

ADRIANA FERRAZ



Avaliação do índice tornozelo/braço em portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Cirurgia.

Orientador

Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Titular de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia
do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco

RECIFE
2007

Ferraz, Adriana

Avaliação do índice tornozelo/braço em portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica. / Adriana Ferraz. – Recife: O Autor, 2007.

122 folhas; il., fig., gráf., tab.,

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Cirurgia, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Esquistossomose mansônica. 2. Índice tornozelo/braço. 3. Vascular. I. Título.

616.299

CDU (2.ed.)

UFPE

617.89

CDD (20.ed.)

CCS2007-

149

Relatório da Defesa de Tese da Dra. Adriana Ferraz de Vasconcelos aluna do Programa de Pós-graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental.

Às oito horas do dia oito de agosto de dois mil e sete no Auditório Plurifó da Graca da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de tese da Dra. Adriana Ferraz de Vasconcelos, para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia. A Comissão Julgadora - Eleita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisas Pós-Graduadas - foi integrada pelos professores: Dr. José Damasceno de Andrade Aquino (Presidente da Banca Examinadora), Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. Dr. Frederico Teixeira Brandt, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. Dr. Silvío da Silva Caldas Neto, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. Dr. Silvío Romero de Barros Marques, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. Dra. Ana Lívia Coutinho Domingues, Doutora do Departamento de Medicina Clínica do CCS/UFPE e, para suplentes: Jônatas No: Salvador e Vilas Correia de Moraes, Doutor do Departamento de Cirurgia

caso "Aprovada" Sr. Silvio Romero de Barros Marques, memora "Aprovada", e a Profa. Dra. Ana Leucina Domingues, memora "Aprovada". Concluída, a candidata, foi aprovada com memora "Aprovada". Nada mais havendo, a registrar foram encerrados os trabalhos do que, para constar, elaborei o presente relatório que vai por minha mão de Faiva Melo, Secretária, assinados depois do senhor Presidente e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 08 de agosto de 2007.

Prof. José de Amantine de A. Aguiar
Prof. Frederico Teixeira Barreto
Prof. Silvio da Silva Caldas Neto
Prof. Silvio Romero de B. Marques
Prof. Ana Leucina Domingues
Sra. Niége M^{te} de J. Melo (Secretária)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DIRETORA SUPERINTENDENTE**

Prof. Heloísa Mendonça de Moraes

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

Prof. Marcelo Salazar da Veiga Pessoa

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

COORDENADOR

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

VICE-COORDENADOR

Prof. Carlos Teixeira Brandt

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Frederico Teixeira Brandt

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos queridos

Artur e **Marcelo** pela paciência e compreensão durante minha ausência, sempre me estimulando a seguir em frente nos momentos difíceis.

A minha mãe (in memoriam)

Marta que dedicou sua vida aos filhos, orientando sempre o melhor caminho para as realizações.

Ao meu amor

José Luiz pela cumplicidade em todos os momentos juntos e principalmente nos momentos mais difíceis.

A minha **grande família**, obrigada por vocês existirem na minha vida.

Ao **Pai Criador**

Por toda a oportunidade de ser feliz junto a minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho, em especial....

Ao **Prof. Dr. Carlos Brandt**, pela sua capacidade incansável de orientar e ensinar e principalmente pela sua dedicação à pesquisa científica.

Aos demais **Professores** da Pós-graduação, nível de Doutorado da UFPE, pela contribuição científica, nas orientações e estímulo à pesquisa.

Ao **Dr. André Valença**, amigo incansável, responsável pelas medidas ultrasonográficas da presente investigação. Sem a sua ajuda esta tese não poderia ter sido realizada.

Aos **Colegas do Angiocentro** - Serviço de Cirurgia Vascular de pernambuco- que souberam perdoar minhas ausências.

À **Profª Dra. Ana Lúcia C. Domingues**, pela gentileza em permitir o estudo de seus pacientes do ambulatório de esquistossomose e por dividir seus conhecimentos científicos durante a realização deste trabalho.

Aos **Drs. Roberto Andrade Lima e Heloísa Soares Dias** da clínica de Gastroenterologia pela grande ajuda em agendar e identificar muitos dos pacientes arrolados nesta pesquisa.

Aos amigos e colegas de turma do Doutorado em especial aos **Drs. André Valença e Ana Catarina**, pela participação ativa na realização desta tese, estimulando e aconselhando nos momentos mais difíceis.

Aos demais **colegas** do Curso de Doutorado, pela troca de conhecimento e pela convivência harmoniosa durante todo o curso.

Aos **colegas** de trabalho do Centro Diagnóstico José Rocha de Sá **Patrícia Cavalcanti, Vanusa Camilo, Flávia Vitorino, Suzana Feitosa, Antônio Monteiro Filho, Luana Almeida e Mirelle Leite**, pelo estímulo em seguir em frente e pela compreensão nas minhas ausências, sem a ajuda de vocês seria muito difícil concluir mais uma etapa.

Ao **Prof. Edmilson Mazza**, pela cuidadosa análise estatística e relatórios inferenciais.

