JOSÉ AUGUSTO TAVARES MONTEIRO

**Estudo das propriedades histológicas e biomecânicas de
fragmentos da parede anterior de aneurismas da aorta
abdominal**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Monteiro, José Augusto Tavares

Estudo das propriedades histológicas e biomecânicas de fragmentos da parede anterior de aneurismas da aorta abdominal / José Augusto Tavares Monteiro. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Erasmo Simão da Silva.

Descritores: 1.Biomecânica 2.Aneurisma da aorta abdominal 3.Estresse mecânico 4.Resistência à tensão 5.Ruptura aórtica 6.Histologia

USP/FM/DBD-034/13

Dedicatória

Aos meus pais

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pedro Puech-Leão

Ao Prof. Dr. Nelson de Luccia

Ao Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva

Ao Prof. Dr. José Pinhata Otoch

À Profa. Dra. Maria de Lourdes Higuchi

À Sra. Eliane F. Monica Gazetto, secretária de Pós Graduação da Disciplina de Clínica Cirúrgica da F.M.U.S.P.

Aos médicos assistentes e residentes do Serviço de Cirurgia Vascular do H.C.F.M.U.S.P.

Aos oficiais-médicos da Polícia Militar do Estado de São Paulo

Aos colaboradores da Disciplina de Técnica Cirúrgica da F.M.U.S.P.

Aos colaboradores do Laboratório de Anatomia Patológica do InCor H.C.F.M.U.S.P.

Aos colaboradores do Serviço de Cirurgia Vascular do H.C.F.M.U.S.P.

Aos pacientes desta casuística

Epígrafe

“Feliz o que ensina o que aprende
e que aprende o que ensina.”

Cora Coralina

Normalização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 Introdução	pg. 1
2 Objetivos	pg. 19
3 Método	pg. 21
3.1 Seleção de Pacientes e Casuística	pg.23
3.2 Coleta de Espécimes	pg. 25
3.3 Análise Biomecânica	pg. 28
3.4 Anatomia Patológica	pg. 39
4 Resultados	pg. 47
5 Discussão	pg. 60

6 Conclusõespg. 74

7 Anexospg. 76

8 Referênciaspg. 88

Lista de siglas

AAA - aneurisma da aorta abdominal

ANA - aorta não aneurismática

AST - assintomático

DLP - dislipidemia

DM - *diabetes mellitus*

EUA - Estados Unidos da América

FAPESP - Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo

H&E - hematoxilina e eosina

HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

MMP - metaloprotease

OR - *odds ratio*

PC - *personal computer*

ST - sintomático

USP - Universidade de São Paulo

Lista de símbolos

cm - centímetro

mm - milímetro

µm - micrômetro

N - Newton

s - segundo

= - igual

< - menor que

≥ - maior ou igual que

Lista de figuras

- Fig. 1 - Diagrama elástico associado a teste destrutivo uniaxial com a caracterização de fases elástica e plástica assim como do limite de falência do material pg. 9
- Fig. 2 - Fotografia mostrando o saco aneurismático exposto por laparotomia mediana em um indivíduo com AAA pg. 25
- Fig. 3 - Fotografia mostrando a interposição de prótese sintética de dacron em substituição ao segmento arterial comprometido pela dilatação aneurismática pg. 26
- Fig. 4 - Fotografia mostrando o preparo para o fechamento da parede aneurismática residual sobre o enxerto arterial protegendo-o de estruturas vizinhas pg. 26
- Fig. 5 - Fotografia mostrando a ressecção de fragmento da parede arterial aneurismática excedente na face anterior do aneurisma pg.27
- Fig. 6 - Fotografia mostrando o fragmento a ser submetido ao teste biomecânico e análise histológica, após remoção de tecidos adicionais e o dispositivo de corte com lâminas paralelas pg. 28
- Fig. 7 - Fotografia mostrando o procedimento de corte do fragmento removido em espécimes semelhantes pg. 29
- Fig. 8 - Fotografia mostrando o fragmento removido sendo cortado em espécimes semelhantes pg. 29
- Fig. 9 - Fotografia mostrando os dois espécimes produzidos a partir do fragmento removido da parede anterior do aneurisma pg. 30

Fig. 10 a – Fotografia mostrando o sistema de apreensão do espécime a ser submetido ao teste biomecânico	pg. 31
Fig. 10 b – Fotografia mostrando a apreensão do espécime a ser submetido ao teste biomecânico	pg. 31
Fig. 11 – Fotografia mostrando o aparelho Instron SPEC 2200	pg. 32
Fig. 12 – Fotografia mostrando a mensuração da largura do espécime	pg. 33
Fig. 13 – Fotografia mostrando a mensuração da espessura do espécime	pg. 34
Fig. 14 – Fotografia mostrando a mensuração do comprimento útil do espécime ..	pg. 34
Fig. 15 – Fotografia mostrando a imersão do espécime em solução fisiológica	pg. 35
Fig. 16 – Fotografia mostrando o espécime sendo submetido ao teste biomecânico até a ruptura do mesmo (vista anterior)	pg. 37
Fig. 17 – Fotografia mostrando o espécime sendo submetido ao teste biomecânico até a ruptura do mesmo (vista lateral)	pg. 37
Fig. 18 – Fotografia mostrando o diagrama elástico da parede arterial	pg. 38
Fig. 19 a – Fotografia mostrando microscópio acoplado à câmera de vídeo conectado ao computador com Software Leica Quantimet	pg. 40
Fig. 19 b – Fotografia mostrando material corado pela coloração T.Masson para quantificação de fibras colágenas	pg. 40
Fig. 19 c – Fotografia mostrando demarcação do material específico e quantificação do mesmo	pg. 41

Fig. 20 a – Fotografia mostrando fibras colágenas coradas em azul pela coloração T.Masson	pg. 42
Fig. 20 b – Fotografia mostrando fibras colágenas coradas em azul pela coloração T.Masson	pg. 42
Fig. 21 a – Fotografia mostrando fibras elásticas coradas em negro pela coloração Verhoeff	pg. 43
Fig. 21 b – Fotografia mostrando fibras elásticas coradas em negro pela coloração Verhoeff	pg. 43
Fig. 22 a – Fotografia mostrando fibras musculares lisas identificadas pela imuno histoquímica	pg. 44
Fig. 22 b – Fotografia mostrando fibras musculares lisas identificadas pela imuno histoquímica	pg. 44
Fig. 23 a – Fotografia mostrando a análise semi-quantitativa de células inflamatórias	pg. 45
Fig. 23 b – Fotografia mostrando a análise semi-quantitativa de células inflamatórias	pg. 45
Fig. 24 - Diagramas elásticos associados a fragmentos de parede anterior de aneurismas de aorta de diferentes tamanhos e sintomas e à aorta não aneurismática.....	pg. 62
Fig. 25 - Ilustração demonstrando a partir do cálculo de volume do segmento esférico uma aproximação para o cálculo de volume da parede arterial	pg. 65

Lista de tabelas

- Tabela 1 - Valores médios do percentual de colágeno e elastina na parede da aorta em função do diâmetro do vasopg. 18
- Tabela 2 - Caracterização dos indivíduos segundo o diâmetro transverso máximo dos aneurismaspg. 48
- Tabela 3 - Antecedentes pessoais e histórico familiar segundo o diâmetro transverso máximo dos aneurismaspg. 48
- Tabela 4 – Caracterização dos indivíduos segundo a forma de apresentação clínica (sintomáticos versus assintomáticos)pg. 49
- Tabela 5 - Antecedentes pessoais e histórico familiar segundo a forma de apresentação clínicapg. 49
- Tabela 6 – Caracterização dos indivíduos segundo o diâmetro transverso máximo dos aneurismas e segundo a forma de apresentação clínicapg. 50
- Tabela 7 - Antecedentes pessoais e histórico familiar segundo o diâmetro transverso máximo dos aneurismas e segundo a forma de apresentação clínicapg. 50
- Tabela 8 – Valores médios, medianas, mínimos, máximos e desvios padrões encontrados para a idade dos indivíduos, diâmetro transverso máximo dos aneurismas, características biomecânicas de falência e características histológicas dos fragmentos – HCFMUSP – jan 2004 a ago 2009pg. 52

Tabela 9 - Comparação entre os valores médios da espessura e dos parâmetros biomecânicos de falência de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro transversal máximo	pg. 53
Tabela 10 - Comparação entre os valores médios do percentual de fibras colágenas, elásticas e musculares lisas de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro transversal máximo	pg. 54
Tabela 11 - Resultado da categorização da atividade inflamatória detectada pela análise histológica dos fragmentos da parede anterior de AAA	pg. 54
Tabela 12 - Comparação entre os valores médios de espessura, diâmetro e dos parâmetros biomecânicos de falência de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo a forma de apresentação clínica	pg. 55
Tabela 13 - Comparação entre os valores médios do percentual de fibras colágenas, elásticas e musculares lisas de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo a forma de apresentação clínica	pg. 56
Tabela 14 - Resultado da análise histológica quanto à categorização do processo inflamatório segundo a forma de apresentação clínica	pg. 56
Tabela 15 – Comparação entre os valores médios de espessura, diâmetro e dos parâmetros biomecânicos de falência de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro e a forma de apresentação clínica	pg. 57
Tabela 16 - Comparação entre os valores médios do percentual de fibras colágenas, elásticas e musculares lisas de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro e a forma de apresentação clínica	pg. 58

Tabela 17 - Graduação da atividade inflamatória distribuída pelos diferentes diâmetros e diferentes formas de apresentação clínicapg. 59

Tabela 18 – Valores médios para parâmetros anatômicos, biomecânicos e histológicos para fragmentos da parede da aorta abdominal não aneurismática e AAApg. 63

RESUMO

Monteiro, JAT. *ESTUDO DAS PROPRIEDADES HISTOLÓGICAS E BIOMECÂNICAS DE FRAGMENTOS DA PAREDE ANTERIOR DE ANEURISMAS DA AORTA ABDOMINAL* (TESE). SÃO PAULO: FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO: 2013

INTRODUÇÃO: O objetivo deste estudo é determinar as propriedades biomecânicas e histológicas de fragmentos da parede anterior de aneurismas da aorta abdominal.

MÉTODOS: Dos pacientes submetidos à correção cirúrgica aberta de aneurisma da aorta abdominal, foram removidos fragmentos da parede anterior do saco aneurismático, divididos em dois espécimes. Um, destinado à análise histológica, para a quantificação de fibras colágenas, elásticas, musculares lisas e grau de atividade inflamatória e outro, pareado, submetido a teste destrutivo uniaxial, obtendo-se características biomecânicas, como, força, tensão e estresse de falência do fragmento. As médias das variáveis paramétricas foram avaliadas com teste t-Student ou análise de variância. Quando significativa, utilizou-se teste de Tukey para discriminar as diferenças. As distribuições das variáveis não paramétricas foram avaliadas com teste Mann-Whitney ou análise de Kruskal-Wallis. Quando significativa, utilizou-se teste de Dunn para discriminar as diferenças. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS: Foram considerados os resultados das análises de fragmentos de 90 indivíduos. Os valores médios encontrados para as propriedades biomecânicas relacionadas à resistência do tecido aórtico (falência) foram força = $4,98 \pm 2,22$ N, tensão = $13,18 \pm 5,98$ N/cm e estresse = $103,14 \pm 47,09$ N/cm². A deformação média dos fragmentos até a falência foi de $0,39 \pm 0,12$. Os fragmentos dos aneurismas de diâmetros transversos máximos maiores ou iguais a 5,5 cm apresentaram valores médios de força, tensão e estresse de falência ($5,32 \pm 2,07$ N, $13,83 \pm 5,58$ N/cm e $103,02$ N/cm²) maiores que os fragmentos de aneurismas de diâmetros menores que 5,5 cm ($4,1 \pm 2,41$ N, $10,82 \pm 6,48$ N/cm, $77,03$ N/cm²), com significância estatística para os três parâmetros de resistência do material. Não foram identificadas diferenças entre os valores médios de deformação de falência entre estes grupos ($0,41 \pm 0,12$ x $0,37 \pm 0,14$ p = 0,260), bem como entre os valores médios de espessura dos fragmentos ($1,58 \pm 0,41$ x $1,53 \pm 0,42$ mm p =

0,662). Os valores percentuais médios na composição dos fragmentos foram para as fibras colágenas (coloração de tricrômico de Masson) de $44,34 \pm 0,48\%$, para as fibras colágenas (coloração de picosirius) de $61,85 \pm 10,14\%$, para as fibras musculares lisas (imuno histoquímica/alfa actina) de $3,46 \pm 2,23\%$ e para as fibras elásticas (coloração de Verhoeff) inferior a 1% (traços). Não foram identificadas diferenças entre o percentual destes elementos na composição de fragmentos provenientes da parede anterior de aneurismas de diâmetro transversal máximo $\geq 5,5$ cm e $< 5,5$ cm. Foi caracterizada uma atividade inflamatória mais intensa nos fragmentos provenientes de aneurismas de diâmetro transversal máximo $\geq 5,5$ cm quando comparados aos fragmentos provenientes de aneurismas de diâmetro transversal máximo $< 5,5$ cm (grau 3 - $70\% \times 28,6\%$ $p = 0,011$). Comparando-se os aneurismas sintomáticos *versus* os assintomáticos não foram identificadas diferenças significativas para as propriedades biomecânicas de falência dos fragmentos (força = $5,32 \pm 2,36 \times 4,65 \pm 2,05$ N, $p = 0,155$; tensão = $14,08 \pm 6,11 \times 12,81 \pm 5,77$ N/cm, $p = 0,154$; estresse = $103,02 \times 84,76$ N/cm², $p = 0,144$ e deformidade = $0,38 \pm 0,12 \times 0,41 \pm 0,13$, $p = 0,287$), assim como para a espessura ($1,56 \pm 0,41 \times 1,57 \pm 0,41$ mm $p = 0,848$) e composição histológica (fibras colágenas $44,67 \pm 11,17 \times 44,02 \pm 13,79$ % $p = 0,808$; fibras musculares lisas $2,52 \times 2,35$ %, $p = 0,751$; fibras elásticas inferior a 1%). **CONCLUSÃO:** Os fragmentos provenientes da parede anterior do saco aneurismático de aneurismas maiores mostraram-se mais resistentes, não se identificando diferenças entre os fragmentos quanto à espessura e conteúdo da matriz protéica. A maior resistência dos fragmentos de aneurismas maiores provavelmente está relacionada à adaptação da parede para suportar maior grau de sobrecarga hemodinâmica à medida que o diâmetro aumenta. Neste estudo esta adaptação não foi revelada pela análise histológica realizada e demonstra a limitação do estudo de fragmentos isolados de aneurismas para estimar o risco de ruptura dos mesmos.

Descritores: Biomecânica; Aneurisma da aorta abdominal; Estresse mecânico; Resistência à tensão; Ruptura aórtica; Histologia.

ABSTRACT

Monteiro, JAT. *Study of the histological and biomechanical properties of fragments isolated from the anterior wall of abdominal aortic aneurysms (Thesis).* Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, 2013

INTRODUCTION: The objective of this study was to determine the biomechanical and histological properties of fragments isolated from the anterior wall of abdominal aortic aneurysms.

METHODS: Fragments of the anterior aneurysm wall were excised from the aneurysmatic sac of patients who underwent open surgery for repair of abdominal aortic aneurysm and divided into two specimens. One specimen was sent for histological analysis for quantification of collagen fibers, elastic fibers, smooth muscle cells and degree of inflammatory activity and the other, by uniaxial testing, was used to assess biomechanical properties, such as force, tension, and stress at the time of failure of the material. The means of parametric variables were evaluated with Student's t test or analysis of variance. When significant, we used the Tukey test to discriminate differences. The distributions of non-parametric variables were evaluated with Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test. When significant, we used Dunn's test to discriminate differences. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: Anterior-wall fragments from a total of 90 patients were considered. The average values of biomechanical parameters related to the resistance of the aorta (failure) were as follows: strength, 4.98 ± 2.22 N; tension, 13.18 ± 5.98 N/cm; and stress 103.14 ± 47.09 N/cm². The average deformation of the fragments at the time of the failure was 0.39 ± 0.12 . Fragments of aortic aneurysm with a maximum transverse diameter larger or equal to 5.5 cm showed average values for strength, tension, and stress at the time of the failure of the material (5.32 ± 2.07 N, 13.83 ± 5.58 N/cm, and 103.02 N/cm², respectively), which were higher than those of fragments of aneurysms with diameters less than 5.5 cm (4.1 ± 2.41 N, 10.82 ± 6.48 N/cm, 77.03 N/cm², respectively). The differences in the 3 parameters were statistically significant. However, no differences

were observed between the groups in relation to average failure deformation ($0.41 \pm 0.12 \times 0.37 \pm 0.14$; $p = 0.260$) and thickness of the analyzed fragments ($1.58 \pm 0.41 \times 1.53 \pm 0.42$ mm; $p = 0.662$). The average values of fiber compositions of the fragments were as follows: collagen fibers, $44.34 \pm 0.48\%$ and $61.85 \pm 10.14\%$ (assessed using Masson trichrome staining and picrosirius red staining, respectively); smooth muscle cells, $3.46 \pm 2.23\%$ (immunohistochemistry/ α -actin); and elastic fibers, less than 1% (traces) (Verhoeff–van Gieson staining). No differences in fiber percentages were observed in the fragments from aneurysms with a maximum transverse diameter ≥ 5.5 cm and < 5.5 cm. A more intense inflammatory activity was assessed in fragments from aneurysms with maximum transverse diameter ≥ 5.5 cm than in fragments from aneurysms with maximum transverse diameter < 5.5 cm (grade 3 - $70\% \times 28.6\%$; $p = 0.011$). Compared to asymptomatic aneurysms, fragments from symptomatic aneurysms showed no significant differences in the biomechanical properties at the time of the failure (strength, $5.32 \pm 2.36 \times 4.65 \pm 2.05$ N, $p = 0.155$; tension, $14.08 \pm 6.11 \times 12.81 \pm 5.77$ N/cm, $p = 0.154$; stress, 103.02×84.76 N/cm², $p = 0.144$; and deformity, $0.38 \pm 0.12 \times 0.41 \pm 0.13$, $p = 0.287$), thickness of the fragments ($1.56 \pm 0.41 \times 1.57 \pm 0.41$ mm, $p = 0.848$) and histological composition (collagen fibers, $44.67 \pm 11.17 \times 44.02 \pm 13.79\%$, $p = 0.808$; smooth muscle fibers, $2.52 \times 2.35\%$, $p = 0.751$; elastic fibers, $< 1\%$).

CONCLUSION: Fragments of the anterior wall removed from the aneurysmatic sac of large aneurysms appeared to be more resistant than those from small aneurysms. No differences between the aneurysm fragments were observed with respect to thickness and matrix protein content. The high resistance of fragments of larger aneurysms is probably attributable to the adaptation of the wall to support a high hemodynamic stress as the diameter of the aorta increases. In this study, this adaptation was not shown by histological analysis. This suggests a limitation of this study for assessing the risk of rupture based on isolated aneurysm fragments.

