando apenas os casos com distribuição heterogênea, 83,3% das hipertensas demonstraram maior concentração das fibras na região mais próxima à camada média, o que ocorreu em 54,5% das mulheres normotensas.

Na avaliação morfológica da camada média foi observada célula muscular lisa, seu principal componente. A hipertrofia celular foi notada em 3 (23,1%) normotensas e em 7 (53,8%) hipertensas, algumas vezes levando a uma fragmentação da célula e um conseqüente desarranjo da camada média.

Nosso estudo da morfologia da parede arterial uterina humana permitiu a descrição de uma série de características estruturais que não haviam sido previamente relatadas. Já está definido que a espessura da íntima aumenta lenta e progressivamente, a partir da adolescência¹. Devido à faixa etária das pacientes, entre 38 e 64 anos, o espessamento da camada íntima, presente em 25 das 26 pacientes, já era esperado, independentemente da presença de HA. Apesar disso, a análise qualitativa mais detalhada evidenciou que o espessamento menor (em coxim) foi mais freqüente na ausência de hipertensão e que os espessamentos maiores (zonal e difuso) foram mais encontrados no grupo de hipertensas. Esta diferença sugere que a HA possa acelerar o processo de espessamento da íntima relacionado à idade. Haudenschild e col⁶ sugeriram que as áreas de espessamento intimal poderiam atuar como foco para complicações vasculares tardias.

A elasticidade de uma artéria está relacionada diretamente com a quantidade de elastina presente na parede vascular². As características das fibras elásticas encontradas na íntima permitiram uma avaliação indireta do conteúdo de elastina na parede arterial uterina. O grupo 2 apresentou uma acentuada tendência para um número elevado de fibras elásticas na região íntima. A diferença com o grupo 1 não foi considerada estatisticamente significativa (p=0,0813), mas o pequeno número de casos não permite desprezar este resultado. Entre as hipertensas, a distribuição das fibras elásticas na íntima foi significativamente mais homogênea do que no grupo das normotensas, que apresentaram distribuição predominantemente heterogênea (p=0,0484). Estes achados podem sugerir que a HA determina modificações específicas sobre a elastina, como aumento do número e distribuição mais homogênea das fibras elásticas na região da íntima.

A hipertrofia da célula muscular lisa não é encontrada de maneira significativa nas artérias de resistência, de acordo com os diversos trabalhos já apresentados⁸⁻¹⁰. Por outro lado, nas artérias de médio e grande calibre a hipertrofia celular parece ser mais evidente¹¹. Neste trabalho, a hipertrofia da célula muscular lisa foi mais freqüente no grupo hipertenso (53,8%) do que no grupo controle (23,1%).

A duração da doença hipertensiva, com média em torno de cinco anos (62,6 meses), não foi considerada elevada para determinar, por completo, o aparecimento das repercussões vasculares. Isto significa que se este tempo de doença fosse maior, os resultados da análise da parede arterial uterina poderiam ser mais expressivos.

Embora a doença vascular seja uma complicação freqüente nos hipertensos, a estrutura da parede dos vasos sanguíneos na HA não complicada é relativamente pouco conhecida. Nosso principal objetivo foi identificar algumas características estruturais da parede arterial uterina nas hipertensas semelhantes àsquelas descritas no envelhecimento vascular. O estudo do envelhecimento apresenta uma série de dificuldades. Ainda não está bem esclarecido se as

alterações relacionadas à idade resultam de uma seqüência de eventos patológicos ocorridos durante anos ou se correspondem simplesmente a um processo fisiológico decorrente do avanço da idade.

Diversos resultados encontrados nas hipertensas são também descritos no envelhecimento vascular. O espessamento da camada íntima relacionado à idade já foi discutido, sendo atribuído à penetração de células do plasma e migração de célula muscular da camada média^{1,3} (fig. 5). Michel e col² identificaram como uma das características do envelhecimento a hipertrofia da célula muscular lisa levando ao aumento da

espessura da camada média. Como, neste estudo, estas alterações foram mais observadas nas mulheres hipertensas, sem manifestação significativa nas com pressão arterial normal, pode-se sugerir que a HA acelere algumas etapas do processo de envelhecimento da parede arterial uterina.

Agradecimentos

À Rafaela Costa Rodrigues, Ana Paula Barroso da Silva Rocha e Fátima Cristina Cordeiro, técnicas do Laboratório de Patologia Geral da FCM – UERJ.

Referências

1. Bouissou H, Pieraggi MT, Julian M - Age-related morphological changes of the arterial wall. In: Camilleri JP, Berry CL, Fiessinger JN, Bariety J, eds - Diseases of the Arterial Wall. London: Springer, 1989: 71-8.
2. Michel JB, Salzman JL, Safar M - Structural modifications of the arterial wall in hypertension. In: Camilleri JP, Berry CL, Fiessinger JN, Bariety J, eds - Diseases of the Arterial Wall. London: Springer, 1989: 91-6.
3. Robert L, Jacob MP, Labat-Robert J - Cell-matrix interactions in the genesis of atherosclerosis and atheroma - effect of aging. Ann NY Acad Sci 1992; 673: 331-41.
4. Chobanian AV - The arterial smooth muscle cell in systemic hypertension. Am J Cardiol 1987; 60: 94-8.
5. Chobanian AV - Influence of hypertension and of antihypertensive drugs on the arterial wall. Clin Physiol Biochem 1988; 6: 201-9.
6. Haudenschild CC, Prescott MF, Chobanian AV - Effects of hypertension and its reversal on aortic intima lesions of the rat. Hypertension 1980; 2: 33-44.
7. Chobanian AV - Hypertension growth factors, and their relevance to atherosclerotic vascular disease. In: Laragh JH, Brenner BM, eds - Hypertension: Pathophysiology Diagnosis and Management. 2nd ed. New York: Raven Press, 1995: 515-21.
8. Heagerty AM, Bund SJ, Aalkjaer C - Effects of drug treatment on human resistance arteriole morphology in essential hypertension: direct evidence for structural remodelling of resistance vessels. Lancet 1988; 26: 1209-12.
9. Schiffrin EL, Deng LY - Structure and function of resistance arteries of hypertensive patients with a B-blocker or a calcium channel antagonist. J Hypertens 1996; 14: 1247-55.
10. Thybo NK, Stephens N, Cooper A et al - Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. Hypertens 1995; 25: 474-81.
11. Heagerty AM, Bund SJ, Izzard AS - Long-term structural changes in human hypertensive vessels. In: Smits JFM, ed. Pharmacology of cardiac and vascular remodeling. Leicester: Verlag, 1991: 19-23.