À **Márcia Virgínio e Mércia Virgínio**, pela incansável capacidade de trabalho, pela criatividade, carinho e cuidado na diagramação e organização deste texto.

À **Sra. Niége Maria de Paiva Melo**, secretária do curso, pela eficiência profissional e competência em nos orientar durante todo o período do curso.

Aos **amigos Luciana Rocha, Socorro Belo e Antônio Monteiro Filho** empresários competentes, diretores do **Centro Diagnóstico José Rocha de Sá** (Derbi-Recife), por disponibilizar toda a estrutura da clínica para a realização desta tese, incluindo os aparelhos de ultra-som, facilitando a realização desta tese.

Aos Senhores **Carlos Aluzio S. Amaral Júnior e Jarbas Diniz Cabral** gerente e engenheiro da GE Healthcare-Clinical Systems, Recife-PE, respectivamente, pela gentil concessão do equipamento (Vivid I) de ultra-som portátil para a realização desta tese.

Aos **funcionários** do Centro Diagnóstico José Rocha de Sá, em especial atenção ao **Sr. Valter, Sr. Enildo e Sra. Vilma** pelos cuidados e gentileza no trato com os pacientes e voluntários deste estudo.

Aos meus **pacientes** que, num ato de sublime generosidade, voluntariamente, permitiram que pudéssemos estudá-los, dessa forma contribuindo para o entendimento desta doença, ainda endêmica no Brasil.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xi
RESUMO.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Apresentação do problema.....	02
1.2 Justificativa.....	03
1.3 Objetivo.....	03
2. LITERATURA.....	04
2.1 Aterogênese.....	04
2.1.1 Teoria do estresse contínuo ou da resposta à injúria.....	05
2.1.2 Teoria da disfunção endotelial.....	05
2.1.3 Teoria oxidativa.....	06
2.2 Alterações do metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas.....	08
2.2.1 Metabolismo dos triglicerídeos.....	09
2.2.2 Metabolismo do colesterol.....	11
2.2.3 Metabolismo dos esfingolipídeos.....	14
2.2.4 Receptores hormônio-nuclear e metabolismo dos lipídeos.....	14
2.3 Alterações pro-aterogênicas do metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas.....	15
2.3.1 Metabolismo do VLDL.....	15
2.3.2 Metabolismo do LDL.....	16
2.3.3 Metabolismo do HDL.....	17
2.4 Efeitos benéficos das alterações no metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas.	19
2.4.1 Nas infecções bacterianas.....	20
2.4.2 Nas infecções viróticas.....	20
2.4.3 Nas infecções parasitárias.....	21
2.5 Schistosoma mansoni.....	22

2.6 Patogênese da esquistossomose.....	24
2.6.1 Formas clínicas da esquistossomose mansônica.....	26
2.6.2 Papel do colesterol na esquistossomose mansônica.....	29
2.6.3 Perfil lipídico em portadores de esquistossomose hepatoesplênica.....	30
2.7 Doença aterosclerótica periférica.....	31
2.7.1 Prevalência da doença arterial periférica em indivíduos assintomáticos	31
2.7.2 Prevalência da doença arterial periférica em indivíduos sintomáticos....	31
2.7.3 Epidemiologia da doença arterial periférica em relação a grupos étnicos..	32
2.7.4 Fatores de risco para doença arterial periférica.....	32
2.8 Avaliação laboratorial não-invasiva para o diagnóstico de aterosclerose.....	36
2.8.1 Avaliação diagnóstica de pacientes com doença ateromatosa obstrutiva dos membros inferiores pelo índice tornozelo-braço.....	36
2.9 Doenças vasculares co-existentes.....	37
2.9.1 Aterosclerose coronariana.....	38
2.9.2. Aterosclerose intra e extracerebral.....	38
2.10. História do ultra-som Doppler em cirurgia vascula.....	39
2.10.1 Equação Doppler.....	40
2.10.2 Equipamentos Doppler de ondas contínuas.....	42
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	43
3.1 Local de estudo.....	43
3.2 Tipo de estudo.....	43
3.3 Seleção.....	43
3.3.1 Critérios de inclusão.....	46
3.3.2 Critérios de exclusão.....	46
3.4 Procedimentos.....	47
3.4.1. Exame dopplerfluxométrico.....	48
3.5 Procedimentos analíticos.....	50
3.6 Procedimentos éticos.....	52
4. RESULTADOS.....	53
4.1 Avaliação de doenças associadas e o hábito de tabagismo.....	53
4.2 Avaliação das medidas da pressão arterial sistólica braquial.....	54