Descriptors: Biomechanics; Abdominal aortic aneurysm; Mechanical stress; Resistance to tension; Aortic rupture; Histology.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

O aneurisma da aorta abdominal infra renal (AAA) é uma dilatação arterial localizada, cujo diâmetro transversal supera em pelo menos 50% o diâmetro transversal esperado para a aorta normal do indivíduo.¹ Considerada uma doença relacionada ao envelhecimento, ocorre em 3% da população acima dos 50 anos¹ e em 2% a 8,8% da população acima dos 60 anos, onde a prevalência na população masculina, nesta faixa etária, é de 4,1% a 14,2%^{2,3,4,5} e de 1% para as mulheres,^{5,6} com 150 mil novos casos diagnosticados a cada ano somente nos Estados Unidos da América (EUA).⁷

De etiologia considerada multifatorial e degenerativa, os estudos epidemiológicos demonstram a relação com fatores de risco tais como o tabagismo (*odds ratio* $OR = 2,77$), história familiar ($OR = 1,99$), idade ($OR = 1,7$ a cada 7 anos),¹ descrevendo, ainda, associações significativas e independentes com sobrepeso, sedentarismo, hipertensão, hipercolesterolemia, sexo masculino e doença coronariana.^{3,6} Por outro lado, cor negra ($OR = 0,67$), sexo feminino ($OR = 0,27$) e *diabetes mellitus* ($OR = 0,67$) apresentam associação negativa com a presença de aneurisma da aorta.¹

A partir do momento em que a história familiar é considerada fator de risco independente para o AAA, isto conduz à investigação de um padrão de herança, assim como de genes relacionados, figurando entre os genes candidatos aqueles localizados nos cromossomos 3, 5, 11 e 19, responsáveis pela codificação de enzimas que determinam a perpetuação do processo inflamatório crônico, regulação de citocinas e o aumento de metabolismo de matrix extracelular,⁸ processos estes considerados chave na determinação e evolução da doença.¹

Em relação ao aumento do metabolismo da matrix extracelular, tem papel de destaque as metaloproteases (MMP), cujo aumento de atividade ocorre à custa de aumento de transcrição e translação de precursores inativos, aumento de ativação pós-translacional e menor interação das metaloproteases com inibidores teciduais.³ As MMP degradam quer o colágeno, quer a elastina; porém, as metaloproteases 2, 7, 9 e 12 são consideradas primariamente elastases, de maneira que elevados níveis das mesmas tem sido demonstrados na parede da aorta aneurismática quando comparada à parede da

aorta hígida.³ Entre estas, as mais proeminentes no AAA são as MMP 2 e MMP 9 encontradas na camada média da aorta e com grande atividade degenerativa, principalmente contra elastina recém formada a partir de fibras musculares lisas.¹ A MMP 2 é uma collagenase tipo IV com atividade elastolítica, sendo seus níveis associados ao diâmetro dos aneurismas, postulando-se o seu papel na expansão precoce dos mesmos.¹

Além destes aspectos, deve-se considerar o risco patogênico local, isto é, condições anatômicas, fisiológicas e hemodinâmicas locais da aorta abdominal, predispondo-a à dilatação aneurismática. A mesma apresenta um processo de dilatação entre 25 e 70 anos, para o qual contribuem, à medida em que progredimos da aorta torácica para a abdominal, a redução de lamelas elásticas de 60 a 80 para 28 a 32, associada à redução da proporção de elastina, redução de *vasa vasorum* e reflexão de onda de pulso à partir da bifurcação aórtica, impondo maior estresse e deformação a esta região.¹

Afecção geralmente assintomática, característica de indivíduos idosos, afetados por outras co-morbidades, o AAA pode cursar de maneira estável, com crescimento lento ou associado a complicações que ameaçam a vida. A mais conhecida e temida destas complicações é a ruptura do mesmo, associada a uma mortalidade cumulativa em 30 dias de 90%, sendo considerada a 13^a causa de mortalidade na população geral dos EUA,^{4,9,10} a 10^a causa de mortalidade na população masculina acima dos 65 anos^{4,10} e a 3^a causa de morte súbita na população masculina acima dos 65 anos,^{4,9} de maneira que o *United States Preventative Services Task Force* conclui que o rastreamento do AAA pode reduzir em 43% a mortalidade em homens entre 65 e 75 anos; com base nesta evidência o SAAAVE (*Screening Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently*) inclui o ultrassom no IPPE (*Inicial Preventative Physical Examination*).¹¹

Atualmente, a única forma eficaz de prevenir a ruptura é a correção cirúrgica do aneurisma, através da laparotomia, abertura do saco aneurismático e inserção de uma prótese arterial sintética, descrita por Oscar Creech em 1966¹² ou pela via endovascular, onde a prótese é inserida sem a laparotomia por um acesso arterial remoto, descrita por Parodi.¹³

Porém, a resolução do problema AAA não pode ser determinada de maneira tão simplista quanto rastrear, diagnosticar e operar.

Na evolução natural desta doença dois aspectos devem ser destacados: a evolução natural da dilatação e a do indivíduo portador. Doença coronariana, hipertensão arterial sistêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica, diferentes estágios de doença renal e tabagismo compõem o espectro clínico mais freqüente destes indivíduos, tornando-os susceptíveis a eventos desfavoráveis independentes da dilatação aórtica abdominal. Acrescenta-se a estes fatos a ausência de sintomas determinados pelo aneurisma na maioria dos doentes.

Quanto à evolução natural do saco aneurismático, dois extremos são conhecidos. Alguns aneurismas permanecem com seu diâmetro estável, não sendo incomum o achado, em necrópsia, de aneurismas em indivíduos que faleceram por outras doenças, em especial as cardiovasculares.¹⁴ Outros evoluem e rompem. Entre os extremos descritos, a possibilidade do crescimento lento do aneurisma, documentada em vários estudos, com incremento de diâmetro variando de 0,2 mm a 3,7 mm ao ano.^{14,15,16,17,18,19}

Neste conjunto de situações seria fundamental indicar o tratamento cirúrgico somente para os indivíduos cujo AAA apresentasse alto risco de ruptura, poupando os demais de um procedimento de grande porte com morbidade e mortalidade não desprezíveis, variando de 3 a 10%.⁹

O parâmetro mais utilizado para identificar o risco de ruptura é o diâmetro transversal máximo do AAA. A utilização deste critério para determinar o tratamento cirúrgico é fundamentada no risco crescente de ruptura em função do diâmetro.⁹ Embora amplamente estudado, ainda é tema controverso qual o diâmetro transversal máximo ideal para a indicação do tratamento cirúrgico eletivo dos AAA. O valor geralmente utilizado é 5,0 cm,²⁰ mas outros advogam 4,0 cm^{21,22,23} ou 6,0 cm.^{20,24} Com a conclusão de grandes estudos sobre a evolução natural, considera-se o diâmetro transversal máximo de 5,5 cm como o limiar, onde acima do qual a correção é recomendada, com ressalvas à generalização em função da situação clínica, expectativa de vida do paciente e mortalidade relacionada à intervenção no serviço onde ocorreria a abordagem.^{25,26,27} Mesmo assim, devemos considerar que muitos AAAs com diâmetro transversal máximo

superior a 5,5 cm poderão não romper, uma vez que os AAAs rompem com valores de diâmetro muito variáveis, sendo descritos valores para aneurismas não rotos de até 17,0 cm,^{28,29} corroborado por dados de autópsia que revelam que 60% dos aneurismas com diâmetro superior a 5 cm não rompem,³⁰ e que 85 % dos AAA apresentam diâmetro transversal máximo inferior a 5,5 cm, onde o seguimento rigoroso desta população implica em uma elevada taxa de intervenção nos anos subsequentes (60 a 70%), não impedindo a ocorrência da ruptura, em absoluto, em 1 a 2% dos indivíduos^{6,31} uma vez que de 10 a 24% dos AAA rotos apresentam diâmetro transversal máximo inferior a 5,5 cm.^{2,30}

A lei de Laplace fundamentaria o uso do critério do diâmetro transversal máximo como preditor de risco de ruptura dos AAA. Esta lei estabelece que o estresse que atua sobre a parede é diretamente proporcional ao diâmetro transversal. Porém há uma limitação à aplicabilidade desta, decorrente da marcante heterogeneidade dos aneurismas. Hall e colaboradores, em 2000, descreveram a relação entre o estresse na parede, previsto pela lei de Laplace (baseado no diâmetro transversal máximo) e o risco de ruptura dos aneurismas, sugerindo que a partir do valor de estresse de 28 N/cm² a ruptura seria iminente. Porém, outros autores verificaram, posteriormente, que este estresse não se distribui uniformemente sobre a parede aneurismática e, portanto, não pode ser descrito pela lei de Laplace; o estresse sobre a parede dos aneurismas depende do formato, do perfil, da assimetria dos mesmos, sendo que aneurismas de iguais diâmetros transversos e formatos diferentes apresentam diferentes distribuições de estresse na parede.³⁰ O aneurisma não é um cilindro ou esfera cujo raio de curvatura é constante, situações para as quais a lei é válida; pelo contrário, a superfície da parede é geometricamente complexa,³⁰ uma vez que os AAA apresentam diversos formatos como cilíndricos, esféricos, fusiformes e saculares, associados ou não a grandes angulações,³² onde a morfologia do saco aneurismático, influenciando a hemodinâmica do fluxo sanguíneo, pode acelerar o crescimento da dilatação e determinar a ruptura. Assim, estudos baseados em área e volume da dilatação, não apenas no diâmetro, indicam que aneurismas com aspecto fusiforme, sacular, assimétrico, tendem a romper mais que aneurismas esféricos e simétricos.^{28,33,34,35,36,37,38} Além disso, considerações somente

sobre o estresse são insuficientes; a ruptura ocorre quando o estresse ultrapassa a resistência do material, onde quanto maior a razão estresse / resistência, maior a probabilidade da ruptura ocorrer, não sendo o diâmetro transversal a única variável a influenciar esta relação.³⁰

A ruptura não é, portanto, um processo que pode ser baseado em um único critério.³²

A presença de diversos outros possíveis critérios relacionados ao risco de ruptura do AAA, sem que nenhum se mostre absoluto, traduz a dificuldade em definir, em bases individuais, a evolução da doença e o melhor tratamento para um determinado indivíduo, não o expondo assim a riscos desnecessários.³⁹ Deve-se ressaltar que muitos estudos demonstram que há uma redução significativa da percepção individual de saúde diante do diagnóstico do AAA. Este fato irá manifestar-se de diferentes maneiras, como ansiedade ou depressão, afetando a qualidade de vida do doente.⁴⁰ A capacidade de prever de maneira confiável e exata o risco de ruptura de um aneurisma específico pode melhorar de maneira significativa a condução destes doentes,⁴¹ sendo justificada a contínua pesquisa nesta área.

Uma vez iniciada a dilatação da aorta, a progressão e a ruptura arterial são fenômenos caracteristicamente biomecânicos, isto é, o material, a parede da aorta, passa a não suportar a força sobre ela exercida e cede até o ponto da ruptura (teoria da resistência dos materiais),^{42,43,44} justificando-se a incorporação das medidas e análise de comportamento das propriedades biomecânicas da parede dos AAA na resolução desta questão. A abordagem de um indivíduo, através de critérios biomecânicos, capazes de estimar a distribuição do estresse e da resistência da parede pode nos fornecer uma ferramenta mais confiável no cálculo do risco de ruptura.⁴¹ Um aspecto importante de pesquisa seria, portanto, conhecer o comportamento biomecânico da parede aneurismática diante da variação do diâmetro transversal máximo destas dilatações. A integração de diferentes aspectos na previsão de risco de ruptura culminou no cálculo da tensão na parede dos aneurismas. Este cálculo leva em consideração a morfologia-geometria do aneurisma, obtida através da tomografia helicoidal, pressão arterial do indivíduo e propriedades biomecânicas da parede dos aneurismas da aorta abdominal,

demonstrando superioridade em comparação com o diâmetro transversal, isoladamente, na previsão de ruptura.^{34,44,45} Fillinger e colaboradores, em 2002, aventaram o uso do Estresse de Pico na Parede, calculado através da Análise de Elemento Finito, como preditor de ruptura, uma vez que este se mostra maior nos aneurismas rotos quando comparados aos operados eletivamente;⁴⁵ apesar de ser um passo na direção certa para o embasamento da incorporação de critérios biomecânicos na análise da severidade da doença aneurismática da aorta, esta abordagem leva em consideração somente um dos dois fatores principais que governam a ruptura dos aneurismas, desconsiderando o estresse máximo suportado pelo material, variável de paciente para paciente e ao longo de um mesmo aneurisma. De acordo com os preceitos da falência dos materiais, ambos os critérios são necessários.³⁰

Um método mais adequado para a estimativa real de risco de ruptura dos aneurismas da aorta abdominal, que permita indicar o tratamento cirúrgico a despeito de seus riscos e no momento mais adequado para um indivíduo, deverá levar em consideração uma melhor compreensão das características de comportamento do material (parede do aneurisma) e dos elementos que possam influenciá-la.

A Biomecânica objetiva explicar a mecânica da vida. Das moléculas aos organismos, tudo deve obedecer às leis da mecânica (Y C Fung 1990),⁴⁶ sendo que as propriedades individuais de cada material que compõem os organismos desempenham papel fundamental na biomecânica.⁴⁷ No campo da física estática e dinâmica, as forças que atuam em um sistema de objetos sólidos são estudadas presumindo-se que os objetos são corpos rígidos destituídos de propriedades intrínsecas. O passo lógico subsequente é a mecânica de corpos sólidos, que busca levar em consideração as propriedades de objetos individuais adicionando-as ao estudo do sistema em que estão inseridos.⁴⁸

A mecânica de biosólidos é o estudo das forças, movimentos e resistência dos tecidos biológicos e órgãos. O sistema cardiovascular pode ser estudado sob diferentes perspectivas do ponto de vista biomecânico: mecânica dos sólidos e mecânica dos fluidos. O primeiro lida com o comportamento dos vasos propriamente ditos e o segundo com o fluxo sanguíneo e seus efeitos sobre as paredes dos vasos.⁴⁸

As grandezas relevantes da mecânica dos sólidos são:

Estresse (**E**)- é a medida de forças internas induzidas em um corpo em decorrência de forças externas que atuam sobre o mesmo. Em sistemas unidirecionais ele é calculado como a força normalizada pela área de secção transversa do corpo. Em 1757, Euler ⁴⁹ preconizou que a melhor medida para a análise de resistência dos materiais seria a intensidade de força ou estresse.⁴⁷

$$E_i = F_i / A_i$$

Onde E é o estresse e $A_i = W_i \cdot T_i$ sendo W a largura (*width*) e T a espessura (*thickness*) do corpo em estudo no instante i.

Tensão(**T**) - é a força aplicada a um corpo normalizada pela largura do mesmo no instante i.

$$T_i = F_i / W_i$$

Deformação(**D**) – trata-se de uma medida de variação de comprimento de um corpo que é sujeito à ação de uma força externa; trata-se da razão entre a mudança de comprimento e o comprimento inicial, o percentual de extensão do corpo.⁴⁸

$$D_i = (L_i - L_0) / L_0$$

Diagrama elástico – é o gráfico que expressa a relação entre o estresse e a deformação apresentada por um corpo submetido à distensão; para a maioria dos materiais o estresse aumenta proporcionalmente à deformação, até que atinja o limite elástico do corpo em estudo; até este momento, se o ensaio for interrompido e a força aplicada ao corpo retirada, o corpo retorna a sua forma original. Transposto o limite elástico e, conseqüentemente, finda a fase elástica, tem início a fase plástica, na qual ocorre uma deformação permanente do material, mesmo que removida a força que atua

sobre o mesmo. No início da fase plástica ocorre o fenômeno de escoamento, caracterizado pela deformação do material sem que ocorra aumento de força aplicada seguindo-se o encruamento, em que ocorre o aumento de resistência à deformação, até que atinja um valor máximo dito limite de falência; prosseguindo-se com a tração chega-se à ruptura do material, dito limite de ruptura. A força aplicada no limite de ruptura é menor que no limite de falência.⁴⁸

Fig 1. Diagrama elástico associado a teste destrutivo uniaxial com a caracterização de fases elástica e plástica assim como do limite elástico (A) e de falência do material (B)

Módulo elástico (Módulo de Young)- é a inclinação da região elástica do diagrama elástico e, para a maioria dos materiais, a razão entre estresse e deformação; portanto, a constante de proporcionalidade entre estresse e deformação, sendo esta relação denominada lei de Hooke:

$$\text{Estresse} = \text{módulo elástico} \times \text{deformação} (E=k.D)$$

O módulo elástico é a medida de rigidez do material; quanto maior o módulo, menor a deformação elástica resultante da aplicação de uma força e mais rígido será o material.

Estresse de falência – é o estresse máximo que pode ser suportado pelo corpo de prova no limite de falência, antes da sua ruptura; um material mais “forte“ irá tolerar

estresses maiores, ao passo que um material mais “ fraco “ tolerará stresses menores; estresse de falência não necessariamente relaciona-se ao módulo elástico.⁴⁸

$$E_f = F_f / A_f = F_f / A_0 (1 + D_f)$$

Tensão de falência – é a tensão máxima suportada pelo corpo de prova no limite de falência, antes da sua ruptura; considera-se que seja um melhor marcador para a susceptibilidade de falência do material, particularmente para a parede dos AAA, uma vez que espessura não é uma variável controlada experimentalmente, mas uma manifestação da doença aneurismática como veremos no decorrer da discussão.

$$T_f = F_f / W_f = F_f / W_0 (\sqrt{1 + D_f})$$

Deformação de falência – é a deformação apresentada pelo corpo de prova no limite de falência.

$$D_f = (L_f - L_0) / L_0$$

Uma vez que a biomecânica estuda os materiais biológicos lançando mão dos conhecimentos e padronizações da mecânica clássica, associando-os às propriedades intrínsecas dos mesmos, algumas considerações básicas a respeito destes materiais devem ser feitas.⁴⁸

Compressibilidade - é a capacidade do material alterar o seu volume quando sujeito a forças externas; é a capacidade de ser comprimido em todas as direções simultaneamente, não devendo ser confundida com a capacidade de deformar-se; o corpo que ao ser comprimido em uma determinada direção, expande-se em outra, mantendo o seu volume final constante, é dito incompressível.⁴⁸

Linearidade – comportamento no qual a resposta do material é proporcional à carga imposta ao mesmo, de maneira que o diagrama elástico é uma reta.⁴⁸

Isotropia - é a capacidade do material apresentar um comportamento mecânico que independe da orientação espacial na qual o mesmo é estudado.⁴⁸

Homogeneidade – em um material homogêneo o comportamento do material independe da região da qual a amostra foi removida; não obstante a parede vascular seja composta de elastina, colágeno e proteoglicanas, sob certas condições, pode ser considerada homogênea.

Natureza ativa - contrariamente aos materiais sintéticos, os tecidos biológicos são ativos, apresentando constante remodelamento.

Em nosso estudo, baseado em estudos pregressos na mesma linha, consideramos a parede do AAA um material incompressível, isotrópico, homogêneo, não linear e de natureza ativa.^{48,50,51}

As propriedades mecânicas da parede da aorta têm sido estudadas há mais de um século,⁵² sendo que Roy e colaboradores, em 1880, citados por Mohan, em 1982, foram os primeiros a publicar “Tensão – Comprimento e Pressão – Volume: relações para a aorta de humanos”; a este se seguiram os estudos de Milch e colaboradores, em 1965, Bergel e colaboradores, em 1972, Taylor e colaboradores, em 1973, Patel e colaboradores, em 1974 e Roach e colaboradores, em 1977, citados por Mohan.⁵²

Uma das possíveis abordagens para a compreensão do comportamento biomecânico da parede dos aneurismas da aorta é através dos testes de distensão uniaxial, onde, a partir de método padronizado, fragmentos provenientes da parede dos aneurismas são submetidos à distensão em uma única direção, gerando um conjunto de pontos num gráfico que correlaciona a força aplicada ao fragmento estudado à deformação apresentada pelo mesmo, sendo esta força normalizada subsequentemente pela área de secção transversa ou largura do espécime.

Porém, os estudos com testes destrutivos uniaxiais de aorta e aneurismas em seres humanos são escassos, realizados em aortas de doadores de órgãos, tecido obtido em necrópsia ou fragmentos de aneurismas de pacientes operados e com resultados discordantes.