5. DISCUSSÃO.....	59
6. CONCLUSÕES.....	67
REFERÊNCIAS.....	68
ANEXOS.....	86
Anexo 1. Protocolo de pesquisa de tese de doutorado.....	86
Anexo 2. Questionário para identificação da doença aterosclerótica (Questionário de Rose adaptado).....	87
Anexo 3. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo humanos.....	89
Anexo 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	90
Anexo 5. Normatização da tese.....	91
Anexo 6. Banco de dados dos grupos de pacientes.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A-I	atividade fosfolipase
apo E	apolipoproteína E
apoA-I	apolipoproteína A
AS	amiloiose sérica
AVC	acidente vascular cerebral
CAC	carboxilase acetil-coenzima
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CE	colesterol esterificado
CETP	colesterol ester transfer protein
CI	claudicação intermitente
CL	colesterol livre
CLAG	cadeias longas de ácidos graxos
CT	colesterol total
DAC	doença da artéria coronariana
DAOP	doença arterial obstrutiva periférica
DC	doença cerebral
DM	diabetes mellitus
EHE	esquistossomose hepatoesplênica
EHE-OP	esquistossomose hepatoesplênica operados
F _D	freqüência Doppler
FNT	fator de necrose tumoral
f _R	freqüência recebida
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HDL	lipoproteínas de alta densidade
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IAM	infarto agudo do miocárdio

ICAM-1	molécula de adesão intracelular
IL	interleucinas
IMC	índice de massa corporal
IRC	insuficiência renal crônica
ITB	índice tornozelo-braço
LBP	<i>lipopolysaccharide binding protein</i>
LCAT	lecitina:colesterol aciltransferase
LDL	lipoproteínas de baixa densidade
LE	lípase endotelial
LH	lípase hepática
LLP	lípase lipoprotéica
LP(a)	lipoproteína A
OC	ondas contínuas
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	proteína C reativa
PTAG	proteína de transporte de ácido graxo
REACH	<i>Reduction of Atherotrombosis for Continued Health</i>
RFA	resposta da fase aguda
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TG	triglicerídeos
TRC	transporte reverso do colesterol
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VCAM-1	molécula de adesão das células vasculares
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Avaliação das doenças associadas e tabagismo segundo o grupo.....	53
Tabela 2	Média e desvio padrão da pressão arterial braquial direita e esquerda segundo o grupo.....	54
Tabela 3	Média e desvio padrão da pressão arterial tibial posterior direita e esquerda, e pressão arterial pediosa direita e esquerda segundo o grupo...	55
Tabela 4	Média e desvio padrão do índice tornozelo/braquial máximo dos membros inferiores direito e esquerdo, e mínimo dos membros inferiores direito e esquerdo segundo o grupo.....	56
Tabela 5	Média e desvio padrão do índice tornozelo/braço segundo o grupo.....	56
Tabela 6	Avaliação do índice tornozelo/braço segundo o grupo.....	57
Tabela 7	Avaliação do índice tornozelo/braço segundo o grupo por membro.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Alterações no transporte reverso do colesterol durante a resposta da fase aguda.....	13
Figura 2	Distribuição global da esquistossomose causada pelo <i>S. mansoni</i> e <i>S. intercalatum</i>	22
Figura 3	Distribuição da Biomphalaria no Brasil.....	23
Figura 4	Prevalência da DAOP proporcionalmente com a idade.....	33
Figura 5	Fatores de riscos da DAOP.....	35
Figura 6	Sobreposição típica na doença vascular afetando diferentes territórios. Baseado no Estudo de REACH-DAOP.....	39
Figura 7	Montagem para detecção de sinais Doppler do sangue. O 0° é o ângulo Doppler, que é o ângulo entre a direção do movimento e o eixo axial do feixe, olhando-se para o transdutor.....	41
Figura 8	Aparelho de ultra-som GE Vivid I.....	48
Figura 9	Aparelho de ultra-sonografia com ondas contínuas.....	49
Figura 10	Desenho esquemático da aferição das pressões arteriais sistólicas nos membros.....	50

RESUMO

Em portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica (EMH), os níveis plasmáticos do colesterol total e esterificado, e de lecitina: colesterol aciltransferase (LCAT) estão diminuídos, sugerindo que a EMH exerça efeito “protetor” contra a aterosclerose. O objetivo do estudo foi avaliar o índice tornozelo-braço (ITB) em portadores de EMH, operados e não operados (grupos I e II), e em não portadores de EMH (grupo III). Foram avaliados os ITB de 116 membros inferiores de 58 voluntários, através de duas técnicas (I e II), distribuídos da seguinte forma: grupo I: 17 pacientes, com média de idades de $44,8 \pm 10,5$ anos; grupo II, 21 pacientes, com média de idades de $38,0 \pm 12,8$ anos, e grupo III 20 voluntários sadios, com média de idades de $37,0 \pm 13,5$ anos. Na técnica I, o ITB tomou-se a maior pressão sistólica do tornozelo, aferidas nas artérias tibial posterior e pediosa, e a maior pressão encontrada em um dos membros superiores. Na técnica II, foram utilizadas a menor pressão do tornozelo e a maior pressão braquial. Além dos ITB, foi medido o índice de massa corporal (IMC) e avaliados os fatores de riscos associados à aterosclerose. As médias do peso e IMC foram maiores no grupo controle ($p < 0,005$). Em relação às doenças e fatores de riscos associados à aterosclerose, nenhum voluntário apresentou diabetes, doença coronariana e acidente vascular cerebral nos três grupos. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o hábito de fumar foram mais frequentes no grupo II, ocorrendo em oito pacientes (38,0%) e em dois pacientes (9,5%), respectivamente; sem diferença entre os grupos ($p > 0,05$). Quando se utilizou a técnica I para medir o ITB, a maioria dos membros (77,6%) apresentou índices normais ($\geq 0,9$ e $\leq 1,2$), 19% apresentaram índices $> 1,2$ e 3,4% apresentaram aterosclerose periférica (ITB $< 0,9$). Quando se utilizou a técnica II, a maioria dos membros (73,3%) apresentou valores normais de ITB, 8,6% apresentaram ITB $> 1,2$ e 18,1% apresentaram ITB $< 0,9$ ($p > 0,05$). Quando se comparou os grupos, utilizando-se a técnica I, não se observou ITB $< 0,9$ em nenhum dos três grupos. Quando se utilizou a técnica II, ITB $< 0,9$ foi observado em 5 (29,4%), 5 (23,8%) e em 5 (25%) dos pacientes dos grupos I, II e III, respectivamente ($p > 0,05$). Pode-se concluir que não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao ITB, quando se utilizou as técnicas I e II. Houve tendência a maior sensibilidade para se diagnosticar aterosclerose periférica quando se utilizou a técnica II enquanto que a técnica I avaliou melhor o estado “funcional” do membro.

Descritores: Esquistossomose hepatoesplênica; Aterosclerose; Índice tornozelo-braço.

ABSTRACT

In young people with hepatosplenic form of schistosomiasis mansoni (HSM), the serum level total cholesterol, ester cholesterol and blood lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) level are decreased. The objective of this study, was to evaluate the ankle-arm index (AAI) in HSM subjects, operated and non-operated (groups I and II) and in non-schistosomal subjects (group III). One hundred sixteen legs from 58 volunteers underwent AAI using two techniques (T-I and T-II) distributed such as: Group I: 17 patients with mean age of 44.8 ± 10.5 years; group II, 21 patients with mean age of 38.0 ± 12.8 years, and group III with 20 healthy subjects with mean age of 37.0 ± 13.5 years. In the T-I, the AAI was made excluding the higher systolic pressure from ankle (tibial posterior or dorsal pediosis arteries); and it was chosen the higher systolic pressure founded from one of the upper limbs. In the T-II, it was used the smaller ankle pressure and the greater brachial pressure from one of the upper limbs. Apart from AAI, the determination of body mass index (BMI) and the identification of risk factors for atherosclerosis were assessed. The means to the weight and BMI were increased in group III ($p < 0.005$). None subject had diabetes, heart disease (HD) or cerebral vascular accident (CVA) in the three groups. The systemic arterial hypertension (SAH) and index smoking were more frequent in group II occurring in 8 patients (38%) and 2 patients (9.5%), respectively. There was no difference between the groups ($p > 0.05$). When the T-I was used most of limbs had normal index (AAI), and just 3.4% had $AAI < 0.9$, suggesting peripheral atherosclerosis. When the T-II was used, most of limbs had also normal index. However, 18.1% had $AAI < 0.9$ ($p > 0.05$). There was no difference among the three groups when used the T-I and the T-II ($p > 0.05$). As regard to AAI, the statistical analysis of results revealed no significant differences among the groups when it was used both T-I and T-II. There was a trend to more sensibility to diagnose peripheral atherosclerosis when used the T-II, while the T-I assessed better the function condition of the limb.

Keywords: Hepatosplenic schistosomiasis mansoni; Atherosclerosis; Ankle-arm index.

INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

A doença aterosclerótica é um processo inflamatório, com maior prevalência no gênero masculino do que no feminino até a idade da menopausa e igualmente nos dois após, provavelmente devido ao efeito protetor dos estrógenos. Suas complicações tromboembólicas, incluindo o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) são as maiores causas de morbidade e mortalidade na faixa etária acima dos 60 anos. Entretanto, vários estudos têm demonstrado a presença de doença ateromatosa em indivíduos com menos de 60 anos de idade, com altas taxas de perda de membro e de morbimortalidade por complicações cardiovasculares¹⁻⁵.

A ocorrência da aterosclerose depende de um conjunto de situações, provenientes do próprio organismo, ou de fatores de riscos que influenciam a gênese e a evolução natural da doença. Os fatores de riscos mais importantes relacionados à aterosclerose são hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, tabagismo, homocisteinemia, história familiar e infecção e inflamação por microrganismos. Dentre esses fatores, a infecção e inflamação provocam alterações múltiplas no metabolismo dos lipídios e lipoproteínas, caracterizadas por aumento nos níveis séricos de triglicerídeos (TG), diminuição dos níveis de colesterol total (CT), do colesterol LDL (low density lipoprotein) e

do colesterol HDL (high density lipoprotein), além de provocar alterações na composição e função das lipoproteínas, incluindo mudanças na concentração de esfingolipídios, diminuição do transporte do colesterol reverso e aumento da oxidação dos lipídeos⁶⁻⁹.