Através de testes destrutivos uniaxiais, Mohan e colaboradores, em 1982, analisaram o efeito da taxa de deformação e da direção da força aplicada nas propriedades de falência do tecido sob distensão uniaxial utilizando fragmentos de aortas torácicas não aneurismáticas, produto de 31 autópsias. Quanto à direção, verificaram valores maiores para estresse de falência na direção transversal em relação à direção longitudinal. Nas regiões de baixo estresse da curva estresse-deformação, a direção transversal apresentou menor rigidez; nas regiões de elevado estresse a direção transversal tornou-se mais rígida e as curvas tornaram-se similares; este aumento de rigidez nas situações de valores de estresses acima dos fisiológicos pode ser atribuído ao estiramento progressivo das lamelas aórticas e alinhamento de fibras colágenas.⁵²

He e colaboradores, em 1994, analisaram através de testes destrutivos uniaxiais fragmentos provenientes da parede anterior de AAA, sendo que 5 espécimes foram removidos de aorta de cadáveres e 3 espécimes, de pacientes operados, comparando-os a fragmentos provenientes de aortas não aneurismáticas de cadáveres.⁵³ Os mesmos verificaram diferenças nos diagramas elásticos, sendo que embora apresentassem formatos similares, a curva para os fragmentos provenientes de AAA deslocava-se para a esquerda, caracterizando menor deformidade previamente à falência. A partir da equação matemática utilizada para descrever a curva, em específico, do parâmetro que descreve a inclinação da mesma, os autores concluíram que estes fragmentos eram mais rígidos. Uma importante consideração é que os autores não submeteram o corpo de prova a cargas que fizessem com que o mesmo atingisse o limite elástico do material e, conseqüentemente, o limite de falência, sem a caracterização de valores das propriedades biomecânicas nesta situação.⁵³

Raghavan e colaboradores, em 1996, analisaram 52 fragmentos longitudinais da parede anterior de AAA, removidos de 45 pacientes por ocasião do tratamento cirúrgico, comparando-os a 19 fragmentos transversais removidos da parede anterior de AAA de

16 pacientes também operados e 7 fragmentos de aortas não aneurismáticas de doadores de órgãos.⁵⁴ Os autores não verificaram diferenças no comportamento do material, caracterizado pela curva estresse-deformação, entre os fragmentos longitudinais e transversais, caracterizando a parede do aneurisma como material isotrópico, ou seja, com uma resposta que independe da direção na qual o material é estudado.⁵⁴ Porém, em relação à aorta não aneurismática, houve um deslocamento da curva do diagrama elástico do AAA para a esquerda, em função das alterações de composição e estruturação da parede. A distribuição organizada da matrix protéica, em especial as fibras elásticas e colágenas, confere resistência à aorta normal. O recrutamento de fibras colágenas, situação a partir da qual as fibras de quaisquer naturezas começam a exercer resistência à distensão da parede arterial, na aorta sem aneurisma, é retardado quando o tecido é submetido a uma força em função dos diferentes graus de tortuosidade das fibras colágenas e pela grande elasticidade conferida pelas fibras elásticas dispostas harmonicamente; tão maior o grau de tortuosidade das fibras colágenas, tão maior o grau de estiramento necessário para o recrutamento das mesmas; a deformação aneurismática provavelmente leva a uma disposição aleatória em todas as direções e com menor tortuosidade das fibras colágenas, de maneira que um menor estiramento (deformação) é necessário para o recrutamento de fibras colágenas no AAA.⁵⁴ Verificaram, ainda, a redução dos valores de estresse de falência para os fragmentos longitudinais e transversais provenientes de AAA ($86,4 \pm 10,2$ e $101,9 \pm 16,0$ N/cm²) quando comparados a fragmentos de aorta não aneurismática ($201,4 \pm 39,4$ N/cm²). Em suma, os fragmentos do AAA mostraram-se menos resistentes.⁵⁴

Tubrikar e colaboradores, em 2001, analisaram, também, através de testes de distensão uniaxial 47 fragmentos removidos de diferentes regiões de aneurismas de 5 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. Eles os estudaram em função do valor de estresse a partir do qual ocorreria a deformação plástica do material, definido limite elástico do material, valores, portanto, menores que o estresse de falência. De qualquer maneira, identificaram variação nos valores de deformação e de estresse entre as diferentes regiões do AAA, sendo menores para os fragmentos provenientes de parede anterior em relação aos das paredes posterior e lateral, assim como variação de valores

de acordo com a direção do fragmento estudado, considerando os fragmentos transversais mais resistentes que os longitudinais.⁵⁵ Portanto, em desacordo com Raghavan e colaboradores.⁵⁴

Vorp e colaboradores, em 2001, estudaram fragmentos de parede anterior de AAA de 11 pacientes operados, através de testes de distensão uniaxial, buscando diferenças entre locais recobertos por trombos espessos e não recobertos e encontraram valores médios de estresse de falência de 138 ± 19 N/cm² e 216 ± 34 N/cm², respectivamente.⁵⁶ Tais valores mostram-se muito diferentes dos que os encontrados por Raghavan e colaboradores.⁵⁴ O estudo ressalta a influência da presença do trombo mural nos testes de distensão uniaxial.

Di Martino e colaboradores, em 2006, através de testes de distensão uniaxial, analisaram os fragmentos removidos da parede anterior de aneurismas de 16 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico aberto, eletivamente ou em caráter de urgência.⁵⁷ Verificaram que o estresse em que ocorreu a falência mostrou-se menor nos aneurismas rotos ($54 \pm 5,6$ N/cm²) quando comparado aos aneurismas operados eletivamente ($82,9 \pm 9,1$ N/cm²). A diferença, porém, não se mostrou significativa.⁵⁷ Novamente, valores diferentes dos descritos pelo estudo que envolveu o maior número de espécimes até então.⁵⁴

Vande Geest e colaboradores, em 2006, analisaram fragmentos da parede anterior de AAA de 34 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico através de testes de distensão uniaxial com o objetivo de identificar diferenças entre as propriedades biomecânicas em homens e mulheres. Os autores encontraram valores de estresse de falência para homens de $87,6 \pm 6,7$ N/cm² e para mulheres de $67,6 \pm 8,1$ N/cm², sem caracterizar significância estatística.⁵⁸

Xiong e colaboradores, em 2008, estudaram fragmentos provenientes da parede anterior de AAA de 14 pacientes através de testes destrutivos uniaxiais comparando-os a fragmentos provenientes de aortas não aneurismática de 12 doadores de órgãos, sendo que 6 fragmentos foram testados longitudinalmente e 6, transversalmente. Os autores não verificaram diferenças entre os valores médios de estresse de falência entre os grupos de fragmentos de aortas normais. O valor médio do estresse de falência para os

fragmentos de AAA foi de 93 ± 25 N/cm² e o valor de deformação médio, $0,32 \pm 0,09$, mostrando-se menos resistentes e mais rígidos que os de aortas não aneurismáticas.⁵¹

Contribuindo para a divergência de resultados, acrescenta-se ao pequeno número de estudos desta natureza e ao pequeno número de pacientes envolvidos a complexidade estrutural dos aneurismas.

Raghavan & Simão da Silva e colaboradores, em 2006, analisaram 57 fragmentos de todas as faces de 3 AAA íntegros e 1 AAA roto obtidos de cadáveres, sendo considerados válidos para análise os testes realizados em 48 fragmentos; os autores encontraram uma grande variabilidade de valores para os parâmetros de tensão de falência, de 5,5 a 42,3 N/cm (média = 14,8 N/cm) e estresse de falência, de 33,6 a 235,1 N/cm² (média = 126 N/cm²), assim como espessura, de 0,59 mm a 3,2 mm, onde cerca de 95% das medidas em regiões destituídas de placas de ateroma apresentaram valores inferiores a 2 mm. Ressalta-se a grande densidade de amostras por aneurisma.⁵⁹ Não foi verificada nenhuma variação consistente entre regiões de um mesmo aneurisma (anterior, posterior, lateral) e entre aneurismas, ponderando-se que aneurismas maiores não são necessariamente mais frágeis, o que ocorre, provavelmente, à custa de processos de remodelação.⁵⁹ Os autores destacaram a identificação de valores menores de tensão de falência em regiões correspondente a “blebs”, assim como a redução evidente da espessura junto ao local de ruptura (0,23 mm). Porém, o valor médio de tensão de falência dos fragmentos do aneurisma roto mostrou-se maior do que os valores médios dos fragmentos dos não rotos. Neste contexto é possível que a degradação da parede que predispõe a ruptura seja mais um evento localizado do que uniformemente distribuído, de maneira que a tensão média de falência pode não ser uma boa medida para acessar o risco de ruptura dos aneurismas.⁵⁹

Raghavan & Simão da Silva e colaboradores, em 2011, analisaram posteriormente os fragmentos provenientes de 4 aneurismas rotos e 7 aneurismas não rotos obtidos de cadáveres também através de testes de distensão uniaxial e não identificaram diferenças para os valores médios de estresse de falência, tensão de falência e deformação de falência entre os dois grupos. Através de análises histológicas verificaram tendência ao

aumento dos valores percentuais de colágeno na composição da parede em ambos os grupos, com valores numericamente maiores para os não rotos.⁶⁰

Estes achados reforçam a importância do conhecimento da composição de um material para a melhor compreensão do comportamento biomecânico do mesmo.

Os dois principais elementos constitutivos que contribuem para a estrutura da parede da aorta são as fibras colágenas e elásticas, desempenhando diferentes papéis na manutenção da elasticidade, força tênsil, resistência mecânica e integridade da parede.^{61,62,63} As propriedades biomecânicas dos vasos, principalmente das grandes artérias, são dependentes da quantidade absoluta e relativa destes dois elementos,⁶⁴ sendo a razão entre colágeno e elastina o principal determinante dessas propriedades na parede da aorta.⁶⁵ Mudanças no conteúdo e/ou qualidade destas desempenham, provavelmente, papel importante na manifestação e desenvolvimento do aneurisma da aorta abdominal.⁶²

As fibras elásticas são recrutadas a pequenas pressões e responsáveis pelo sustento de carga pressórica⁶¹ e recolhimento da artéria,^{63,65} suportando a maior parte da carga em condições de deformação fisiológica.⁶²

As fibras colágenas, recrutadas a pressões maiores, impedem a superdistensão e a ruptura da parede do vaso,⁶⁵ envolvendo-se com cargas pressóricas adicionais aplicadas à parede vascular. Ao longo da parede arterial, as fibras colágenas estão dispostas com graus de tortuosidade diferentes e vão sendo recrutadas paulatinamente à medida que a pressão arterial ou a força aplicada (no caso do teste de distensão *in vitro*) aumenta, de acordo com Shadwick, em 1999, citado por Watton, em 2009.⁶³ Cerca de 1000 vezes mais rígidas que as de elastina,⁶⁵ têm o objetivo de manter o diâmetro dentro de valores fisiologicamente aceitáveis.⁶¹

Em relação à parede do AAA, apesar de controvérsias, são descritas alterações significativas em sua composição ao compará-la com a parede da aorta não aneurismática. A parede do aneurisma da aorta sofre modificações estruturais importantes com perda acentuada das fibras elásticas, diminuição importante das fibras musculares lisas, deposição de colágeno, neoformação vascular e infiltrado inflamatório. Estas alterações levam à perda da elasticidade com maior rigidez da parede, que se

adapta para suportar estresse maior à medida que o diâmetro do aneurisma aumenta.^{32,66,67}

Di Martino e colaboradores, em 2006, comparando dois grupos de aneurismas operados eletivamente ou em urgência, verificaram uma diferença significativa entre a espessura da parede dos espécimes, sendo menor para os aneurismas operados eletivamente (2,5 mm) e maior para os rotos (3,6 mm); ao contrário do que se raciocina, que assim como em uma esfera ou cilindro, que ao aumentar em diâmetro sob ação de pressão, apresenta redução de espessura, a parede do aneurisma, à medida que este aumenta em diâmetro, sofre contínuo remodelamento, ocorrendo o aumento da espessura.⁵⁷

He e colaboradores, em 1993, verificaram a perda da elastina durante o crescimento do AAA.⁵³ Sakalihas e colaboradores, em 2001, estimaram o conteúdo de colágeno medindo a quantidade de colágeno extraído da parede de aorta, solubilizado através de extrações sequenciais. Embora ocorresse um aumento numérico na quantidade percentual de colágeno na composição da parede dos aneurismas com diâmetros maiores que 50 mm, este aumento não se mostrou significativo.⁶⁵ Modificações adicionais na matrix extracelular ocorrem no decurso da doença, evidenciado pelo aumento da concentração de colágeno e queda nos percentuais de fibras elásticas. O aumento de colágeno tipo I pode refletir acelerado *turn-over* levando à desestabilização dos polímeros após atividade parcial da collagenase, permanecendo produtos de clivagem fracamente associados às fibras, ou ainda, clivagem de *cross links* intermoleculares e degradação de moléculas como a decorina.⁶⁵ Portanto, um colágeno funcionalmente comprometido.

Carmo e colaboradores,⁶² em 2002, por sua vez, compararam histologicamente a parede do aneurisma da aorta e da aorta não aneurismática de cadáver identificando uma redução da quantidade de colágeno na parede aneurismática de 50%, inferida pela redução de conteúdo de hidroxiprolina e hidroxilisina; porém, houve um aumento na quantidade de *cross-links* de piridinolina e deoxipiridinolina na parede aneurismática, justificada pela presença de colágeno antigo no qual há continuamente a formação de *cross-links*.⁶²

Tabela 1 – Valores médios do percentual de colágeno e elastina na parede da aorta em função do diâmetro do vaso ⁶⁵

Diâmetro	Colágeno %	Elastina %
controle	28,4	15,3
D < 50 mm	25,5	6,8
50 < D < 75 mm	34,8	4,4
D > 75 mm	34,8	4,6
roto	32,7	3,4

Em suma, esperar-se-ia uma relação direta entre o maior diâmetro transversal do aneurisma, assim como entre os sintomas (dor associada diretamente ao AAA) apresentados, e a fragilidade da parede do aneurisma. Porém, o processo de desenvolvimento dos aneurismas é complexo, onde o remodelamento apresentado pela parede dos aneurismas (deposição aleatória de colágeno subsequente à perda de elastina e distribuição heterogênea do processo inflamatório na parede) leva a variabilidade e heterogeneidade do aspecto e composição desta, determinando áreas de maior ou menor resistência em pontos diferentes da dilatação.⁶⁸ Adicione-se o pequeno número de pacientes envolvidos nos estudos de fragmentos removidos da parede anterior de aneurismas operados, muitos destituídos de análise histológica, podendo levar a conclusões não completamente corretas.

É neste contexto que foi desenvolvido este estudo, que procura correlações entre o comportamento biomecânico, composição da parede dos AAA, dimensões e sintomas diretamente associados aos mesmos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Analisar a resistência, deformação e espessura de fragmentos longitudinais da parede anterior de aneurismas da aorta abdominal removidos dos indivíduos submetidos à correção cirúrgica e correlacioná-las com o diâmetro máximo dos aneurismas e com as manifestações clínicas a eles associadas.

Analisar a quantidade de infiltrado inflamatório e de fibras elásticas, colágenas e musculares lisas em fragmentos longitudinais da parede anterior de aneurismas da aorta abdominal e correlacioná-las com o diâmetro máximo dos aneurismas e com as manifestações clínicas a eles associadas.

MÉTODO

O método utilizado neste estudo foi desenvolvido e validado pelo Laboratório de Biomecânica Vascular da Disciplina de Técnica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP e pelo Departamento de Bioengenharia da Universidade de Iowa através de um projeto conjunto que teve início em 2001. O projeto inicial foi patrocinado pela *National Science Foundation*, USA, em conjunto com a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (Processo 2001/05030-8 – AUXÍLIO VISITA DE PROFESSOR ESTRANGEIRO) promovendo a visita do Prof. Madhavan L. Raghavan a São Paulo, por 1 mês, seguindo-se de projeto financiado pela *American Heart Association* (AHA - *reference number* 0365408Z), possibilitando a compra e instalação de equipamentos necessários para realização de testes biomecânicos destrutivos uniaxiais em material biológico customizado para esta específica finalidade (tecido aórtico), resultando em duas publicações.^{59,60} A seguir, com verba da FAPESP (projeto de pesquisa regular nº 2009/17759-4) ampliou-se a linha de estudo, aplicando-se os testes biomecânicos em aortas de porcos, para determinar o efeito de aumento do diâmetro das endopróteses vasculares em aortas normais⁶⁹ e, ainda em porcos, o efeito biomecânico na aorta da infusão de elastase e cloreto de cálcio neste tecido (FAPESP – projeto de pesquisa regular nº 2010/07307-6). A análise comparativa de aortas sem aneurisma, tanto do segmento torácico quanto abdominal, também foram e estão sendo realizadas com este método.⁷⁰

Portanto, o método aqui descrito tem base científica comprovada, pertencendo a uma linha de pesquisa estabelecida.

SELEÇÃO DE PACIENTES E CASUÍSTICA

Foram estudados indivíduos submetidos à correção cirúrgica aberta de aneurisma da aorta abdominal no Instituto Central e no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP no período entre janeiro de 2004 a agosto de 2009. A indicação para a correção dos aneurismas foi baseada no maior diâmetro transversal, no formato dos aneurismas, no padrão evolutivo do diâmetro, na presença de sintomas (dor abdominal relacionada ao aneurisma, compressão de estruturas contíguas, embolização distal) ou ruptura.

Os critérios de inclusão foram:

1. Indivíduos portadores de aneurismas da aorta abdominal (AAA) de causa degenerativa (inespecífica) a serem submetidos à correção cirúrgica aberta.
2. Concordância do indivíduo em ter o espécime removido.
3. Concordância do cirurgião em remover o espécime.

Critérios de não inclusão:

- 1- Indivíduos portadores de aneurismas de outra causa que não degenerativa inespecífica.
- 2- Indivíduos portadores de aneurismas de aorta torácica ou tóraco-abdominal.

Os critérios de exclusão foram:

1. Indivíduos nos quais ocorreu a impossibilidade de remoção do espécime sem prejuízo do indivíduo, devido a sangramento importante durante a correção do aneurisma ou impossibilidade da cobertura total da prótese utilizada para restaurar o fluxo sanguíneo pela parede da aorta remanescente.
2. Aneurismas abdominais com suspeita de outras causas.
3. Indivíduos cujos fragmentos eram provenientes de aneurismas inflamatórios inespecíficos.

4. Indivíduos cujos fragmentos geraram testes biomecânicos insatisfatórios (ruptura dos espécimes junto às presilhas de fixação ou escorregamento dos espécimes junto às presilhas de fixação).

Dos 112 indivíduos inicialmente selecionados, cinco apresentavam AAA inflamatório e em 17 outros os testes foram considerados não válidos por ruptura ou escorregamento do espécime junto à presilha de fixação no aparelho de distensão uniaxial, sendo descartados. Portanto, o total da amostra de indivíduos operados, que não apresentavam aneurisma inflamatório, onde foi possível a remoção dos fragmentos da parede sem prejuízo ao paciente e cujos testes de distensão uniaxial foram considerados válidos, foi de 90 indivíduos, sendo que 66 eram do sexo masculino e a idade variou de 44 a 87 anos (média: 69,5 +/- 9,45 anos). O diâmetro dos aneurismas, medido através de tomografia computadorizada variou de 3,5 a 12 cm (média: 6,54 +/- 1,66 cm). Quanto aos sintomas, 45 indivíduos eram assintomáticos e 45 sintomáticos (entre estes, 10 aneurismas estavam rotos). Foram considerados sintomáticos os indivíduos com manifestações diretamente relacionadas à dilatação aneurismática (dor abdominal, dor lombar, dor a palpação do AAA). Entre os AAA com diâmetro inferior a 5,5 cm, 1 indivíduo foi operado por taxa de crescimento do diâmetro do aneurisma superior a 0,5 cm em 6 meses, 1 por compressão ureteral, 1 por embolia distal, 1 pelas dimensões das artérias ilíacas, 3 pela presença de saculações e 8 por apresentarem AAA com diâmetro superior a 5,0 cm. Estes 15 indivíduos eram assintomáticos.

Setenta e quatro (82,2%) indivíduos eram hipertensos, 38 (42,2%) dislipidêmicos, 7 (7,77%) diabéticos, 78 (86,66%) ex-tabagistas ou tabagistas ativos.

COLETA DE ESPÉCIMES

Uma vez indicada a correção cirúrgica dos aneurismas, segundo os critérios do Serviço de Cirurgia Vascular e Endovascular do HCFMUSP, os indivíduos foram submetidos a anestesia geral e a laparotomia para acesso à aorta abdominal infra-renal (Fig.2).

Fig. 2- Fotografia mostrando o saco aneurismático exposto por laparotomia mediana em um indivíduo com AAA

Isolado e exposto o aneurisma, o tratamento consistiu no reparo e restabelecimento circulatório através da inserção de prótese sintética de Dacron (Fig.3), segundo técnica consagrada por Oscar Creech.¹² Como o saco aneurismático não é removido, a parede arterial residual é utilizada para cobertura da prótese, evitando o contato da mesma com as estruturas da cavidade abdominal, como duodeno, intestino delgado e cólon (Fig.4). Antes deste fechamento (do saco aneurismático ao redor da prótese) um fragmento foi removido da face anterior da parede aneurismática, com as maiores dimensões possíveis, sem comprometer a completa cobertura da prótese, sendo a maior extensão no eixo longitudinal do vaso dilatado (Fig.5).

Fig. 3- Fotografia mostrando a interposição de prótese sintética de dacron em substituição ao segmento arterial comprometido pela dilatação aneurismática

Fig. 4- Fotografia mostrando o preparo para o fechamento da parede aneurismática residual sobre o enxerto arterial protegendo-o de estruturas vizinhas

Fig. 5- Fotografia mostrando a ressecção de fragmento da parede arterial aneurismática excedente na face anterior do aneurisma

A manipulação do fragmento foi realizada com cuidado para não danificá-lo (utilização de pinças vasculares e remoção a tesoura, sem uso de bisturi elétrico). Imediatamente, a amostra era imersa em soro fisiológico à temperatura ambiente e transferida ao Laboratório de Biomecânica Vascular da Disciplina de Técnica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP.