Tem sido têm demonstrado que infecções agudas na infância são acompanhadas de aumento da modificação oxidativa do LDL e diminuição dos níveis plasmáticos do HDL contribuindo para a patogênese da aterosclerose nessa idade muito precoce¹⁰. Microorganismos capazes de gerar infecções repetidas ao longo da vida como *Clamidia pneumoniae*, citomegalovirus, *Helicobacter pylori*, vírus herpes simples, a associação da seropositividade para o vírus da hepatite C e o antígeno de superfície do vírus da hepatite B também estão associados com o desenvolvimento da aterosclerose da carótida¹¹⁻¹⁴.

Observações em indivíduos infectados por giárdia, tricomonas, malária, toxoplasma, leishmania, tripanossoma, shistosoma, ascaris, ancilóstomo, filaria e outros, revelaram níveis mais baixos de HDL, LDL e CT¹⁵.

A expressão clínica da aterosclerose em portadores de esquistossomose hepatoesplênica parece ser de ocorrência rara. Alguns trabalhos têm demonstrado alterações no perfil lipídico tanto em animais de laboratórios (ratos e sagüins) infectados pelo esquistossoma como em humanos portadores de esquistossomose da forma hepatoesplênica. Nesses artigos, observou-se redução do colesterol total, do colesterol esterificado e da enzima lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT), que é responsável pela esterificação do colesterol no plasma. Foi observado também que mecanismos imunes e auto-imunes parecem contribuir para a “proteção” da afecção hepática contra a aterosclerose¹⁶⁻¹⁹.

1.2 Justificativa

Está estabelecido que o metabolismo anormal dos lipídeos e, em particular, dos níveis elevados de colesterol plasmático é aterogênico e pode causar lesões ateroscleróticas no sistema cardiovascular^{4,20-22}. O provável efeito anti-aterogênico, observado em algumas infecções parasitárias, como na esquistossomose, pode ser devido à redução significativa dos níveis do colesterol plasmático e/ou devido a outros efeitos modulatórios do parasita sobre o metabolismo do hospedeiro^{15,23}. Vários estudos epidemiológicos da doença cardiovascular sistêmica (território cardíaco, cerebrovascular e membros inferiores) têm sido realizados no mundo^{24,25}, mas possíveis associações entre a doença ateromatosa obstrutiva periférica e a esquistossomose não foram investigadas em detalhes.

Como a doença aterosclerótica é a principal causa de doença arterial obstrutiva dos membros inferiores e a sua presença um forte marcador de aterosclerose sistêmica, a medida do índice tornozelo-braço (ITB) se mostrou um método confiável no diagnóstico da doença arterial periférica em pacientes sintomáticos, e na avaliação do risco vascular em pacientes assintomáticos. É um método não invasivo, de baixo custo e que pode ser realizado no próprio ambulatório ou mesmo no leito do paciente com alta sensibilidade (90%) e especificidade (98%). Além disso, é um bom preditor de eventos cardiovasculares fatal e não-fatal²⁶⁻²⁹.

1.3 Objetivo

Avaliar o ITB em portadores de esquistossomose hepatoesplênica, operados e não operados, comparando este achado com um grupo controle não portador da esquistossomose, pertencentes às mesmas condições sócio-econômicas, geográficas, de faixa etária e de ambos os gêneros.

LITERATURA

2.1 Aterogênese

Em 1958, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a aterosclerose como uma afecção resultante de “uma combinação de alterações da íntima das artérias, consistindo num acúmulo focal de lipídeos, hidratos de carbono complexos, sangue e produtos sanguíneos, tecido fibroso e depósitos de cálcio, acompanhadas de alterações da média”, chamando a atenção para o envolvimento tanto do “sangue e de seus produtos” como das artérias, na participação da aterogênese. Porém, desde meados do século XIX, as primeiras teorias a respeito da patogenia da aterosclerose já mencionavam a relação entre lipídeos, produtos sanguíneos e aterosclerose. Além da participação dos produtos sanguíneos e das artérias, outros mecanismos diferentes, como as forças de cisalhamento e a formação de turbulência, facilitavam a deposição de lipídeos no endotélio das bifurcações e das coarctações³⁰⁻³³.

Através dos avanços da biologia celular e molecular, foi descoberto a complexidade estrutural e funcional da parede arterial, constatando-se um equilíbrio homeostático entre os constituintes da parede arterial e os elementos do sangue circulante³³. O desequilíbrio dessa interação, induzidos por fatores ou circunstâncias, endógenos ou exógenos, permitiu a formulação, mais recente, de duas teorias patogênicas para a aterosclerose: a teoria do “estress contínuo” ou da “resposta à injúria”, descrita em 1986³⁴ e a mais recente “teoria inflamatória” ou da “disfunção endotelial”, formulada em 1999³⁵.

2.1.1 Teoria do estresse contínuo ou da resposta à injúria

Embora a árvore arterial esteja continuamente exposta aos fatores de riscos para aterosclerose, a lesão aterosclerótica em si ocorre de forma não uniforme e dependente dos fatores hemodinâmicos. Os fatores de riscos mais freqüentes que podem lesar a parede vascular são: níveis de colesterol elevado, principalmente o LDL; agentes infecciosos; hipertensão arterial sistêmica; mediadores inflamatórios e eventos relacionados ao estresse oxidativo. Estes fatores, independentemente da causa ou do agente causador, atuam sobre o endotélio vascular promovendo um desequilíbrio homeostático e alterando a função endotelial. Esse processo é denominado de “lesão” ou “injúria” endotelial³⁴.

2.1.2. Teoria da disfunção endotelial

Uma vez lesada, a parede arterial desencadeia uma resposta sistêmica profunda que envolve uma cascata de eventos moleculares e celulares com a finalidade de reparar a parede do vaso. Esta resposta inclui aumento da permeabilidade do endotélio vascular e incremento da capacidade de aderência dos leucócitos e plaquetas na superfície endotelial. Por sua vez, o endotélio diminui a produção de substâncias anticoagulantes e aumenta a secreção de substâncias pró-coagulantes, de moléculas vasoativas, citocinas e fatores de crescimento, promovendo um “estado inflamatório”, seguido da adesão de monócitos/macrófagos e de linfócitos T³⁵.

Quando esse processo ocorre de maneira mal orientada, pode levar à progressão da lesão vascular pelo estímulo da migração e proliferação de células musculares lisas formando a “lesão intermédia”. O prosseguimento desse estado inflamatório produz espessamento da parede arterial. Nesta fase inicial, a artéria pode se tornar gradualmente dilatada, tentando manter o lúmen arterial inalterado. Este fenômeno é conhecido como “remodelação”³⁵.

A persistência deste “estado inflamatório” induz à produção e à liberação de macrófagos e linfócitos pela medula óssea, que se multiplicam localmente. A ativação destas células resulta na liberação de enzimas hidrolíticas, citocinas e fatores de crescimento, que produzem lesões que podem levar inclusive à necrose. Ciclos repetitivos como este, levam à dilatação progressiva e reestruturação das lesões, com formação de uma cápsula fibrosa que envolve um núcleo central de tecido necrosado e lipídeos. Processo esse conhecido como “lesão avançada ou complicada”. Num determinado momento, o mecanismo compensatório de dilatação chega num limite, essas lesões começam a fazer proeminência para a luz do vaso, provocando estreitamentos, redução do débito sanguíneo e surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença aterosclerótica. Este desequilíbrio entre a capacidade de reparo e agonistas inflamatórios promove a aterosclerose^{35,36}.

2.1.3. Teoria oxidativa

Essa teoria defende a idéia de que no estágio inicial da aterosclerose, os macrófagos cheios de colesterol e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) – denominados células espumosas – se acumulam no espaço subendotelial. A formação dessas células espumosas, e conseqüentemente, o início do processo aterosclerótico, é decorrente da oxidação excessiva da LDL³⁷.

Em condições normais, as LDL penetram no interior das células através dos receptores específicos da apo B-100, localizados em suas superfícies, por um processo denominado invaginação (endocitose). Uma vez no interior dos lisossomas celulares, as LDL são hidrolizadas em fosfolipídeos, triglicerídeos, proteínas, colesterol, etc. Os lipídeos são metabolizados e o colesterol livre utilizado na recomposição da membrana celular e/ou armazenado sob a forma de ésteres de colesterol. Noventa por cento das LDL são utilizadas nesse processo. Os dez por cento restantes que atingem a região subendotelial através do

processo denominado transcritose, não sofrem oxidação importante e conseqüentemente não provocam grandes ativação dos monócitos. Quando os níveis plasmáticos de colesterol e LDL aumentam, aumenta também proporcionalmente o processo de fagocitose pelos receptores específicos apo B-100. Quando esse aumento ultrapassa a capacidade de fagocitose pelos receptores específicos, ocorre ativação dos receptores inespecíficos, aumentando consideravelmente a endocitose e a concentração das LDL nativas no interior da célula endotelial e a produção de radicais livres. O excesso de radicais livres provoca peroxidação dos ácidos graxos das partículas de LDL e a oxidação das proteínas apoB. Uma vez oxidadas, as LDL interferem na função dos receptores endoteliais prejudicando as respostas vasomotoras endotélio-dependentes, facilitando a instalação de distúrbios vasoespásticos e trombose³⁷⁻³⁹.

Quando os níveis de LDL se tornam elevados ou ele é retido na subíntima, as células endoteliais ativam os monócitos que acabam sendo convertidos em macrófagos, com grande capacidade oxidativa. Estas células ficam repletas de colesterol, transformando-se em células macrofágicas “espumosas”. Estas células espumosas formam o substrato da estria gordurosa, que é considerada a lesão inicial do ateroma³⁵.