ANÁLISE BIOMECÂNICA

Os testes biomecânicos foram feitos imediatamente à retirada do fragmento ou em no máximo 48 horas, com o material mantido refrigerado a 4°C até a possibilidade de execução do teste, quando era deixado a temperatura ambiente para normalização da mesma.

Para o teste biomecânico, a amostra foi cuidadosamente dissecada, com a remoção de tecido gorduroso na face adventicial e de trombos na face intimal (Fig.6).

Do fragmento inicial duas amostras semelhantes foram produzidas. Uma para o teste biomecânico e outra para a análise histológica. Para que os materiais fossem os mais similares possíveis, foi idealizado um dispositivo com três lâminas em paralelo que produziam dois espécimes com extensão de 40 mm e largura de 5 mm (Fig.7).

Desta maneira também seria possível a comparação entre os testes de aneurismas diferentes, pois os espécimes teriam sempre o mesmo tipo de corte e dimensão (Figs. 8,9).

Fig. 6- Fotografia mostrando o fragmento a ser submetido ao teste biomecânico e análise histológica, após remoção de tecidos adicionais e o dispositivo de corte com lâminas paralelas

Fig. 7- Fotografia mostrando o procedimento de corte do fragmento removido em espécimes semelhantes

Fig. 8- Fotografia mostrando o fragmento removido sendo cortado em espécimes semelhantes

Fig. 9- Fotografia mostrando os dois espécimes produzidos a partir do fragmento removido da parede anterior do aneurisma.

Um dos espécimes era imediatamente imerso em formol tamponado a 10% e encaminhado ao Laboratório de Histologia do Instituto do Coração do HCFMUSP.

Para o teste biomecânico, o outro espécime foi acondicionado em um sistema de presilhas delicadas o suficiente para firme fixação das extremidades da amostra sem, porém, causar dano excessivo ao material delicado. Este sistema é regulável e permite maior ou menor pressão de acordo com as características do material (parede fina, espessa, presença de placa de ateroma) (Figs. 10 a e 10 b).

Fig. 10 a – Fotografia mostrando o sistema de apreensão do espécime a ser submetido ao teste biomecânico

Fig.10 b - Fotografia mostrando a apreensão do espécime a ser submetido ao teste biomecânico

A seguir, o sistema de presilhas ao qual o espécime estava fixo era conectado ao aparelho ***INSTRON SPEC 2200*** (fig.11) responsável pela tração do espécime durante o teste de distensão uniaxial.

Fig. 11 – Fotografia mostrando o aparelho Instron SPEC 2200

Uma vez conectado às presilhas, o teste era coordenado através do programa **INSPEC** instalado em computador de bolso (*palmtop*) acoplado ao aparelho de tração e alimentado com informações relacionadas à velocidade, extensão e sentido de distensão a ser aplicada ao corpo de prova. O gerenciamento de dados era realizado por *PC* através do programa **SERIES IX** (Fig.11).

Para que todos os testes tivessem um início em comum, com a mesma força aplicada a todos os fragmentos, o primeiro passo consistia em provocar um deslocamento inicial do espécime até que o mesmo acusasse uma tensão de 0,01 N, eliminando, assim, dobraduras macroscópicas do espécime. A partir deste ponto, eram

realizadas as medidas manuais do corpo de prova (espécime) com paquímetro (medidas em mm com duas casas decimais) determinando os valores médios de largura, espessura e comprimento baseados em três medidas para cada dimensão (Figs.12,13,14).

Fig. 12 – Fotografia mostrando a mensuração da largura do espécime

Fig. 13 – Fotografia mostrando a mensuração da espessura do espécime

Fig.14 – Fotografia mostrando a mensuração do comprimento útil do espécime

Os valores médios de todas as dimensões eram inseridos no programa **SERIES IX** do *PC*. A partir do comprimento inicial do espécime obtinham-se os valores de velocidade de deformação à qual o espécime deveria ser submetido, sendo de 20% do comprimento inicial do espécime por minuto para o pré-condicionamento do espécime e para o teste de distensão uniaxial propriamente dito, valores estes inseridos no programa de gerenciamento **INSPEC** do *palmtop*. Este valor de velocidade foi determinado em função da velocidade com que é imposta deformação a parede da aorta durante o ciclo cardíaco. Esta padronização foi estabelecida de acordo com o descrito previamente por Raghavan & Vorp, em 1996.⁵⁴

Prosseguia-se à realização do teste sob condições ótimas de umidade. Para tanto, o sistema foi construído permitindo-se o fechamento de um compartimento e execução do teste com as presilhas e o espécime mergulhados em solução fisiológica à temperatura ambiente (Fig.15).

Fig. 15 – Fotografia mostrando a imersão do espécime em solução fisiológica

Antes do início do teste destrutivo uniaxial o espécime era submetido a um pré-teste que visava homogeneizar as amostras com um recrutamento de fibras (colágeno e elastina) semelhantes para todos os testes, eliminando a histerese do material. Em situações de ausência de carga, os diferentes espécimes apresentam as diferentes fibras responsáveis por suas características de comportamento biomecânico em diferentes estados de distensão, sendo recrutadas em diferentes momentos da deformação dos espécimes. O condicionamento era feito com 10 ciclos de distensão e relaxamento correspondente a 5% do comprimento útil do espécime a uma velocidade de 20% do comprimento útil por minuto. O pequeno valor de distensão máxima do espécime nesta situação evitava que o espécime transpusesse o seu limite elástico.

Ao final do pré-teste tinha início o teste biomecânico que se prolongava até a ruptura do espécime. A velocidade de deslocamento do dispositivo de tração ao qual o espécime era fixo e, conseqüentemente, a taxa de deformação do espécime era calculada em 20% do seu comprimento útil por minuto.

A associação entre os valores de deformação do espécime e os valores de força necessária para determiná-la até o momento de ruptura era realizada pelo *PC* através do programa **SERIES IX** dando origem ao gráfico denominado diagrama elástico. (Figs.16,17,18).

Fig.16 – Fotografia mostrando o espécime sendo submetido ao teste biomecânico até a ruptura do mesmo (vista anterior)

Fig. 17 – Fotografia mostrando o espécime sendo submetido ao teste biomecânico até a ruptura do mesmo (vista lateral)

Fig. 18 –Fotografia mostrando o diagrama elástico da parede arterial com destaque ao instante de falência

A partir do diagrama elástico, na situação denominada limite de falência do material, os dados da força aplicada ao corpo de prova e da distensão foram armazenados no *PC* e transferidos para uma planilha eletrônica (*MICROSOFT EXCEL*) onde através de fórmulas matemáticas eram calculados os valores de tensão de falência (força normalizada pela largura do espécime), estresse de falência (força normalizada pela área da secção transversa do espécime) e deformação de falência do espécime (Fig.18).

Rupturas dos espécimes junto às presilhas ou com menos de 2 mm de distância das mesmas, assim como escorregamentos dos espécimes eram considerados testes falhos, determinados por trauma dos espécimes pelo sistema de apreensão ou por fixação inadequada dos espécimes.

ANATOMIA PATOLÓGICA

A análise histológica do espécime contíguo ao submetido ao teste de distensão uniaxial foi realizada com a preservação do mesmo em formaldeído, seguido do processamento, embebição em parafina e secção seriada de 5 μ m, gerando cinco sub-espécimes similares submetidos à coloração seletiva e separada com Hematoxilina & Eosina, Tricrômico de Masson, Picrosírius, Verhoeff e Imuno Histoquímica.

As variáveis levadas em consideração foram:

- O percentual de fibras colágenas na composição da parede arterial aneurismática, identificadas seletivamente em azul pela coloração Tricrômico de Masson e em rosa pela coloração Picrosírius. (Fig. 20a, 20b)
- O percentual de fibras elásticas na composição da parede arterial aneurismática, identificadas seletivamente em preto pela coloração Verhoeff. (Figs. 21a, 21b)
- O percentual de fibras musculares lisas na composição da parede arterial aneurismática, identificadas seletivamente por Imuno Histoquímica. (Figs. 22 a, 22b)
- A magnitude do processo inflamatório na parede arterial aneurismática, identificado pela coloração Hematoxilina & Eosina. (Figs. 23a, 23b)

As lâminas, com diferentes colorações, correspondentes a um mesmo espécime eram demarcadas em três locais idênticos contíguos, mediante superposição. A seguir, a leitura de cada lâmina era realizada no campo obtido com aumento óptico de 5 vezes à esquerda dos locais previamente demarcados. A imagem assim obtida era transmitida através de uma câmera de vídeo *Donpisha 3CCD*, acoplada ao microscópio, ao *PC* com o programa **IMAGE ANALYSIS SYSTEM FROM LEICA-QUANTIMET 500**. Os valores percentuais dos elementos em estudo nas lâminas com as respectivas colorações eram obtidos mediante demarcação manual do elemento de interesse e quantificação pelo programa (Figs.19a,19b,19c). O resultado de cada amostra correspondia à média aritmética do percentual quantificado em cada um dos três campos contíguos.

Fig. 19 a– Fotografia mostrando microscópio acoplado à câmera de vídeo conectado ao computador com *Software Leica Quantimet*

Fig.19 b – Fotografia mostrando material corado pela coloração T.Masson para quantificação de fibras colágenas

Fig. 19 c – Fotografia mostrando demarcação do material específico e quantificação do mesmo

TRICRÔMICO DE MASSON

Interpretação:

Núcleos	negro
Citoplasma, queratina, musc., fibras intercelulares	vermelho
Fibras colágenas e muco	azul

Fig.20 a –Fotografia mostrando fibras colágenas coradas em azul pela coloração T.Masson

Fig.20 b – Fotografia mostrando fibras colágenas coradas em azul pela coloração T. Masson

VERHOEFF

Interpretação:

Fibras elásticas	negro
Fibras colágenas	vermelho
Fibras musculares	amarelo

Fig.21 a – Fotografia mostrando fibras elásticas coradas em negro pela coloração Verhoeff

Fig. 21 b – Fotografia mostrando fibras elásticas coradas em negro pela coloração Verhoeff

IMUNO HISTOQUÍMICA

Cortes histológicos corados pelo H&E, foram submetidos à reação de imuno histoquímica para identificação de alfa-actina e quantificação de fibras musculares lisas:

Anticorpos	Clones	diluição	Marca
α Actina	1A4	1/600	DAKO-M0851

Fig. 22 a – Fotografia mostrando fibras musculares lisas identificadas pela imuno histoquímica

Fig. 22 b – Fotografia mostrando fibras musculares lisas identificadas pela imuno histoquímica

ANÁLISE SEMI-QUANTITATIVA

Foi realizada também a análise semi-quantitativa para avaliação da intensidade da inflamação através da coloração de HE. A semi-quantificação foi de 0 a 3, de acordo com a presença e intensidade da inflamação. Zero, ausência de inflamação; 1, discreta inflamação, com pequeno número de focos de pequenas dimensões e poucas células dispersas; 2, moderada inflamação, com moderado número de focos de pequenas dimensões e pequeno número de células dispersas e 3, intensa inflamação, com grande número de focos de grandes dimensões e/ou grande número de células dispersas.

Fig.23 a- Fotografia mostrando a análise semi-quantitativa de células inflamatórias

Fig.23 b- Fotografia mostrando a análise semi-quantitativa de células inflamatórias

Todos os dados supracitados associados a dados clínicos foram colocados em planilha Excel para análise estatística.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram apresentadas em tabelas contendo frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre elas foi avaliada com o teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança. O teste qui-quadrado não foi aplicado quando valores esperados eram menores que 5 em mais de 20% das caselas; neste caso, em tabelas 2X2, foram utilizados o teste de Fisher e em caso contrário, razão de verossimilhança.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para avaliar a hipótese de normalidade da distribuição das variáveis quantitativas. Utilizou-se testes paramétricos quando observada distribuição normal e testes não-paramétricos quando rejeitada esta hipótese.

Testes paramétricos: as variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média e desvio padrão. Duas médias das variáveis foram avaliadas com teste t-Student. Em caso de mais de duas classes, utilizou-se análise de variância. Quando significativa, utilizou-se teste de Tukey para discriminar as diferenças.

Testes não-paramétricos: as variáveis quantitativas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo mediana, 1º quartil e 3º quartil. As distribuições das variáveis foram avaliadas com teste Mann-Whitney (duas classes de avaliação). A análise de Kruskal-Wallis foi utilizada quando tratava-se de mais de duas classes de avaliação; quando significativa, utilizou-se teste de Dunn para discriminar as diferenças.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.⁷¹

RESULTADOS

Para caracterizar a amostra segundo os objetivos primários do estudo e segundo as variáveis principais (diâmetro e sintomatologia), evitando-se confusão ou interferência nos resultados, foi demonstrado o estado dos indivíduos de acordo com a idade, sexo, prevalência de fatores de risco e doenças associadas aos aneurismas.

Exceto pela idade (indivíduos com aneurismas menores são mais jovens), nenhum parâmetro foi estatisticamente diferente nos aneurismas classificados pelo diâmetro. (Tabela 2 e 3)

Tabela 2 - Caracterização dos indivíduos segundo o diâmetro transversal máximo dos aneurismas

Variável	Diâmetro máximo <5.5 (n=25)	Diâmetro máximo ≥5.5 (n=65)	P
Sexo (M)*	17 (68%)	49 (75,4%)	0,478
Idade (anos)**	66,3 ± 7,9	70,7 ± 9,8	0,049

*Teste qui-quadrado; **Teste t-Student; . (.) = n (%); . ± . = média ± desvio padrão

Tabela 3 – Antecedentes pessoais e histórico familiar segundo o diâmetro transversal máximo dos aneurismas

Variável	Diâmetro máximo <5.5 (n=25)	Diâmetro máximo ≥5.5 (n=65)	P
DLP*	11 (44,0%)	27 (41,5%)	0,832
DM**	3 (12,0%)	4 (6,2%)	0,392
Hipertensão arterial**	23 (92,0%)	51 (78,5%)	0,217
Insuficiência coronariana*	7 (28,0%)	27 (41,5%)	0,235
Tabagismo**	21 (84,0%)	57 (87,7%)	0,732
História familiar**	2 (8,0%)	2 (3,1%)	0,308

*Teste qui-quadrado; **Teste exato de Fisher; . (.) = n (%)

Considerando o estado clínico (sintomático ou assintomático), os indivíduos não diferem, estatisticamente, quando distribuídos nos dois grupos, exceto, na prevalência de dislipidemia, maior no grupo de pacientes assintomáticos (Tabela 4 e 5).

Tabela 4 – Caracterização dos indivíduos segundo a forma de apresentação clínica (sintomáticos versus assintomáticos)

Variável	Assintomáticos (n=45)	Rotos & sintomáticos (n=45)	P
Sexo (M)*	33 (73,3%)	33 (73,3%)	1,000
Idade (anos)**	70,5 ± 8,9	68,4 ± 10	0,292

*Teste qui-quadrado; ** Teste t-Student; . (.) = n (%); . ± . = média ± desvio padrão

Tabela 5 - Antecedentes pessoais e histórico familiar segundo a forma de apresentação clínica

Variável	Assintomáticos (n=45)	Rotos & sintomáticos (n=45)	P
DLP*	28 (62,2%)	10 (22,2%)	<0,001
DM**	2 (4,4%)	5 (11,1%)	0,434
Hipertensão arterial*	39 (86,7%)	35 (77,8%)	0,270
Insuficiência coronariana*	18 (40%)	16 (35,6%)	0,664
Tabagismo*	39 (86,7%)	39 (86,7%)	1,000
História familiar**	2 (4,4%)	2 (4,4%)	1,000

*Teste qui-quadrado; ** Teste exato de Fisher; . (.) = n (%)

Inserindo ao mesmo tempo as duas variáveis principais, sintomas do paciente e diâmetro do aneurisma, não se observa diferença estatística na análise da idade, sexo, fatores de risco, doenças associadas e histórico familiar entre os grupos (Tabela 6 e 7),

exceto que os portadores de aneurismas maiores e assintomáticos têm maior prevalência de dislipidemia.

Tabela 6 – Caracterização dos indivíduos segundo diâmetro transversal máximo dos AAA e segundo a forma de apresentação clínica

Variável	Assintomático	Sintomático	Assintomático	Sintomático	P
	<5,5	<5,5	>5,5	>5,5	
	(n=15)	(n=10)	(n=30)	(n=35)	
Sexo (M) *	11 (73,3%)	6 (60%)	22 (73,3%)	27 (77,1%)	0,776
Idade (anos) **	65,6 ± 8,5	67,4 ± 7,4	73 ± 8,1	68,7 ± 10,7	0,057

*Teste da razão de verossimilhança; ** Análise de variância; (.) = n (%); . ± . = média ± desvio padrão

Tabela 7 – Antecedentes pessoais e histórico familiar segundo o diâmetro transversal máximo dos AAA e segundo a forma de apresentação clínica

Variável	Assintomático	Sintomático	Assintomático	Sintomático	P
	<5,5	<5,5	>5,5	>5,5	
	(n=15)	(n=10)	(n=30)	(n=35)	
DLP*	6 (40%)	5 (50%)	22 (73,3%)	5 (14,3%)	<0,001
DM*	1 (6,7%)	2 (20%)	1 (3,3%)	3 (8,6%)	0,458
Hipertensão arterial*	13 (86,7%)	10 (100%)	26 (86,7%)	25 (71,4%)	0,071
Insuficiência coronariana*	5 (33,3%)	2 (20%)	13 (43,3%)	14 (40%)	0,559
Tabagismo *	12 (80%)	9 (90%)	27 (90%)	30 (85,7%)	0,812
História familiar*	1 (6,7%)	1 (10%)	1 (3,3%)	1 (2,9%)	0,795

*Teste da razão de verossimilhança. (.) = n (%)

A Tabela 8 apresenta os valores médios da idade, do diâmetro transversal máximo dos AAA, da espessura dos fragmentos da parede anterior dos AAA, dos parâmetros de resistência dos fragmentos dos AAA (força aplicada no instante da falência, tensão de falência, estresse de falência e percentual de deformação do espécime até a falência) e do percentual de fibras colágenas, elásticas, musculares lisas nos mesmos fragmentos. Outras medidas de tendência central e valores mínimos e máximos também estão expostos.

Nota-se que a média de idade (bem como a mediana) está dentro dos valores esperados para este tipo de paciente, compreendendo a faixa de preferência para o aneurisma da aorta abdominal infra-renal não específico (degenerativo).^{2,3,4.}

Tabela 8 – Valores médios, medianas, mínimos, máximos e desvios padrões encontrados para a idade dos indivíduos, diâmetro transversal máximo dos aneurismas, características biomecânicas de falência e características histológicas dos fragmentos – HCFMUSP – jan 2004 a ago 2009

VARIÁVEL	MÉDIA	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO	DESVIO PADRÃO
Idade	69,47	70	44	87	9,45
Diâmetro (cm)	6,62	6,3	3,5	12,00	1,66
Espessura (mm)	1,57	1,55	0,79	2,88	0,41
Força (N)	4,98	4,81	0,07	11,99	2,22
Tensão (N/cm)	13,18	12,85	0,14	32,20	5,98
Estresse (N/cm²)	103,14	94,43	1,02	238,86	47,09
Deformação	0,39	0,38	0,05	0,85	0,12
Colágeno % Masson	44,34	44	17	80	0,48
Colágeno % Picrosirius	61,85	61	39	87	10,14
Elastina % Verhoeff *	<1	<1	<1	<1	-

* na presença de traços do componente pesquisado foram considerados valores inferiores a 1%

Na comparação, entre os aneurismas maiores e menores, nota-se que os valores médios dos parâmetros de resistência dos fragmentos da parede anterior (força, tensão e estresse de falência) foram maiores para os aneurismas com diâmetro acima de 5.5 cm. Não se constatou diferença significativa quanto ao valor médio da espessura dos fragmentos, bem como quanto à deformação média dos fragmentos nos dois grupos de aneurismas (Tabela 9).

Tabela 9 - Comparação entre os valores médios da espessura e dos parâmetros biomecânicos de falência de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro transversal máximo

Variável	Diâmetro máximo	Diâmetro máximo	P
	<5.5 (n=25)	≥5.5 (n=65)	
Espessura*	1,53 ± 0,42	1,58 ± 0,41	0,662
Diâmetro médio (cm)	4,89 ± 0,53	7,28 ± 1,45	-
Força máxima (N)*	4,1 ± 2,41	5,32 ± 2,07	0,019
Deformação de falência*	0,37 ± 0,14	0,41 ± 0,12	0,260
Estresse de falência (N/cm²)**	77,03 (53,32 - 111,71)	103,02 (75,70 - 144,42)	0,027
Tensão de falência (N/cm) *	10,82 ± 6,48	13,83 ± 5,58	0,020

*Teste t-Student; **Teste de Mann-Whitney

. ± . = média ± desvio padrão; . (. - .) = mediana (1º quartil – 3º quartil)

O percentual de fibras colágenas, elásticas e musculares nos fragmentos dos dois grupos de AAA caracterizados pelos diâmetros, não foram diferentes estatisticamente. (Tabela 10).

Tabela 10 - Comparação entre os valores médios do percentual de fibras colágenas, elásticas e musculares lisas de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro transversal máximo

Variável	Diâmetro máximo	Diâmetro máximo	P
	<5.5 (n=25)	≥5.5 (n=65)	
Espessura*	1,53 ± 0,42	1,58 ± 0,41	0,662
% Área colágeno(Masson)*	45,32 ± 13,73	43,97 ± 12,06	0,648
% Área colágeno(Picrosirius)**	62 (56 – 70,5)	61 (56 – 67)	0,350
% Alfa actina/vaso**	3,17 (1,08 – 6,22)	1,99 (1,48 – 4,22)	0,361
% Alfa actina/adventícia**	3,04 (2,49 – 4,22)	2,74 (1,47 – 4,2)	0,322
% Área elastina ***	< 1	<1	-

*Teste t-Student; **Teste de Mann-Whitney

. ± . = média ± desvio padrão; . (. - .) = mediana (1º quartil – 3º quartil)

*** a presença de traços do componente pesquisado foram considerados valores inferiores a 1%

A atividade inflamatória na amostra de tecido mostrou-se mais intensa no grupo de fragmentos de aneurismas maiores (Tabela 11).

Tabela 11 - Resultado da categorização da atividade inflamatória detectada pela análise histológica dos fragmentos da parede anterior de AAA

Atividade inflamatória *	Diâmetro máximo	Diâmetro máximo	P
	<5.5 (n=21)	≥5.5 (n=20)	
1	3 (14,3%)	3 (15%)	0,011
2	12 (57,1%)	3 (15%)	
3	6 (28,6%)	14 (70%)	

*Teste da razão de verossimilhança ; . (.) = n (%)

Enfatizando a forma de apresentação clínica dos pacientes e correlacionando com as variáveis de resistência do fragmento do aneurisma notou-se que não ocorreram diferenças significativas, bem como, quando a espessura ou deformação são comparadas entre os grupos (Tabela 12), apesar da significativa diferença entre os diâmetros.

Tabela 12 - Comparação entre os valores médios de espessura, diâmetro e dos parâmetros biomecânicos de falência de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo a forma de apresentação clínica

Variável	Assintomáticos (n=45)	Rotos & sintomáticos (n=45)	P
Diâmetro médio (cm)**	6,09 (5,30 – 6,75)	7,15 (5,70 – 8,60)	0,009
Espessura*	1,57 ± 0,41	1,56 ± 0,41	0,848
Força máxima (N)*	4,65 ± 2,05	5,32 ± 2,36	0,155
Deformação de falência*	0,41 ± 0,13	0,38 ± 0,12	0,287
Estresse de falência (N/cm²) **	84,76 (64,08 – 121,05)	103,02 (75,63 -147,99)	0,144
Tensão de falência (N/cm) *	12,81± 5,77	14,08 ± 6,11	0,154

*Teste t-Student; **Teste de Mann-Whitney

. ± . = média ± desvio padrão; . (. - .) = mediana (1º quartil – 3º quartil)

Entre os fragmentos dos AAA de pacientes sintomáticos e os assintomáticos não foram identificadas diferenças na comparação histológica (Tabela 13 e 14).

Tabela 13 - Comparação entre os valores médios do percentual de fibras colágenas, elásticas e musculares lisas de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo a forma de apresentação clínica

Variável	Assintomáticos (n=45)	Rotos & sintomáticos (n=45)	P
% área colágeno(Masson)*	44,02 ± 13,79	44,67 ± 11,17	0,808
%área colágeno(Picrosirius)**	62,00 (56,00 – 69,50)	60,00 (55,00 – 65,50)	0,120
% Alfa actina/vaso**	2,35 (1,52 – 5,86)	2,52 (1,14 – 5,91)	0,751
% Alfa actina/adventícia**	2,81 (1,54 – 3,50)	3,10 (2,18 – 5,77)	0,169
% área elastina ***	<1	<1	

*Teste t-Student; **Teste de Mann-Whitney . ± . = média ± desvio padrão; . (. - .) = mediana (1º quartil – 3º quartil)

*** a presença de traços do componente pesquisado foram considerados valores inferiores a 1%

Tabela 14 - Resultado da análise histológica quanto à categorização do processo inflamatório segundo a forma de apresentação clínica

Atividade inflamatória *	Assintomáticos (n=24)	Rotos & sintomáticos (n=17)	P
1	4 (16,7%)	2 (11,8%)	0,185
2	6 (25%)	9 (52,9%)	
3	14 (58,3%)	6 (35,3%)	

*Teste da razão de verossimilhança; . (.) = n (%)

Quando a análise envolveu as duas principais variáveis, sintomatologia do paciente e diâmetro do AAA, notou-se que a resistência dos fragmentos dos AAA menores e assintomáticos é menor, com significado estatístico para a força e tensão de falência. A espessura do fragmento neste grupo também mostrou-se menor, porém sem diferença estatística (Tabela 15).

Tabela 15 – Comparação entre os valores médios de espessura, diâmetro e dos parâmetros biomecânicos de falência de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro e a forma de apresentação clínica

Variável	Assintomático	Sintomático	Assintomático	Sintomático	P
	<5,5	<5,5	>5,5	>5,5	
	(n=15)	(n=10)	(n=30)	(n=35)	
Diâmetro médio (cm)	5,21±0,56	4,84±0,50	6,67±0,86	7,68±1,51	
Espessura* (mm)	1,39 ± 0,3	1,75 ± 0,49	1,66 ± 0,44	1,5 ± 0,37	0,056
Força máxima (N)*#	3,43 ± 1,9	5,09 ± 2,83	5,25 ± 1,88	5,38 ± 2,26	0,029
Deformação de falência*	0,37 ± 0,13	0,37 ± 0,16	0,43 ± 0,13	0,39 ± 0,1	0,354
Estresse de falência (N/cm²) **	77,03 (34,82 – 102,77)	85,90 (57,05 – 129,13)	90,06 (70,38 – 130,99)	104,69 (82,58 – 151,89)	0,097
Tensão de falência (N/cm) *\$	9,15 ± 4,90	13,34 ± 7,94	13,84 ± 5,59	14,29 ± 5,60	0,036

*Teste de Kruskal-Wallis

. ± . = média ± desvio padrão; . (. - .) = mediana (1º quartil - 3º quartil)

o grupo Assintomático <5,5 tem média menor que os grupos Assintomático >5,5 e Sintomático >5,5

\$ o grupo Assintomático <5,5 tem média menor que o grupo Sintomático >5,5

Não foram identificadas diferenças quanto à composição histológica dos fragmentos provenientes dos diferentes grupos quando da classificação por sintomas e diâmetro transversal máximo (Tabela 16)

Tabela 16 - Comparação entre os valores médios do percentual de fibras colágenas, elásticas e musculares lisas de fragmentos removidos da parede anterior dos aneurismas segundo o diâmetro e a forma de apresentação clínica

Variável	Assintomático	Sintomático	Assintomático	Sintomático	P
	<5,5 (n=15)	<5,5 (n=10)	>5,5 (n=30)	>5,5 (n=35)	
%área Colágeno (Masson)*	43,87 ± 15,09	47,5 ± 11,82	44,1 ± 13,36	43,86 ± 11,02	0,871
%área Colágeno (Picrosirius)*	62,00 (61,00 – 67,00)	56,00 (53,00 – 74,00)	61,00 (55,25 – 73,75)	60,00 (56,00 – 65,00)	0,367
%alfa actina/ vaso*	4,92 (1,32 – 6,22)	2,77 (1,00 – 7,50)	2,02 (1,50 – 3,17)	1,74 (1,27 – 5,91)	0,702
%alfa actina/ adventícia*	3,16 (2,23 – 3,55)	2,97 (2,44 – 7,56)	2,16 (1,46 – 3,06)	3,68 (1,64 – 5,55)	0,306
% Elastina ***	<1	<1	<1	<1	
Espessura* (mm)	1,39 ± 0,3	1,75 ± 0,49	1,66 ± 0,44	1,5 ± 0,37	0,056

*Teste de Kruskal-Wallis

. ± . = média ± desvio padrão; . (. - .) = mediana (1º quartil - 3º quartil)

*** a presença de traços do componente pesquisado foram considerados valores inferiores a 1%

A atividade inflamatória mostrou-se marcante em dois grupos. Nos fragmentos de AAA sintomáticos pequenos e nos assintomáticos grandes (Tabela 17).

Tabela 17 - Graduação da atividade inflamatória distribuída pelos diferentes diâmetros e diferentes formas de apresentação clínica

Atividade inflamatória*	Assintomático	Sintomático	Assintomático	Sintomático	P
	<5,5 (n=15)	<5,5 (n=10)	>5,5 (n=30)	>5,5 (n=35)	
1	3 (23,1%)	0 (0%)	1 (9,1%)	2 (22,2%)	0,010
2	5 (38,5%)	7 (87,5%)	1 (9,1%)	2 (22,2%)	
3	5 (38,5%)	1 (12,5%)	9 (81,8%)	5 (55,6%)	

*Teste da razão de verossimilhança

. (.) = n (%)

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou fragmentos de parede anterior de AAA removidos durante a operação aberta para correção desta afecção, sendo a maior casuística de testes biomecânicos uniaxiais destrutivos analisados sob a óptica clínica, morfológica e histológica, uma vez que os dados obtidos de fragmentos provenientes de 90 indivíduos foram considerados válidos.

Os diagramas elásticos de casos isolados de AAA do presente estudo e gerado a partir de outro estudo de Simão da Silva e colaboradores, o qual analisa o comportamento biomecânico da parede da aorta não aneurismática, em andamento, foram colocados abaixo para melhor compreensão (fig.24). O primeiro aspecto que nos chama a atenção foi o deslocamento da curva força – distensão da direita para a esquerda, associado a um aumento da inclinação desta curva, ao analisarmos o traçado gerado por fragmento proveniente da aorta não aneurismática e provenientes das aortas aneurismáticas, nesta ordem. Isto implica que os fragmentos provenientes das paredes aneurismáticas apresentaram menor distensão e deformação até o momento em que se deu a falência dos mesmos. Embora estes diagramas não sejam uma reta, cuja inclinação caracterizaria o módulo elástico, grandeza relacionada à rigidez do material, se escolhêssemos um ponto em específico como, por exemplo, o limite elástico do material, ponto a partir do qual a deformação do mesmo é irreversível, constataríamos que a razão estresse-deformação foi maior para os fragmentos de AAA de diâmetro transversal máximo $\geq 5,5$ cm quando comparados à aorta normal, caracterizando a maior rigidez dos fragmentos de parede aneurismática. Além da alteração do padrão de comportamento do diagrama elástico, verificou-se a redução dos valores de tensão de falência quando comparamos os fragmentos provenientes de aortas aneurismáticas ao da aorta não aneurismática, traduzindo-se na menor resistência dos fragmentos provenientes da parede dos AAA, nestes casos em específico.

fig. 24– diagramas elásticos associados aos fragmentos de parede anterior de AAA de diferentes tamanhos e sintomas e a aorta não aneurismática // F_f = Força aplicada ao espécime no momento de falência ; D_f = Deformação do espécime no momento de falência ; T_f = Tensão no espécime no momento de falência

Analizando o conjunto de 90 pacientes, estatisticamente, os resultados apresentados indicaram que os fragmentos de aneurismas menores foram menos resistentes quando comparados aos de aneurismas maiores. Este resultado foi comprovado utilizando-se três medidas de resistência: força, tensão e estresse de falência. Analisando estas propriedades biomecânicas pode-se afirmar que à medida que o aneurisma cresce em diâmetro, a parede adapta-se proporcionando maior resistência ao tecido. Não foi possível, porém, com a metodologia utilizada e estudando apenas um fragmento por aneurisma e não toda a parede, encontrar uma explicação estrutural, histológica, na parede, que refletisse este achado biomecânico.

Quando comparamos os dados do presente estudo com outros estudos do mesmo laboratório, que envolveram aneurismas encontrados em necrópsia e aortas não aneurismáticas de cadáveres,⁷⁰ observamos similaridade quanto às propriedades biomecânicas dos aneurismas, mas diferenças importantes na estrutura, elasticidade e resistência na comparação com aortas não aneurismáticas (Tabela 18).⁷⁰

Este achado, pelo menos do efeito em um fragmento do aneurisma, mostra destruição e desarranjo precoce da parede, independente do diâmetro, com grandes diferenças em relação à aorta não aneurismática.

Tabela 18 – Valores médios para parâmetros anatômicos, biomecânicos e histológicos para fragmentos da parede da aorta abdominal não aneurismática e AAA

	ESPÉCIMES		
	AAA OPERAÇÕES n=90	AAA NECRÓPSIA n=13	AORTA ABDOMINAL NORMAL n=26
Idade (anos)	69	74	62
Diâmetro transverso máximo (cm)	6,62	5,25	-
Espessura (mm)	1,57	1,60	1,42
Deformação de falência	0,39	0,38	0,47
Estresse de falência (N/cm ²)	103,1	96,8	137,2
Tensão de falência (N/cm)	13,1	11,4	14,7
Colágeno (%)	44,37/61,91	55,2	49,3
Elastina (%)	<1	4,6	17,1
F. musculares (%)	4,9	7,2	30,2

Na divisão em dois grupos de diâmetros diferentes, não se identificou diferenças significativas nas variáveis clínicas e no gênero que causasse confusão. Somente a idade foi diferente e maior no grupo com diâmetro acima de 5.5 cm.

Especificamente em relação ao conteúdo de fibras elásticas e fibras musculares lisas, os valores mostraram-se muito reduzidos, quer para os fragmentos provenientes de aneurismas de diâmetro transversal máximo $< 5,5$ cm ou $\geq 5,5$ cm, sendo inferiores a 1% e ao redor de 2,5% respectivamente. A similaridade destas proporções entre os grupos possivelmente ocorreu em função da precocidade com que os eventos de degradação de fibras elásticas e musculares lisas acontecem no curso da doença aneurismática. De acordo com a literatura, ao relacionar-se a quantidade de elastina ao diâmetro dos aneurismas, verifica-se que a queda mais acentuada da quantidade desta ocorre nas etapas iniciais, com diâmetros de aneurismas menores, seguindo-se de quedas menos acentuadas à medida que ocorre a expansão do diâmetro,⁶⁵ de maneira que a degradação proteolítica da parede da aorta tem sido aventada como fator chave na formação do aneurisma,¹ figurando a degradação da elastina da camada média da parede da aorta como etapa inicial.¹ Destaca-se que o percentual de fibras musculares lisas na parede, embora não significativo, é numericamente maior para os aneurismas $< 5,5$ cm assintomáticos (Tabela 16), possivelmente porque em etapas iniciais da doença a perda de fibras musculares lisas ocorra em menores proporções do que o verificado em relação às fibras elásticas, com redução progressiva ao longo da evolução da doença.

Em relação às fibras colágenas pode-se inferir que ao aumentar a área de superfície da parede, uma vez que houve o crescimento do diâmetro, com preservação da espessura da mesma, houve um conseqüente aumento do volume da parede arterial, que associado à manutenção do percentual de fibras colágenas na composição da parede entre aneurismas de diferentes tamanhos, quer ao Masson, quer ao Picrosirius, traduz-se no aumento do valor absoluto da massa de colágeno na aorta aneurismática (Fig. 30), contribuindo para o raciocínio que a expansão do diâmetro da aorta faz-se acompanhar de um processo de remodelamento da parede.

$$V_{\text{parede}} = (\pi L / 2) \times (3RT + 2T^2)$$

Fig 25 - ilustração demonstrando a partir do cálculo de volume do segmento esférico uma aproximação para o cálculo de volume da parede arterial; a transformação da aorta não aneurismática para a aorta aneurismática e conseqüente aumento do raio do vaso de r para R, com preservação da espessura T, implica em aumento de volume da parede

A partir da dilatação inicial, o crescimento dos aneurismas ocorreria em função da complexa interação entre alterações estruturais e conformacionais da parede arterial e forças hemodinâmicas exercidas pelo fluxo instável e pulsátil.⁷² Qualquer alteração estrutural ou conformacional da parede influenciaria o fluxo, assim como qualquer alteração de fluxo levaria a alteração do estresse, incorrendo na expansão progressiva e quebra da integridade da parede arterial.⁷³ A redução da elasticidade associada ao aumento de pressão, conseqüente à reflexão da onda pulso a partir da bifurcação da aorta e dos ramos principais, pode determinar o aumento do diâmetro do vaso,⁷⁴ associado a maior estresse radial e circunferencial atuante sobre a parede,⁷⁴ onde o remodelamento que se segue seria uma importante resposta fisiológica a essas alterações.⁷⁴

Dentro deste raciocínio, ao analisarmos os fragmentos provenientes de aneurismas com diâmetro < 5,5cm, agrupando-os em função dos sintomas (Tabela 16), verificamos que os aneurismas assintomáticos, já se apresentaram com valores bastante reduzidos de fibras elásticas e musculares lisas associados à espessura de parede menor. Este achado refletiria, neste grupo, menor grau de remodelamento, isto é, que ainda não ocorreu o aumento de espessura determinado pelo maior depósito de colágeno no tecido estudado, refletindo a precocidade do processo. Os aneurismas de diâmetros < 5,5 cm sintomáticos estariam expostos a estímulos mais significativos, que poderiam influenciar

a manifestação de sintomas assim como um remodelamento mais intenso, justificando a tendência a maior espessura mais precocemente (Tabela 16). Resumindo, poderíamos considerar como parte dos eventos iniciais a perda de fibras elásticas que culminaria com a dilatação associada a pouca alteração de volume da parede e conseqüente menor espessura da mesma; na presença de estímulos mecânicos em função da alteração de diâmetro e formato da aorta, prosseguir-se-ia o remodelamento, do qual faria parte a deposição de fibras colágenas levando, entre outras conseqüências, à alteração de espessura e volume de parede. O aumento de volume da parede arterial, associado à manutenção do percentual de fibras colágenas na composição da parede e redução do percentual de fibras elásticas e musculares em relação à aorta não aneurismática conduz ao raciocínio de que outros componentes devam ser importantes, como matriz extracelular amorfa, não quantificada pelos métodos utilizados. Há também outro aspecto a ser considerado: apesar da resposta de remodelamento da parede e aumento da quantidade absoluta de colágeno, buscando compensar as perdas estruturais iniciais, a qualidade do material de reposição, assim como, a maneira através da qual o mesmo é depositado e conseqüente estrutura final podem ser funcionalmente comprometidos. Estas considerações poderiam justificar as diferenças encontradas em nosso estudo na quantificação de fibras colágenas ao Masson e ao Picrosírius, 44,37% e 61,91% respectivamente. É possível que as colorações Picrosírius e Masson apresentem capacidades distintas de corar fibras colágenas com diferentes graus de deposição espacial e preservação estrutural. Este raciocínio é corroborado pelos diferentes valores de propriedades biomecânicas calculadas quando da falência dos fragmentos de parede provenientes de AAA com diferentes diâmetros e aorta não aneurismática.

Em relação à atividade inflamatória, quantificada em função do infiltrado celular na parede aneurismática, os aneurismas de diâmetro transversal máximo $\geq 5,5$ cm foram os que apresentaram maior infiltrado inflamatório quando comparados aos $< 5,5$ cm (Tabela 11). Quando a classificação da amostra foi feita em função de sintomas (Tabela 14) não foram observadas diferenças não obstante o maior percentual de aneurismas assintomáticos com atividade inflamatória mais intensa. Na classificação por sintomas e diâmetros simultaneamente (Tabela 17), os aneurismas maiores assintomáticos foram os

que o fizeram em maior grau. Ao contrário do que se poderia imaginar, que o aneurisma mais propenso à ruptura seria o com maior atividade inflamatória, esta mesma atividade pode ser o estímulo ou o marcador da resposta de remodelamento da parede às sobrecargas mecânicas impostas pelas alterações de diâmetro e formato determinados pela doença. A partir da dilatação inicial, passariam a atuar mecanismos de transmissão mecânica e distribuição ubíqua que controlariam características estruturais e funcionais da parede arterial, hígida ou doente,⁷⁵ onde a celularidade representaria um elemento crítico nesta situação uma vez que cada um dos tipos celulares presentes na parede arterial hígida (células endoteliais, fibras musculares lisas e fibroblastos) é responsivo às mudanças de seus ambientes mecânicos, incluindo o estresse de cisalhamento induzido por fluxo e o estresse radial induzido por pressão arterial.⁷⁵ Estas influências também poderiam ocorrer em relação à atividade inflamatória, de maneira que os aneurismas que reagiram de maneira menos intensa a estas alterações seriam os mais propensos à ruptura.