As LDL oxidadas estimulam os mastócitos a secretar interleucina (IL-1), que é fator de crescimento para as células musculares lisas; favorecem a quimiotaxia dos monócitos e linfócitos; inibem o relaxamento dependente do endotélio; inibem a migração de células endoteliais; inibem a reparação das placas ulceradas em lesões ateroscleróticas avançadas; estimulam a expressão da molécula de adesão das células vasculares (VCAM-1) e da molécula de adesão intracelular (ICAM-1) nas células endoteliais, etc. Além de serem tóxicas para os macrófagos, as LDL oxidadas desencadeiam reações imunológicas, aumentando a condição inflamatória do processo aterosclerótico. Também, produzem produtos tóxicos para

as células endoteliais, alterando a estrutura do endotélio, estimulando a liberação de fatores teciduais³⁷⁻³⁹.

2.2. Alterações do metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas

A infecção e a inflamação induzem uma reação de defesa altamente complexa pelo hospedeiro, chamada “resposta da fase aguda” (RFA) que leva a múltiplas alterações no metabolismo dos lipídeos e das lipoproteínas, com o objetivo de proteger o hospedeiro contra mais lesões. Durante a RFA, a proteína C reativa (PCR), a amiloidose sérica e o fibrinogênio encontram-se aumentados enquanto que a albumina, transferrina e a alfafetoproteína encontram-se reduzidas. Estas alterações das proteínas na fase aguda neutralizam os microorganismos invasores, minimizam a extensão do dano tecidual, participam da resposta imune local e da regeneração do tecido e repõem as proteínas usadas no processo. Entretanto, se estas alterações persistirem por um período de tempo prolongado, podem provocar conseqüências danosas para o hospedeiro⁴⁰.

Alterações na síntese de proteínas da fase aguda são mediadas por citocinas produzidas pelos macrófagos, monócitos, linfócitos-T e células endoteliais. As principais citocinas responsáveis pela coordenação das respostas imune e inflamatória são fator de necrose tumoral (FNT alfa e beta), interleucinas (IL) e interferon (alfa, beta e gama). Várias citocinas estruturalmente diferentes podem exercer efeitos biológicos similares mesmo aderindo em diferentes receptores. Algumas citocinas agindo em combinação, podem exercer efeito sinérgico enquanto outras exercem efeito inibitório, indicando uma natureza complexa de resposta do hospedeiro⁴¹.

Em algumas doenças como diabetes, obesidade, síndrome metabólica, hipertensão, insuficiência cardíaca crônica, insuficiência renal crônica e a aterosclerose, observam-se aumento nos níveis das citocinas, o que contribui de forma importante na gênese da

aterosclerose. Estas doenças também apresentam anormalidades no metabolismo lipídico que são similares às aquelas que ocorrem durante o processo de infecção e inflamação⁴²⁻⁴⁵.

2.2.1 Metabolismo dos triglicerídeos

Durante a resposta da fase aguda da infecção/inflamação os triglicerídeos séricos aumentam, principalmente às custas da VLDL. Este aumento pode ser secundário tanto ao aumento da produção, promovido pela ativação da lipólise do tecido adiposo e pela supressão da oxidação e cetogênese dos ácidos graxos, como pela redução do clearance da VLDL devido à diminuição na atividade da lipase lipoprotéica (LLP). Esta enzima é responsável pelo catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos e pela diminuição dos níveis de apolipoproteína E (apo E). Estudos em ratos e coelhos têm demonstrado que a fisiopatologia da hipertrigliceridemia induzida pelos lipopolissacarídeos é dependente da dose administrada. A administração de doses elevadas de lipopolissacarídeos aumenta o triglicerídeo sérico através da diminuição do clearance de triglicerídeos ricos em lipoproteínas da circulação, sem nenhum efeito na produção hepática de lipoproteínas. Esta diminuição do clearance está associada à diminuição da atividade de LLP. A administração de baixas doses de lipopolissacarídeos não altera o clearance de triglicerídeos rico em lipoproteínas, mas aumenta a secreção hepática de triglicerídeos devido ao aumento da síntese de ácidos graxos pelo fígado e pela lipólise periférica⁴⁶.

Durante a resposta da fase aguda, os lipopolissacarídeos e as citocinas aumentam a CD36-ácido-graxo translocação, enquanto diminui a proteína transportadora dos ácidos graxos no fígado. Os CD36-ácido graxo translocação podem transportar cadeias longas de ácidos graxos (CLAG) para o citosol por reesterificação que se encontra aumentado nesta fase, enquanto a proteína de transporte de ácido graxo (PTAG) pode transportar ácido graxo para as mitocôndrias por oxidação, que se encontra suprimida durante a infecção. As

citocinas, como o fator de necrose tumoral e a interleucina-1, aumentam a síntese de ácidos graxos pelo aumento dos níveis de citrato hepático. Observa-se também aumentos modestos na síntese de carboxilase acetil-coenzima A (CA-CoA) e na síntese de ácidos graxos. Os lipopolissacarídeos e as citocinas aumentam os níveis de malonil hepático CoA, que além do mais, inibe a carnitina palmitol transferase-1, enzima limitante da oxidação dos ácidos graxos, resultando numa diminuição da oxidação desses ácidos e supressão da produção de corpos cetônicos no fígado⁴⁷⁻⁴⁹.