Quanto aos parâmetros biomecânicos (Tabela 9), a força máxima suportada na falência do espécime, o estresse de falência e a tensão de falência mostraram-se maiores no grupo de aneurismas com diâmetro $> 5,5$ cm; a deformação de falência mostrou-se igual para ambos os grupos. Se o fizemos em função dos sintomas (Tabela 12), houve uma tendência a maiores valores de força de falência, estresse de falência e tensão de falência para os aneurismas rotos e sintomáticos, possivelmente em função da maior média de diâmetros transversos máximos, confundindo esta análise. Porém, em não sendo a diferença entre seus valores médios de diâmetros tal qual a diferença entre os valores médios de diâmetros quando classificamos a amostra por diâmetro, as diferenças entre os valores de propriedades biomecânicas tornaram-se menos acentuadas. Assim sendo, o diâmetro transverso máximo mostrou-se mais influente na determinação das características biomecânicas dos fragmentos da parede aneurismática do que os sintomas apresentados pelos pacientes. Classificando a amostra em função dos diâmetros e sintomas (Tabela 15), verificamos que o grupo que apresenta menores valores de força máxima de falência, tensão de falência e tendência a menor estresse de falência é o de aneurismas $< 5,5$ cm e assintomáticos.

Para valores iniciais de comprimento similares entre os fragmentos a serem testados, utilizado em nossa metodologia, associados a deformações finais similares, valores menores de força, tensão e estresse de falência denotam menor rigidez do material. Os aneurismas maiores mostraram-se mais rígidos e os menores, particularmente os assintomáticos, menos rígidos.

Embora exista um consenso que aneurismas de maior diâmetro são mais propensos à ruptura, e em nosso estudo, em concordância com outros similares, apresentem valores de estresse e tensão de falência menores que de fragmentos de aorta não aneurismática, isto não significa necessariamente que as paredes destes sejam mais frágeis que as dos aneurismas de menor diâmetro. Mas, ao considerarmos os fragmentos e conseqüentemente as paredes dos aneurismas maiores mais resistentes, por que os mesmos apresentariam maior propensão à ruptura?

Em primeiro lugar devemos levar em consideração a heterogeneidade com que ocorre a resposta de remodelamento da parede dos aneurismas, como demonstrado em estudos do mesmo grupo,^{59,60} com um amplo intervalo de valores para as variáveis biomecânicas entre diferentes regiões de um mesmo aneurisma e entre aneurismas diferentes. A explicação decorre possivelmente, entre outros aspectos, da variabilidade com que estímulos externos atuam sobre a parede induzindo-a ao remodelamento.

Uma das críticas, portanto, à metodologia dos testes destrutivos utilizados na determinação dos parâmetros biomecânicos da parede do aneurisma da aorta refere-se à limitação da realização dos testes a fragmentos da parede anterior dos aneurismas. Idealmente as amostras deveriam ser removidas da parede anterior, posterior e laterais dos aneurismas,⁴¹ uma vez que as características de composição da parede aneurismática são variáveis de acordo com a região.

Porém, há uma limitação à remoção de fragmentos de parede de aneurisma de pacientes vivos ditada por razões técnicas cirúrgicas e éticas, uma vez que a parede aneurismática remanescente é utilizada para cobrir a prótese vascular interposta para a substituição do mesmo segmento aneurismático, restringindo a realização de testes destrutivos a fragmentos da parede anterior, os únicos passíveis de serem removidos sem prejuízo da técnica operatória padronizada.⁴¹ Por outro lado, embora não estudemos a

variabilidade regional das propriedades biomecânicas da parede, houve uma padronização quanto ao local para todos os aneurismas.^{57,30}

Além do que, a ruptura é um evento que decorre da interação de dois componentes: a resistência da parede e a sobrecarga na mesma; um aneurisma de maior diâmetro, que teoricamente apresente uma parede com maior resistência poderia estar exposto a maiores estresses em função de diâmetro, formato e irregularidades da parede.

Os primeiros estudos sobre o comportamento biomecânico dos aneurismas concentravam-se na análise de estresse sobre a parede arterial,³⁰ a partir da lei de Laplace, a qual estabelece que o estresse sobre as paredes de um cilindro depende da pressão interna, do raio de curvatura e da espessura da parede deste cilindro, sugerindo que a tensão na parede da aorta aneurismática seria superior à tensão na parede da aorta não dilatada.³⁰

$$\text{Estresse} = (\text{Pressão} \cdot \text{Raio}) / \text{Espessura}$$

A eficácia do critério mais utilizado ainda hoje, o do maior diâmetro transversal, enquanto preditor de risco de ruptura do AAA, poderia ser fundamentada a partir desta lei. De acordo com esta, para pressões e espessuras iguais, quanto maior o diâmetro do aneurisma, maior será o estresse que atua na parede do mesmo e, portanto, maior será o risco de ruptura deste.⁷⁶ Porém, os estudos de Wang e colaboradores, em 2002, Fillinger e colaboradores, em 2002 e 2003, Venkatasibramanian e colaboradores, em 2004, citados por Vorp, demonstraram a inaplicabilidade da lei de Laplace ao cálculo de distribuição de estresse na parede aneurismática,⁷⁶ pois a mesma desconsidera as contribuições locais do formato complexo da superfície da parede, sendo aplicável somente a situações que não correspondem à realidade do aneurisma da aorta: geometria simples, estruturas cilíndricas ou esféricas regulares de raio de curvatura único,³² pequena espessura da parede em relação ao diâmetro, material de comportamento homogêneo linear elástico.⁷⁶ O movimento da parede do aneurisma não é homogêneo, em função do formato assimétrico, da complexidade do padrão de fluxo e da heterogeneidade da espessura da parede aneurismática; conseqüentemente o padrão de

estresse mostra-se heterogêneo.⁷⁶ Em suma, a distribuição do estresse não ocorre de maneira regular, não podendo ser descrita pela Lei de Laplace; aneurismas com equivalentes diâmetros e pressões podem apresentar distribuições de estresse amplamente diversas.³²

Uma das metodologias propostas para melhor cálculo de distribuição de estresse na parede dos AAA e, conseqüentemente previsão e risco de ruptura é a Análise de Elemento Finito. A análise do estresse através desta metodologia requer três elementos:²

- 1- morfologia: a imagem tridimensional do aneurisma a partir da qual possa ser criada a malha de estudo do elemento finito;
- 2- forças atuantes na parede: as condições externas que atuam sobre a parede (exemplo mais utilizado: pressão arterial do paciente);
- 3- propriedades biomecânicas da parede do aneurisma, utilizando dados obtidos em estudos através de testes de distensão uniaxial.

Desta maneira, Vorp e colaboradores, em 1998, verificaram que as variações de assimetria do aneurisma a diâmetro constante determinavam, na parede anterior, um deslocamento do pico de estresse da região de secção média para os pontos de inflexão da superfície; na parede posterior, o deslocamento ocorria dos pontos de inflexão para a região de secção média.³⁶ O aumento do diâmetro a assimetria constante determinava, por sua vez, quer na parede anterior, quer na parede posterior, o deslocamento do pico de estresse das áreas de secção transversa para as regiões onde se localizavam os pontos de inflexão da parede.³⁶

Raghavan & Vorp e colaboradores, em 2000, mediante Análise de Elemento Finito verificam valores de pico de estresse de 9 N/cm^2 para a aorta não aneurismática e de 23 N/cm^2 e 45 N/cm^2 para aneurismas de diâmetro de 4 e 8 cm respectivamente. Quanto à resistência da parede foi encontrada redução dos valores de estresse de falência da parede de 121 N/cm^2 para 65 N/cm^2 da aorta não aneurismática para a aneurismática respectivamente verificando, ainda, que a distribuição do estresse na parede aneurismática é complexa apresentando grandes variações regionais (19 N/cm^2 a 45

N/cm^2 , sendo que o valor para a aorta normal foi de 12 N/cm^2). Associando estes valores a parâmetros biomecânicos calculados através de testes de distensão uniaxial pregressamente pelo autor, os valores de pico de estresse na parede para a aorta aneurismática corresponderiam de 45% a 69% da resistência da parede, enquanto que para aorta não aneurismática corresponderiam a cerca de 10%.⁶⁷

Muitos outros elementos contribuem para a relação estresse-resistência ao influenciar o estresse no interior da parede do aneurisma da aorta, entre eles, a presença de fatores locais para a concentração de stress como calcificações, afilamentos locais e a presença de trombo intraluminal,^{77,78} situações estas nem sempre levadas em consideração nas análises de propriedades biomecânicas e risco de ruptura.

Isso corrobora a evidência que os estudos isolados de fragmentos da parede anterior de AAA não são suficientes para determinar o risco de ruptura dos AAA; primeiramente, porque fragmentos provenientes de parede anterior de aneurismas grandes demonstraram um maior limite de falência, caracterizado por valores de força, estresse e tensão da falência maiores, portanto, seriam mais resistentes; segundo que, como citado anteriormente, o processo de remodelamento é heterogêneo, de maneira que existiriam regiões em que o “ reforço “ da parede poderia não ocorrer de maneira significativa; terceiro, porque, não obstante os aneurismas maiores demonstrem, ao menos localmente, uma parede mais resistente quando comparado aos menores, esta é menos resistente do que a parede da aorta não aneurismática, sendo que a relação estresse-resistência altera-se desfavoravelmente; quarto, à medida que o aneurisma aumenta em diâmetro, ocorrem mudanças na distribuição do estresse na parede, onde a maior sobrecarga nesta parede não necessariamente coincide com a área de maior resistência.

Apesar destas considerações, diferentes métodos que têm sido desenvolvidos para melhorar a previsão de ruptura dos AAA demandam uma relação constitutiva do material, que nada mais é do que uma equação matemática que descreva o comportamento do material sob determinadas condições. Tais equações, por sua vez, demandam valores de parâmetros do material em estudo, sendo os testes de distensão

uniaxial uma importante ferramenta neste sentido. Quanto maior o número de AAA estudados, melhor será a exatidão dos valores atribuídos a seus parâmetros materiais.

Outras limitações, que decorrem do tipo de estudo realizado para obterem-se as características biomecânicas do material, devem também ser consideradas. Os testes uniaxiais fornecem informações importantes sobre características biomecânicas dos materiais, porém, poucas informações a respeito destas propriedades em condições fisiológicas;⁷⁹ em outras palavras, nos testes destrutivos uniaxiais, o material em estudo é analisado em uma porção da curva estresse-deformação que não corresponde à situação fisiológica *in vivo*. Outro aspecto passível de críticas em relação ao tipo de teste realizado refere-se à unidirecionalidade. A parede aneurismática em condições fisiológicas é submetida a sobrecargas multiaxiais e a uma situação de estresse-deformação circunferencial biaxial,⁵⁰ de maneira que os testes uniaxiais podem ser insuficientes para caracterizar o comportamento biomecânico tridimensional dos aneurismas *in vivo*.^{30,80} Volokh e colaboradores, utilizando material obtido a partir da parede do aneurisma da aorta abdominal e submetendo-o a uma tensão biaxial, verificaram que à medida que o material passa a ser submetido a uma deformação / força, de uniaxial para biaxial, ocorre uma redução do estresse e da deformação de falência.⁵⁰ Portanto, para melhor simularmos e compreendermos o comportamento biomecânico da parede da aorta deveríamos estudá-la em um plano biaxial, considerando o estresse e a deformação em cada uma das direções.

Em suma, as informações biomecânicas fornecidas no estudo de um fragmento e extrapoladas para todas as áreas do AAA, considerando-se mesma espessura, elasticidade e resistência tem limitações. Portanto, publicações que enfaticamente utilizam estes dados, associando-os ao cálculo de estresse gerado na parede e conseqüente risco de ruptura têm suas limitações. Apesar da grande limitação na aplicação do presente estudo para inferir o risco de ruptura dos aneurismas, a aplicabilidade clínica do mesmo é direcionar outros estudos, uma vez que é necessário construir um conjunto de informações sobre propriedades do material (parede da aorta)

para que possamos compreendê-lo melhor e inferir o comportamento de uma estrutura de grande complexidade como o aneurisma da aorta.

CONCLUSÕES

Os fragmentos provenientes da parede anterior de aneurismas com diâmetro transversal máximo $\geq 5,5$ cm mostraram-se mais rígidos e resistentes à falência quando comparados aos fragmentos provenientes de aneurismas com diâmetro transversal máximo $< 5,5$ cm.

Os sintomas apresentados pelos indivíduos, diretamente relacionados aos aneurismas, não influenciaram o comportamento biomecânico dos fragmentos estudados.

Através da metodologia utilizada não foram identificadas diferenças na composição ou estruturação destes fragmentos que pudessem justificar estas diferenças de comportamento.

Foi identificada uma atividade inflamatória mais intensa nos fragmentos provenientes de aneurismas com diâmetro transversal máximo $\geq 5,5$ cm e assintomáticos.

ANEXOS

Anexo A – CAPPESQ

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.05.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **373/04**, intitulado: "Correlação entre a resistência da parede dos aneurismas da aorta abdominal e variáveis clínicas, laboratoriais e histológicas" apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva

CAPPesq, 27 de Maio de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

Anexo B - CONEP

MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP	
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			FR-006626
Projeto de Pesquisa Correlação entre a Resistência da Parede dos Aneurismas da Aorta Abdominal e Variáveis Clínicas Laboratoriais e histológicas			
Área de Conhecimento 4.01 - Medicina		Grupo Grupo I	Nível Não se Aplica
Área(s) Temática(s) Especial(s) 1.8-Pesquisa com Cooperação Estrangeira,		Fase Fase I	
Unitermos aneurisma, aorta, torção, evolução natural			
Sujeitos na Pesquisa			
N° de Sujeitos no Centro 100	Total Brasil 100	N° de Sujeitos Total 100	Grupos Especiais
Placebo NÃO	HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico SIM
		Banco de Materiais Biológicos SIM	
Pesquisador Responsável			
Pesquisador Responsável Erasmo Simão da Silva		CPF 007.47.1.8-48	Identidade 8360860-6
Área de Especialização Cirurgia		Maior Titulação Doutor	Nacionalidade Brasileiro
Endereço Rua Martins 96		Bairro Butanta	Cidade São Paulo - SP
Código Postal 05511-000	Telefone 30625293 /	Fax 38151843	Email ersimao@usp.br
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.			
Data: ____/____/____		Assinatura	
Instituição Onde Será Realizado			
Nome HCFMUSP - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo		CNPJ 60.448.040/0001-22	Nacional/Internacional Nacional
Unidade/Órgão Serviço de Cirurgia Vascular		Participação Estrangeira SIM	Projeto Multicêntrico NÃO
Endereço Rua Dr. Ovídio Pires de Campos N. 225		Bairro Cerqueira Cesar	Cidade São Paulo - SP
Código Postal 05403-01	Telefone (11) 3069-6442	Fax (11) 3069-6442	Email cappesq@hcnet.usp.br
Termo de Compromisso Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Nome: _____		Assinatura	
Data: ____/____/____			
Patrocinador			
Nome NÃO SE APLICA		CNPJ -/-	
Endereço		Bairro	Cidade
Código Postal	Telefone	Fax	Email
Responsável		Cargo / Função	

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 25/04/2004. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

Anexo C – Protocolo de coleta de dados

Data da internação: _____
 Sexo: ☐ Masculino ☐ Feminino Raça _____ Idade: _____ data do nascimento _____
 End: _____ Tel: _____

História: enfatizar a sintomatologia relacionada ao aneurisma (dor)

aneurisma sintomático: _____
 aneurisma na família: _____
 correção de outros aneurismas: _____
 hernias de parede abdominal/inguinal/epigástrica/incisional: _____
 outras cirurgias: _____
 Hipertensão arterial sistêmica: drogas _____
 Diabetes (tempo de diagnóstico-drogas): _____
 DPOC (valor da FEV1 e relação) _____
 Coronariopatia: angina/IAM/angioplastia/ponte: _____
 ICC _____
 Tabagismo: quanto tempo/quantidade de cigarros/parou há quanto tempo (explorar estes aspectos): _____

Alcoolismo: _____
 DVP/carótida/AVC: _____
 Dislipidemia: _____
 Doença Renal _____
 Outros: _____

EXAME FÍSICO:

Geral: Peso: _____; Altura: _____; IMC: _____
 PA= _____; Pulso: _____; Hérnias: _____

Vascular:

Pulsos	Temporal	Carótida	Braquial	Radial	Ulnar	Femoral	Poplíteo	T P	TA	DP
Esquerdo										
Direito										

Sopros: Carótida ☐ Direita ☐ Esquerda ☐ Aorta Femoral ☐ Direita ☐ Esquerda

Outros dados importantes: _____
 Avaliação Cardiológica _____
 Risco/resultado da avaliação: _____
 ECG _____; ECO _____; MIBI _____
 CAT _____
 Lista de medicamentos em uso e há quanto tempo: _____

Aneurisma: diâmetro _____; tipo: _____; outros aneurismas: _____
 Outras características: _____

Tratamento: _____
 Evolução: _____

Anexo D – Planilha de dados

N	RG-HC	Gênero	Idade	Etnia	Diâmetro máximo (cm)	Clínica	Hérnia	DLP	DM	Hipertensão	Doença coronariana	Tabagismo	História familiar
1	55415046d	m	71	b	3,50	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
2	5216209c	f	70	a	4,00	sintomático	0	1	1	1	0	0	1
3	55454587g	m	56	a	4,00	sintomático	0	1	0	1	0	1	0
4	55316206j	m	50	b	4,20	assintomático	0	1	0	1	1	1	0
5	13849393g	f	63	n	4,20	assintomático	0	0	1	1	0	0	0
6	13685662d	f	79	b	4,50	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
7	13628330d	m	68	a	4,60	sintomático	0	1	0	1	0	1	0
8	55426569h	m	65	b	4,80	sintomático	1	0	1	1	1	1	0
9	55397557f	m	65	b	4,90	sintomático	0	1	0	1	1	1	0
10	13661471t	f	78	n	5,00	sintomático	0	1	0	1	0	1	0
11	5241709a	m	66	a	5,00	assintomático	0	1	0	0	1	0	1
12	2356094d	m	63	b	5,00	assintomático	0	0	0	0	0	1	0
13	1523497	m	70	b	5,00	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
14	13589641i	f	56	n	5,10	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
15	55455321a	m	72	b	5,20	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
16	13766326b	m	68	b	5,20	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
17	55420366	f	50	b	5,30	assintomático	1	0	0	1	1	1	0
18	3312372	f	71	b	5,30	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
19	5010842g	m	56	b	5,30	assintomático	0	0	0	1	1	1	0
20	5123969f	m	69	b	5,30	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
21	3175783a	m	76	b	5,30	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
22	13668348b	f	68	b	5,40	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
23	13747772d	m	76	b	5,40	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
24	55379920h	m	62	b	5,40	assintomático	0	1	0	1	1	0	0
25	55488220f	m	70	b	5,40	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
26	55457666f	m	72	b	5,60	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
27	13625523k	m	81	b	5,60	assintomático	0	1	0	1	1	1	0
28	13627188e	m	79	b	5,70	sintomático	0	0	0	0	0	1	0
29	13766667j	m	87	b	5,70	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
30	13653176a	f	68	b	5,80	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
31	5277097k	m	58	b	5,80	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
32	55381651k	m	76	b	5,80	assintomático	0	1	0	1	1	1	0
33	5365794f	m	69	b	5,90	sintomático	0	0	0	0	1	0	1
N	RG-HC	Gênero	Idade	Etnia	Diâmetro máximo (cm)	Clínica	Hérnia	DLP	DM	Hipertensão	Doença coronariana	Tabagismo	História familiar
34	2762220g	m	68	b	5,90	assintomático	0	1	0	1	1	1	0
35	55488442a	m	61	b	6,00	sintomático	0	0	0	0	1	1	0
36	55470000k	m	65	a	6,00	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
37	3389005k	f	71	b	6,00	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
38	55450502a	f	78	b	6,00	assintomático	0	1	0	0	1	1	1
39	55304668a	f	80	b	6,00	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
40	55426680g	m	58	b	6,00	assintomático	0	0	0	1	1	1	0
41	13649604b	f	67	n	6,20	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
42	3371507b	m	62	b	6,30	sintomático	0	0	0	0	0	1	0
43	3329463d	m	75	b	6,30	sintomático	0	0	0	1	1	1	0
44	55384588f	f	82	b	6,30	assintomático	0	1	0	1	1	0	0
45	55400977k	m	75	b	6,30	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
46	55380192a	m	78	b	6,30	assintomático	1	1	0	1	1	1	0
47	13739722d	m	86	b	6,40	assintomático	0	1	0	0	0	1	0
48	13495183c	f	85	n	6,40	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
49	13793694a	m	66	b	6,50	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
50	55456220a	f	63	n	6,50	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
51	55419067j	m	65	n	6,50	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
52	13739637k	m	71	b	6,50	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
53	55711419d	f	84	n	6,50	assintomático	0	1	0	1	0	0	0
54	55435711k	m	69	b	6,70	assintomático	0	0	0	1	0	1	0
55	55331800e	f	74	a	6,80	sintomático	0	0	0	1	1	1	0
56	13641510c	f	69	b	6,80	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
57	13631874h	f	44	b	7,00	roto	1	0	0	1	1	0	0
58	13643942j	m	74	a	7,00	sintomático	1	1	1	1	0	0	0
59	13648586g	f	63	b	7,00	sintomático	0	0	0	1	0	0	0
60	55428074i	m	75	b	7,00	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
61	13612065d	m	72	b	7,00	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
62	2033292b	m	83	b	7,10	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
63	55707878b	m	82	b	7,20	roto	0	0	0	1	1	1	0
64	55453940d	m	76	b	7,20	sintomático	0	0	0	0	0	1	0
65	13490837k	m	76	b	7,20	assintomático	0	1	0	0	0	1	0
66	5043203i	m	63	b	7,40	assintomático	0	0	0	1	1	1	0

N	Espessura	Força máxima (N)	Deformação de falência	Estresse de falência (N/cm²)	Tensão de falência (N/cm)	%área Colágeno (Masson)	%área Colágeno (Picrosirius)	%área Elastina	%alfa actina/vaso	%alfa actina/adventicia	atividade inflamatória
1	1,04	1,1738	0,1384	33,0436	3,1908	45,00	64,00	<1	3,24	1,23	2
2	1,49	0,0730	0,0502	1,0208	0,1484	54,00	74,00	<1	8,94	9,39	2
3	1,05	3,4972	0,4901	120,6509	10,3996	51,00	57,00	<1	3,17	8,45	2
4	1,28	3,4576	0,2608	77,5650	8,7510	26,00	61,00	<1	6,34	3,35	2
5	1,45	1,4505	0,4867	33,8247	4,0294	70,00	86,00	<1	16,55	7,57	1
6	1,55	2,6801	0,3664	59,0257	7,8539	21,00	67,00	<1	10,25	8,94	1
7	1,67	2,4158	0,5302	47,6127	6,4405	40,00	53,00	<1	3,02	2,39	2
8	2,06	4,6266	0,2491	60,1929	11,1093	42,00	55,00	<1	0,93	1,96	2
9	0,98	5,5657	0,4392	154,5633	12,5947	24,00	53,00	<1			
10	1,69	10,3531	0,3530	208,5693	30,1900	50,00	52,00	<1	1,20	4,87	3
11	2,01	4,7126	0,3730	64,9050	11,1444	17,00	45,00	<1	0,52	1,28	3
12	1,42	1,0302	0,2390	20,6241	2,6534	50,00	57,00	<1	6,07	3,43	3
13	1,45	3,5001	0,6036	83,7857	9,5819	30,00	61,00	<1	6,11	3,16	3
14	2,40	7,3006	0,4065	97,7170	19,7380	38,00	55,00	<1			
15	1,99	4,4604	0,4667	77,0278	12,6245	51,00	75,00	<1	9,29	2,90	2
16	0,79	4,4446	0,4366	187,1584	12,3071	40,00	64,00	<1	0,21	2,69	2
17	1,34	4,2092	0,4567	102,7677	11,4300	51,00	59,00	<1	5,24	2,62	2
18	1,41	3,2826	0,4199	77,0306	9,1029	50,00	62,00	<1	1,68	3,57	1
19	1,61	1,4932	0,1418	28,1735	4,2732	44,00	62,00	<1	2,03	2,93	3
20	1,60	4,3407	0,3530	80,2675	11,0299	56,00	62,00	<1			
21	1,00	2,4811	0,3829	75,0894	6,3591	62,00	78,00	<1	0,96	1,83	3
22	2,39	5,7528	0,5570	75,7725	14,5193	61,00	74,00	<1	0,42	2,59	2
23	1,78	6,8905	0,1884	94,7637	15,6797	64,00	73,00	<1	2,52	3,04	2
24	1,24	4,9155	0,4665	137,8125	14,0794	41,00	66,00	<1	4,92	3,52	2
25	1,66	8,3379	0,4867	158,4043	21,5067	55,00	68,00	<1			
26	1,28	4,6020	0,3162	115,6981	12,9086	29,00	59,00	<1			
27	2,89	4,7780	0,7668	75,9017	16,4744	41,00	76,00	<1	8,98	5,00	1
28	1,68	5,1130	0,3734	103,4599	14,8316	56,00	59,00	<1			
29	0,97	4,5999	0,5101	189,2747	14,9110	46,00	58,00	<1			
30	1,08	5,6528	0,3146	170,9006	15,9798	42,00	42,00	<1			
31	1,00	2,7781	0,3896	82,5011	6,9716	53,00	69,00	<1			
32	1,36	3,0852	0,3429	65,0041	7,6102	40,00	79,00	<1			
33	1,92	8,2476	0,3629	129,5941	21,2495	39,00	60,00	<1			
N	Espessura	Força máxima (N)	Deformação de falência	Estresse de falência (N/cm²)	Tensão de falência (N/cm)	%área Colágeno (Masson)	%área Colágeno (Picrosirius)	%área Elastina	%alfa actina/vaso	%alfa actina/adventicia	atividade inflamatória
34	1,60	5,3935	0,3831	104,0577	14,1592	41,00	73,00	<1			
35	1,59	4,1291	0,2955	82,5808	11,5211	56,00	53,00	<1			
36	1,81	7,6605	0,3027	112,7803	17,8391	37,00	50,00	<1			
37	1,43	4,9788	0,3764	91,9095	11,1832	44,00	56,00	<1			
38	1,75	5,9890	0,3764	85,4120	13,1721	32,00	56,00	<1			
39	1,75	5,9379	0,3694	84,7596	13,0855	57,00	65,00	<1			
40	1,99	7,3650	0,5770	156,9877	24,8037	54,00	68,00	<1			
41	2,11	5,3004	0,3253	72,1708	13,1979	59,00	70,00	<1			
42	2,08	5,3964	0,3128	75,4971	13,6688	54,00	72,00	<1			
43	1,87	3,0442	0,2422	44,1474	7,4147	53,00	63,00	<1			
44	2,11	10,6872	0,3529	178,2757	32,2019	24,00	48,00	<1			
45	1,36	4,3125	0,3094	94,1029	9,4188	39,00	47,00	<1			
46	1,71	4,2646	0,3094	80,2343	11,9788	33,00	52,00	<1			
47	1,02	5,6281	0,5001	180,9421	15,0821	49,00	62,00	<1			
48	1,42	3,7271	0,4533	87,7605	10,3142	59,00	80,00	<1			
49	1,14	6,9635	0,5369	179,9347	16,6575	42,00	58,00	<1			
50	0,99	1,6929	0,4065	54,9839	4,5654	58,00	58,00	<1			
51	1,41	5,9430	0,5368	158,2047	17,9532	23,00	56,00	<1			
52	1,50	6,6430	0,3160	126,4000	16,5000	69,00	79,00	<1			
53	1,33	7,9967	0,4867	189,5791	20,6292	50,00	76,00	<1	1,50	2,94	3
54	1,21	1,8785	0,4728	51,7428	5,1469	46,00	61,00	<1	1,57	1,46	3
55	0,88	6,0975	0,5486	238,8634	16,7728	51,00	61,00	<1			
56	1,59	2,8117	0,4734	54,2676	7,1143	36,00	56,00	<1	3,17	1,45	3
57	1,17	1,9320	0,4200	56,2764	5,5396	44,00	61,00	<1			
58	1,06	3,5951	0,3136	113,6229	10,4766	17,00	55,00	<1			
59	1,07	3,3736	0,3395	103,0237	9,4957	37,00	60,00	<1			
60	1,49	7,0498	0,3295	153,7771	19,7450	44,00	57,00	<1			
61	1,25	4,6642	0,8505	144,7588	13,2782	35,00	62,00	<1	2,02	0,28	3
62	2,09	7,1876	0,4066	107,7973	19,0458	60,00	80,00	<1			
63	0,89	2,5168	0,3964	104,6888	7,9413	55,00	59,00	<1	1,74	1,97	3
64	1,51	5,3628	0,3730	101,1263	12,9666	53,00	59,00	<1			
65	1,90	3,5753	0,3127	52,7290	8,7643	21,00	52,00	<1	0,29	3,82	2
66	1,72	3,3518	0,4065	63,2461	9,1777	34,00	57,00	<1	4,69	1,48	3

N	RG-HC	Gênero	Idade	Etnia	Diâmetro máximo (cm)	Clínica	Hérnia	DLP	DM	Hipertensão	Doença coronariana	Tabagismo	História familiar
67	13782307d	f	68	b	7,50	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
68	13779729f	m	44	b	7,50	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
69	13787809a	f	63	b	7,70	sintomático	0	1	0	1	0	1	0
70	13846604c	m	76	b	7,70	assintomático	0	1	0	1	1	1	0
71	13673370	m	71	b	7,80	sintomático	0	0	0	1	0	1	0
72	553991864b	m	76	b	7,80	assintomático	1	1	0	1	1	1	0
73	55407504e	m	80	b	8,00	roto	0	0	0	0	1	1	0
74	5131664e	m	79	b	8,00	sintomático	0	1	0	1	1	1	0
75	13758997g	m	62	b	8,00	assintomático	0	1	1	0	1	0	0
76	2869375g	m	75	b	8,00	assintomático	1	0	0	1	1	1	0
77	5212686h	m	76	b	8,00	assintomático	0	0	0	1	1	1	0
78	3140508e	m	66	b	8,50	sintomático	1	1	0	0	0	1	0
79	13756225b	m	85	b	8,70	sintomático	0	0	0	1	1	1	0
80	13871321	m	74	b	8,80	sintomático	0	0	0	1	1	1	0
81	55411582g	f	81	b	9,00	roto	1	0	0	1	0	0	0
82	5252117b	m	44	b	9,00	roto	0	0	1	1	1	1	0
83	2556430g	m	72	n	9,00	roto	0	1	1	1	1	1	0
84	13769430h	m	58	n	9,00	assintomático	0	1	0	1	0	1	0
85	2118540i	m	77	b	9,50	sintomático	1	0	0	1	0	1	0
86	13865110f	m	54	b	10,00	roto	0	0	0	0	1	1	0
87	55320669h	m	64	b	10,00	roto	0	0	0	0	0	1	0
88	55469764j	m	65	b	10,00	roto	0	0	0	0	0	1	0
89	32196647	m	65	b	12,00	roto	1	0	0	1	0	1	0
90	3254839e	m	70	b	12,00	sintomático	0	0	0	1	1	1	0

N	Espessura	Força máxima (N)	Deformação de falência	Estresse de falência (N/cm²)	Tensão de falência (N/cm)	%área Colágeno (Masson)	%área Colágeno (Picrosirius)	%área Elastina	%alfa actina/vaso	%alfa actina/adventicia	atividade inflamatória
67	1,90	7,9818	0,3128	118,0235	19,5678	57,00	74,00	<1			
68	1,82	5,9460	0,4635	135,4434	20,3770	37,00	39,00	<1			
69	1,55	4,8531	0,3329	85,5688	11,4720	25,00	42,00	<1			
70	2,40	4,9738	0,3966	62,3330	12,6813	80,00	83,00	<1	1,96	2,53	3
71	2,13	6,6127	0,5702	106,8344	18,0867	44,00	61,00	<1			
72	2,04	5,1866	0,5557	88,2103	14,4178	31,00	61,00	<1			
73	1,73	6,7415	0,2960	128,8899	18,0966	28,00	42,00	<1	4,50	6,67	3
74	2,24	6,6087	0,4813	99,1140	18,2124	28,00	46,00	<1			
75	1,46	5,8598	0,3764	108,2590	13,4904	43,00	53,00	<1	1,05	3,06	3
76	2,28	3,4893	0,3930	50,0300	9,7023	44,00	61,00	<1			
77	1,45	6,5483	0,4800	154,8442	18,3474	51,00	56,00	<1	2,27	2,16	3
78	1,79	5,6756	0,6295	97,1711	13,6111	51,00	61,00	<1			
79	1,41	4,3407	0,4199	85,0449	10,0479	34,00	66,00	<1			
80	1,59	8,8903	0,2690	152,9785	21,5175	67,00	87,00	<1			
81	1,72	8,9032	0,2290	134,6448	20,8771	44,00	61,00	<1	3,36	3,10	3
82	1,24	3,1965	0,2122	58,0599	6,5002	43,00	65,00	<1	7,32	4,33	2
83	1,16	2,2008	0,4527	64,6244	6,2025	37,00	66,00	<1	1,07	1,27	3
84	1,15	6,9635	0,5369	179,9347	16,6575	32,00	52,00	<1	2,43	1,72	3
85	1,70	4,6104	0,3211	89,7094	12,8062	36,00	52,00	<1			
86	1,42	6,6731	0,3362	151,8876	18,6043	44,00	61,00	<1	0,27	3,68	1
87	1,88	11,9974	0,3496	178,2948	28,7406	49,00	71,00	<1	9,60	7,77	3
88	1,35	2,2444	0,3929	59,4187	6,7896	50,00	73,00	<1	1,47	1,31	2
89	1,37	5,7352	0,5100	144,0896	16,0796	48,00	62,00	<1	1,69	4,43	1
90	1,76	4,3931	0,3398	73,0836	11,1094	43,00	65,00	<1			

Anexo E - Apresentação em congresso

ADVANCED PROGRAM

3rd International Meeting on Aortic Diseases

New insights into an old problem

Course Director:
Natzi SAKALIHASAN

Co-Directors:
Jean-Olivier DEFRAIGNE
John A. ELEFTERIADES
Greg JONES
Helena KUIVANIEMI
Nicos LABROPOULOS
Frank A. LEDERLE
Victor LEGRAND
Jean-Baptiste MICHEL
Christoph NIENABER
Marc A. RADERMECKER

**October 4-6
2012**

Congress Center
Liège, Belgium

www.chuliege-imaab.be

8 EBCP
RE-CERTIFICATION
POINTS

18 CREDITS

Friday October 5

07.30 Welcoming coffee

EPIDEMIOLOGY OF AAA Frank A. Lederle

08.00 Aortic aneurysms: changes in epidemiology vs. changes in clinical practice,
Janet Powell

08.15 Gender differences in AAA,
Rebecka Hultgren

08.30 Pattern and associations of AAA enlargement,
Frank A. Lederle

08.45 What can we learn from the non-aneurysmal infrarenal aortic diameter?
Paul Norman

Talks selected from submitted abstracts

09.00 Increased mortality in subjects with small Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) without previous history of cardiovascular disease compared to controls is associated with increased levels of hs-CRP and H-FABP,
Sohrabi Soroush

09.05 The prognosis of ruptured abdominal aortic aneurysms in Denmark 1994-2008,
Jes Lindholt

09.10 Volume estimation of the aortic sac after EVAR using 3D ultrasound – a novel, accurate and promising technique,
Kim Kargaard Bredahl

09.15 A comparative study of abdominal aortic aneurysm (AAA) in men and women,
Sohrabi Soroush

09.20 Procedures for ruptured abdominal aortic aneurysms decrease among 65-74 year old men in Sweden – but surprisingly not among the youngest,
Fredrik Lundgren

09.25 Morphological scanographic analysis of infrarenal aortic aneurysms: is there any predictive rupture factor except the maximal transverse diameter?,
Jordane Herail

09.30 High Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in patients with 3-vessel coronary artery disease,
Rodolphe Durieux

09.35 Discussion

09.50 Coffee break

10.15 Satellite symposium (see page 12)

GENETICS AND GENOMICS OF AAA Helena Kuivaniemi

10.15 The German-Dutch-Australian AAA Expression Consortium,
Jonathan Golledge

10.30 Transcriptional genomics of AAA,
Gerard Tromp

10.45 LRP5 gene polymorphisms and AAA genetic susceptibility,
Betti Giusti

11.00 Discussion

PATHOPHYSIOLOGY AND BIOMARKERS OF AAA Gillian Cockerill and Gillian Cockerill

11.10 Identification of novel biomarkers of AAA by proteomic analysis,
Jose Luis Martin Ventura

11.25 Involvement of cell death in the pathophysiology of AAA,
Gillian Cockerill

11.40 On the potential increase of the oxidative stress status in patients with AAA,
Joel Pincemail

11.55 Role of signaling pathways in aortic aneurysms,
Koichi Yoshimura

12.10 Diabetes as a protective factor for development of abdominal aortic aneurysm disease,
Joost A. Van Herwaarden

Talks selected from submitted abstracts

12.25 Mechanisms for fibrinolysis of the Intraluminal Thrombus of Abdominal Aortic Aneurysm,
Jesper Swedenborg

12.30 The biomarker mmp9 in open and evar patients treated for abdominal aortic aneurysm: personal experience and evidence from the literature,
Andrea Ascoli Marchetti

12.35 Clotting Activation following Infra-renal Abdominal Aortic Aneurysm Intervention,
Marc A Bailey

12.40 Assessment of biomarkers and predictive models for abdominal aortic aneurysm growth,
Melina Vega de Céniga

Friday October 5

12.45 Increased levels of periostin in abdominal aortic aneurysms,
Osamu Yamashita

12.50 Study of the histological and biomechanical properties of fragments isolated from the anterior wall of abdominal aortic aneurysms,
Monteiro José

12.55 Discussion

Satellite symposium on perfusion Tips and tricks for a better management in aortic surgery: a team building Francine Blaffart and Filip De Somer

10.15 Welcome address,
Francine Blaffart

10.20 Physiopathology of hypothermia,
Filip De Somer

10.50 Surgical approach of visceral, cord and cerebral protection,
Marc Schepens

11.20 Monitoring of the cerebral perfusion,
John Murkin

11.50 Role of fibrinogen concentrate in coagulation management,
Niels Rahe Meyer

12.20 CPB and aortic surgery: the state of the art,
Marc Lagny

Talks selected from submitted abstracts

12.50 Aortic surgery with circulatory arrest under tepid hypothermia,
Florence De Dobbeleer

12.55 Selective cerebrospinal fluid drainage protocole is effective to prevent spinal cord ischemia during endovascular repair of thoracic aortic diseases: results of a comparative study,
Philippe Amabile

13.00 Closing remarks,
Filip De Somer

13.10 Lunch

14.00 Symposium
Creating standards for measuring AAA growth

14.05 Current and future approaches with Ultrasonography,
Henrik Sillesen

14.20 Current and future approaches with Computed Tomography,
Timothy Baxter

14.35 AAA measuring methodology: Impact on prevalence and decision making,
Anders Wanhainen

14.50 Questions & panel discussion

15.00 Special parallel satellite symposium (see page 14)

CLINICAL MANAGEMENT AND TREATMENT OF DISTAL ARCH, THORACO-ABDOMINAL AND ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS |PART 1 Nicos Labropoulos and Eric Verhoeven

15.00 What is the best option for arch aneurysms,
Furuzan Numan

15.15 Treatment of complex aortic aneurysms with fenestrated and branched grafts: technical ins and outs, results and future options,
Eric Verhoeven

15.30 When is surgery suitable for thoraco-abdominal aortic aneurysms?
Michael Jacobs

15.45 Extended aortic aneurysm repair with arch replacement is feasible and safe without circulatory arrest and hypothermia,
Patrice Bergeron, Gianbattista Tshimbo

16.00 Discussion

16.15 Coffee break

CLINICAL MANAGEMENT AND TREATMENT OF DISTAL ARCH, THORACO-ABDOMINAL AND ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS |PART 2 Nicos Labropoulos and Hendrik Van Damme

16.45 Latest results of endurant registries,
Hence Verhagen

16.55 Early experience with the snorkel technique for juxtarenal aneurysms,
Jason Lee

Study of the histological and biomechanical properties of fragments isolated from the anterior wall of abdominal aortic aneurysms

Monteiro, JAT., Simão da Silva E., Puech-Leão P., Raghavan ML., Higutchi ML., Otch JP.

Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brasil

Methods

Fragments of the anterior aneurysm wall were excised from the aneurysmatic sac of patients who underwent open surgery for repair of abdominal aortic aneurysm and divided into two specimens. One specimen was sent for histological analysis for quantification of collagen fibers, elastic, smooth muscle and degree of inflammatory activity and the other, after destructive uniaxial testing, was used to assess biomechanical properties, such as force, tension, and stress at the time of failure of the material. A total of 90 fragments were considered. The average values of biomechanical parameters at the failure of the material were for strength, 4.98 ± 2.22 N; tension, 13.18 ± 5.98 N/cm; and stress 103.14 ± 47.09 N/cm². Fragments from aneurysms with a maximum transverse diameter larger or equal to 5.5 cm showed average values higher than those from aneurysms with diameters less than 5.5 cm, with statistical significance. The average deformation of the fragments was 0.39 ± 0.12 . No differences were observed between the groups. The average values of fiber compositions of the fragments were for collagen, $44.34 \pm 0.48\%$ and $61.85 \pm 10.14\%$ [Masson trichrome and picrosirius red staining, respectively]; smooth muscle, $3.46 \pm 2.23\%$ [immunohistochemistry/alpha-actin]; and elastic fibers, less than 1% (traces) [Verhoeff-van Gieson staining]. No differences were observed between the two groups well as for thickness of the fragments. A more intense inflammatory activity was assessed in fragments from aneurysms with maximum transverse diameter ≥ 5.5 cm (grade 3 70% $\times$ 28.6%; $p = 0.011$). Characterizing the sample according to symptoms (asymptomatic $\times$ symptomatic aneurysms) no significant differences were observed in the biomechanical properties at the time of the failure, thickness of the fragments and histological composition.

Conclusion

Fragments of the anterior wall removed from the aneurysmatic sac of large aneurysms appeared to be more resistant than those from small aneurysms. No differences between the aneurysm fragments and risk of rupture were observed with respect to thickness and matrix protein content. The high resistance of fragments of larger aneurysms is probably attributable to the adaptation of the wall to support a high hemodynamic stress as the diameter of the aorta increases.

Variable	Asymptomatic [n=45]	Ruptured & symptomatic [n=45]	P
Average diameter [cm]	6.09 [5.30 - 6.79]	7.15 [5.70 - 8.60]	0.009
Thickness	1.57 $\pm$ 0.41	1.56 $\pm$ 0.41	0.848
Maximum strength [N]	4.65 $\pm$ 2.05	5.32 $\pm$ 2.36	0.155
Failure Strain	0.41 $\pm$ 0.13	0.38 $\pm$ 0.12	0.287

Variable	Asymptomatic [n=45]	Ruptured & symptomatic [n=45]	P
Failure stress [N/cm ²]	84.76 [64.08 - 121.05]	103.02 [75.43 - 147.99]	0.144
Failure tension [N/cm]	12.81 $\pm$ 5.77	16.08 $\pm$ 6.11	0.154
% Collagen (Masson)	44.02 $\pm$ 13.79	44.47 $\pm$ 11.17	0.808
% Collagen (Picrosirius)	62.00 [56.00 - 65.50]	60.00 [55.00 - 65.50]	0.120
% alpha actin/vaso	2.35 [1.52 - 5.86]	2.32 [1.14 - 5.91]	0.751
% alpha actin/adventitia	2.81 [1.94 - 3.50]	3.10 [2.18 - 5.77]	0.167
% Elastin	<1	<1	1.00

Variable	Maximum diameter ≤ 5.5 [n=25]	Maximum diameter ≥ 5.5 [n=45]	P
Average diameter [cm]	4.87 $\pm$ 0.53	7.20 $\pm$ 1.45	0.001
Thickness	1.53 $\pm$ 0.42	1.58 $\pm$ 0.41	0.662
Maximum strength [N]	4.10 $\pm$ 2.41	5.32 $\pm$ 2.07	0.019
Failure strain	0.37 $\pm$ 0.14	0.41 $\pm$ 0.12	0.260
Failure stress [N/cm ²]	77.03 [53.32 - 111.71]	103.02 [75.70 - 144.42]	0.027
Failure tension [N/cm]	10.82 $\pm$ 6.48	13.83 $\pm$ 5.58	0.020
% Collagen (Masson)	45.32 $\pm$ 13.73	43.97 $\pm$ 12.04	0.648
% Collagen (Picrosirius)	42 [34 - 70.5]	41 [36 - 67]	0.350
% alpha actin/vaso	3.17 [1.08 - 6.22]	1.97 [1.68 - 4.22]	0.361
% alpha actin/adventitia	3.04 [2.47 - 4.22]	2.74 [1.47 - 4.2]	0.322
% Elastin	<1	<1	1.00

NOTES

Anexo F – Artigo submetido à publicação

Journal of Vascular Surgery

Histological, histochemical and biomechanical properties of fragments isolated from the anterior wall of abdominal aortic aneurysms

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JVS-D-12-01632
Full Title:	Histological, histochemical and biomechanical properties of fragments isolated from the anterior wall of abdominal aortic aneurysms
Article Type:	Basic Research
Section/Category:	
Corresponding Author:	Jose Augusto Tavares Monteiro, M.D. University of Sao Paulo Sao Paulo, Sao Paulo BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	University of Sao Paulo
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Jose Augusto Tavares Monteiro, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Jose Augusto Tavares Monteiro, M.D. Erasmio Simão da Silva, PhD Madhavan L. Raghavan, PhD Pedro Puech-Leão, PhD Maria de Lourdes Higuchi, PhD José Pinhata Otoch, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Opposed Reviewers:	
Author Comments:	We believe that the importance of our study is the largest sample already used on the subject (biomechanics of aortic aneurysms wall arising from non cadaver) taking into consideration dimensions and symptoms related to the aneurysms.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diehm N, Dick F, Schaffner T, Schmidli J, Kalka C, Di Santo S et al. Novel insight into the pathobiology of abdominal aortic aneurysm and potential future treatment concepts. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2007; 50(3): 209-17.
2. Truijers M, Pol JA, SchultzeKool LJ, Sterkenburg van SM, Filinger MF, Blankensteijn JD. Wall stress analysis in small asymptomatic, symptomatic and ruptured abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:401-7.
3. Sandford RM, Bown MJ, London NJ, Sayers RD. The genetic basis of abdominal aortic aneurysms: a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33:381-90.
4. Gasser TC, Gorgulu G, Folkesson M, Swedenborg J. Failure properties of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm under static and pulsating mechanical loads. *J Vasc Surgery* 2008; 48:179-88.
5. Puech-Leão P, Molnar LJ, Oliveira IR, Cerri GG. Prevalence of abdominal aortic aneurysms - a screening program in São Paulo, Brazil. *São Paulo Medical Journal*, São Paulo 2004; 122(4): 158-160.
6. Dua MM, Dalman L. Hemodynamic influences on abdominal aortic aneurysm disease: application of biomechanics to aneurysm pathophysiology. *Vascular Pharmacology* 2010; 53.
7. Ouriel K, Green RM, Donayre C, Shortell CK, Elliott J, DeWeese JA. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture. *Journal of Vascular Surgery* 1992; 15: 12-20.
8. Powell JT. Genes predisposing to rapid aneurysm growth. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085: 236-41.
9. Wilson K, Whyman M, Hoskins P, Lee AJ, Bradbury AW, Fowkes FGR, Ruckley CV. The relationship between abdominal aortic aneurysm wall compliance, maximum diameter and growth rate. *Cardiovascular Surgery* 1999; 7(2): 208-13.
10. Patel MI, Hardman DTA, Fisher C M, Appleberg M. Current Views on the Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Am Coll Surg* 1985; 181:371-82.
11. Implementation of an aortic screening program in clinical practice: implications

- for the Screen For Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) Act. J Vasc Surg 2009 May; 49(5):1107-11.
12. Creech O Jr. Endo-aneurismorrhaphy and treatment of aortic aneurysm. Ann Surg 1966; 164: 935.
 13. Parodi JC , Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. Ann Vasc Surg 1991; 5(60): 491-9
 14. Cronenwett JL, Sargent SK, Wall MH, Hawkes ML, Freeman DH, Dain BJ et al. Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 1990; 11:260-9.
 15. Guirguis EM, Barber GG. The natural history of abdominal aortic aneurysms. Am J Surg 1991;162: 481-3.
 16. Gllmäker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Björck CG, Eriksson I. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Surg 1991; 5:125-30.
 17. Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, Cheng SE, Peetz DJ. Factors influencing enlargement rate of small abdominal aortic aneurysms. J Surg Res 1987; 43:211-9.
 18. Bernstein EF, Chan EL. Abdominal aortic aneurysm in high-risk patients: outcome of selective management based on size and expansion rate. Ann Surg 1984; 200:255-63.
 19. Sterpetti AV, Cavallaro A, Cavallari N, Allegrucci P, Tamburelli A, Agosta F, Bartoli S. Factors influencing the rupture of abdominal aortic aneurysms. Surg Gynæ Obstetr 1991; 173:175-8.
 20. Hollier LH, Taylor LM, Ochsner J. Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the Society for Vascular Surgery and the North American Chapter of the International Society for Cardiovascular Surgery. J Vasc Surg 1992; 15: 1046-56.
 21. Nicholls SC, Gardner JB, Meissner MH, Johansen KH. Rupture in small abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg 1998; 28: 884-8.

22. Vorp DA, Cronenwett JL. The cost-effectiveness of early surgery versus watchful waiting in the management of small abdominal aortic aneurysms. *Journal of Vascular Surgery*, 1994; 19: 980-91.
23. McCabe CJ, Coleman WS, Brewster DC. The advantage of early operation for abdominal aortic aneurysm. *Arch Surg* 1981; 116: 1025-9.
24. Scott RAP, Tisi PV, Ashton HA, Allen DR. Abdominal aortic aneurysm rupture rates: a 7 – year follow-up of the entire abdominal aortic aneurysm population detected by screening. *J Vasc Surg* 1998; 28:124-8.
25. Mortality results for randomized controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* 1998; 353: 1649-55.
26. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2002; 346: 1437-44.
27. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallet JW Jr., Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37:1106-17.
28. Silva ES, Rodrigues Jr. AJ, Rodrigues CJ, Tolosa EMC, Prado GVB, Nakamoto JC. Morphology and diameter of infrarenal aortic aneurysms: a prospective autopsy study. *Cardiovasc Surg* 2000; 8:526-32.
29. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysm: The case for early resection. *Circulation* 1977; 56:161-4.
30. Vorp DA. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm. *Journal of Biomechanics* 2007; 40:1887-902.
31. Powel JT, Brady AR. Detection, management and prospects for the medical treatment of small abdominal aortic aneurysm. *Arterioscler Thrombo Vasc Biol* 2004;24:241-5.

32. Vorp DA, Vande Geest JP. Biomechanical determinants of abdominal aortic aneurysm rupture. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2005; 25: 1558-66.
33. Stringfellow MM, Lawrence PF, Stringfellow RG. The influence of aorta-aneurysm geometry upon stress in the aneurysm wall. *J Surg Res* 1987; 42: 425-33.
34. Tam MK, Melbin J, Knight DH. Hemodynamic phenomena in fusiform aneurysms-I: steady flow conditions. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1976; 23: 453-9.
35. Elger DF, Blackketter DM, Budwig KH, Johansen KH. The influence of shape on the stresses in model abdominal aortic aneurysms. *J Biomec Eng* 1996; 118:326-32.
36. Vorp DA, Raghavan ML, Webster MW. Mechanical wall stress in abdominal aortic aneurysm: influence of diameter and asymmetry. *J Vasc Surg* 1998;27:632-9.
37. Faggioli GL, Stella A, Gargiulo M, Tarantini S, D'Addato M, Ricotta JJ. Morphology of small aneurysms: definition and impact on risk of rupture. *Am J Surg* 1994; 168:131-6.
38. Mower WR, Baraff LJ, Sneyd J. Stress distributions in Vascular Aneurysms: factors affecting risk of aneurysm rupture. *J Surg Res* 1993; 55:155-61.
39. Fillinger MF, Marra SP, Raghavan ML, Kennedy F. Prediction of rupture risk in abdominal aortic aneurysm during observation: wall stress versus diameter. *J Vasc Surg* 2003; 37: 724-32.
40. Rentschler M, Baxter BT. Pharmacological approaches to prevent abdominal aortic aneurysm enlargement and rupture *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085:39-46.
41. Vande Geest JP, Wang DHJ, Wisniewski SR, Makaroun MS, Vorp DA. Towards a noninvasive method for determination of patient specific wall strength distribution in abdominal aortic aneurysms. *Annals of Biomedical Engineering* 2006; 34(7): 1098-1106.

42. Tilson MD, Newman K. Rationale for molecular approaches to the etiology of abdominal aortic aneurysm disease. *J Vas Surg* 1992; 15: 924-5.
43. Rasmussen TE, Hallet JW Jr., Tazelaar HD, Miller VM, Schulte S, O'Fallon M, et al. Human leukocyte antigen class II immune response genes, female gender, and cigarette smoking as risk and modulating factors in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002; 35: 988-93.
44. Muluk SC, Gertler JP, Brewster DC, Cambria RP, LaMuraglia GM, Moncure AC et al. Presentation and patterns of aortic aneurysms in young patients. *J Vasc Surg* 1994; 20:880-8.
45. Fillinger MF, Raghavan ML, Marra SP, Cronenwett JL, Kennedy FE. In vivo analysis of mechanical wall stress and abdominal aortic aneurysm rupture risk. *J Vasc Surg* 2002; 36: 589-97.
46. Fung, YC. *Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues*. New York: Springer-Verlag 1993: 568
47. Humphrey JD. *An introduction to Biomechanics – Solids and fluids, analysis and design*. Springer 2004 .
48. Raghavan ML. Lectures notes on cardiovascular bio-solid mechanics section.
49. <http://www.eulerarchive.org/>
50. Volokh KY. Comparison of biomechanical failures criteria for abdominal aortic aneurysm. *Journal of Biomechanics* 2010; 43: 2032-4.
51. Xiong J, Wang SM, Zhou W, Wu JG. Measurement and analysis of ultimate mechanical properties, stress-strain curve fit, and elastic modulus formula of human abdominal aortic aneurysm and non aneurysmal abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2008; 48: 189-95.
52. Mohan D, Melvin J W. Failure properties of passive human aortic tissue. Uniaxial tension tests. *J Biomechanics* 1982; 15: 887-902.
53. He CM, Roach MR. The composition and mechanical properties of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1994; 20: 6-13.

54. Raghavan ML, Webster MW, Vorp DA. Ex vivo mechanical behavior of abdominal aortic aneurysm: assessment using a new mathematical model. *Annals of Biomedical Engineering* 1996; 24: 573-82.
55. Tubrikar MJ, Labrosse M, Robicsek F, Al-Soudi J, Fowler B. Mechanical properties of abdominal aortic aneurysm wall. *Journal of Medical Engineering and Technology* 2001; 25: 133-42.
56. Vorp DA, Lee PC, Wang DHJ, Makaroun MS, Nemoto EM, Ogawa S et al. Association of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm with local hypoxia and wall weakening. *J Vasc Surg* 2001; 34: 291-2.
57. Di Martino ES, Bohra A, Vande Geest JP, Gupta N, Makaroun MS, Vorp DA. Biomechanical properties of ruptured versus electively repaired abdominal aortic aneurysm wall tissue. *J Vasc Surg* 2006; 43: 570-6.
58. Vand Geest JP, Dillavou ED, Martino ES di , Oberdier M, Bohra A, Makaroun MS, Vorp DA. Gender related differences in the tensile strength of abdominal aortic aneurysm. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085:400-2.
59. Raghavan ML, Kratzberg J, Tolosa EMC, Hanaoka MM, Simao da Silva E. Regional distribution of wall thickness and failure properties of human abdominal aortic aneurysm. *Journal of Biomechanics* 2006; 39:3010-6.
60. Raghavan ML, Hanaoka MM, Kratzberg JA, Higuchi ML Simao da Silva E. Biomechanical failure properties and microstructural content of ruptured and unruptured abdominal aortic aneurysm. *Journal of Biomechanics* 2011; 44: 2501-07.
61. Di Martino E, Mantero S, Inzoli F, Melissano G, Astore D, Chiesa R et al. Biomechanics of abdominal aortic aneurysm in the presence of endoluminal thrombus: experimental characterization and structural static computational analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998;15: 290-9.
62. Carmo M, Colombo L, Bruno A, Corsi FRM, Roncoroni L, Cuttin MS et al. Alteration of elastin, collagen and their cross-links in abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23:543-9.

63. Watton PN, Hill NA. Evolving mechanical properties of a model of abdominal aortic aneurysm. *Biomech Model Mechanobiol* 2009; 8: 25-42.
64. Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol* 2001; 49: 326-32.
65. Sakalihas N, Heyeres A, Nussgens BV, Limet R, Lapiere CM. Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7:633-7.
66. Vande Geest JP, Di Martino ES, Bohra A, Makaroun MS, Vorp DA. A biomechanics based rupture potential index for abdominal aortic aneurysm risk assessment. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1085:11-21.
67. Raghavan ML, Vorp DA, Federle MP, Makaroun MS, Webster MW. Wall stress distribution on three-dimensionally reconstructed models of human abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2000; 31: 760-9.
68. de Martino RR, Nolan BW, Goodney PP, Chang CK, Schanzer A, Cambria R et al. Outcomes of symptomatic abdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Vasc Surg* 2010; 52(1): 5-12
69. Sincos IR, Aun R, Simao da Silva E, Belczak S, Higuchi ML. Impact of Stent-Graft oversizing on the Thoracic Aorta: experimental study in a porcine model. *J Endovasc Ther* 2011; 18: 576-84.
70. Endovascular Surgery – Bringing Basic Science into Clinical Practice, 19-21 March 2009, Stockholm, Sweden. Session 1 – Basic Mechanism: Biomechanical aspects of abdominal and thoracic aorta according to the age. Oral Presentation, da Silva ES et. al.
71. Creech O Jr. Endo-aneurismorrhaphy and treatment of aortic aneurysm. *Ann Surg* 1966; 164: 935.
72. Rosner B. *Fundamentals Of Biostatistics*, Duxbury Press, 4ª edição New York, 1994: 682.

73. Speelman L, Bosboom EMH, Schurink GWH, Hellenthal FAMI, Buth J, Breeuwer M et al. Patient specific AAA Wall Stress Analysis: 99- percentile versus peak stress. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36: 668-76.
74. Salsac AV, Sparks SR, Lashera JC. Hemodynamic changes occurring during the progressive enlargement of abdominal aortic aneurysms. *Annals of Vascular Surgery* 2004; 18: 14-21.
75. Astrand H, Ahlgren A , Sandgren T, Lanne T. Age related increase in wall stress of the human abdominal aorta : an vivo study. *J Vasc Surg* 2005; 42: 926-31.
<75B>
76. Humphrey JD. Elastodynamics and arterial wall stress. *Annals of Biomedical Engineering* 2002; 30: 509-23.
77. Di Martino ES, Guadani G, Fumero A, Ballerini G, Spirito R, Biglioli, P et al. Fluid structure interaction within realistic three- dimensional models of the aneurysmatic aorta as a guidance to assess the risk of rupture of the aneurysm. *Medical Engineering & Physics* 2001; 23: 647-55.
78. Di Martino ES, Vorp DA. Effect of variation in intraluminal thrombus constitutive properties on abdominal aortic aneurysm wall stress. *Annals of Biomedical Engineering* 2003; 31: 804-9.
79. Inzoli F, Boschetti F, Zappa M, Longo T, Fumero R. Biomechanical Factors in Abdominal Aortic Aneurysm Rupture. *Eur J Vasc Surgery* 1993; 7: 667-74.
80. Silver FH, Christiansen DL, Buntin CM. Mechanical properties of the aorta. *Critical Reviews in Biomedical Engineering* 1989; 17: 323-58.
81. Vande Geest JP, Sacks MS, Vorp DA. The effects of aneurysm on the biaxial mechanical behavior of human abdominal aorta. *Journal of Biomechanics* 2006; 39: 1324-34.