A lipólise do tecido adiposo também fornece ácido graxo para aumentar a síntese de triglicerídeos durante a infecção. Os ácidos graxos mobilizados são liberados para o fígado e, em vez de serem oxidados, são reesterificados em triglicerídeos e secretados na circulação como VLDL. Os efeitos de diferentes citocinas são específicos e dependentes do estado nutricional do hospedeiro. A interleucina-1 não estimula a lipólise. Seu efeito nos níveis séricos dos triglicerídeos é atribuído ao aumento da síntese e secreção de ácidos graxos. A interleucina-6, que atua através do mesmo receptor (gp 130), estimula tanto a síntese do ácido graxo hepático como a lipólise do tecido adiposo. Finalmente, o interferon- α e interferon- δ estimulam a lipólise, mas aquelas derivadas dos ácidos graxos não contribuem para o aumento da síntese de triglicerídeos porque elas são oxidadas, produzindo corpos cetônicos^{49,50}.

Nas infecções bacterianas, o aumento do substrato do ácido graxo fornecido pelo aumento da sua síntese hepática e pela lipólise do tecido adiposo, é direcionado da oxidação para reesterificação, levando à diminuição da produção dos corpos cetônicos hepáticos. Os níveis de corpos cetônicos no sangue são regulados pela sua síntese no fígado e pela sua utilização nos tecidos periféricos⁵¹.

A hipertrigliceridemia induzida pela infecção depende da dose de lipopolissacarídeos. Em altas doses, o aumento dos triglicerídeos é decorrente da diminuição do clearance de lipoproteínas ricas em triglicerídeos na circulação, que está associada também

à diminuição da atividade das LPL, sem nenhum efeito na produção hepática de lipoproteína. Baixas doses de lipopolissacarídeos aumentam a secreção hepática de VLDL e aumentam os níveis séricos de triglicerídeos devido ao aumento da síntese hepática de ácidos graxos de novo e da lipólise periférica, sem afetar o clearance de triglicerídeos em ratos. Esta resposta frente à infecção parece proteger o hospedeiro das ações nocivas dos patógenos infecciosos⁴⁶.

2.2.2 Metabolismo do colesterol

Durante a infecção, ocorrem alterações importantes no metabolismo do colesterol LDL, HDL e do transporte do colesterol reverso. Em primatas, os lipopolissacarídeos e as citocinas diminuem os níveis do colesterol total no sangue, enquanto que em roedores os lipopolissacarídeos aumentam o colesterol sérico pelo estímulo da síntese do novo colesterol, pela diminuição do clearance das lipoproteínas e pela diminuição da conversão de colesterol em ácidos biliares. Em primatas, incluindo os humanos, a infecção/inflamação diminui o colesterol sérico como um resultado da diminuição tanto da LDL, como da HDL⁵².

Durante a resposta da fase aguda, os lipopolissacarídeos e as citocinas diminuem o catabolismo e a excreção do colesterol no fígado pela diminuição da expressão e da atividade das enzimas que participam de ambos os caminhos clássico e alternativo da síntese dos ácidos biliares, incluindo colesterol 7 α -hidroxilase, esterol 27-hidroxilase, oxisterol 7 α -hidroxilase e esterol 12- α -hidroxilase. Além disso, os lipopolissacarídeos diminuem a excreção do colesterol e dos fosfolípidos da bile provocando estase hepática. Uma diminuição no catabolismo do colesterol poderia tornar o colesterol mais disponível para a produção de lipoproteína hepática⁵³.

A lipoproteína A (LP(a)) é uma proteína formada por uma partícula de LDL aderida a apo(a) que se encontra presente nos primatas, mas não em roedores. A LP(a) é rica em colesterol. Níveis elevados desta proteína no sangue têm sido associados a elevado risco de

aterosclerose. Acredita-se que sua função esteja relacionada à cicatrização das feridas, uma vez que a estrutura da apo(a) assemelha-se a do plasminogênio e, além disso, tem sido encontrada nas lesões durante os estágios precoces de cicatrização das feridas. Durante o estresse, observa-se aumento dos níveis séricos de LP(a)⁵⁴.

Durante a infecção e inflamação, o colesterol HDL e a apolipoproteína A (apoA-I) encontram-se significativamente diminuídos. Na resposta da fase aguda, o colesterol HDL apresenta tamanho maior do que a HDL normal, está esgotado em colesterol éster, porém, enriquecido em colesterol livre, em triglicerídeos e em ácidos graxos livres. Várias outras proteínas, incluindo a lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT), a proteína colesteril ester transferrina (CET), lípase hepática (LH) e paraoxonase 1 estão diminuídas⁵⁵⁻⁵⁷.

A lípase endotelial (LE) regula o metabolismo da HDL. Esta enzima é sintetizada pelas células endoteliais e possui atividade fosfolipase A-I. A superexpressão de LE reduz os níveis de colesterol HDL, enquanto que a inibição de LE aumenta o HDL⁵⁸⁻⁵⁹.

A LCAT é um aminoácido protéico que se liga às lipoproteínas plasmáticas ou está presente em lipídeos de forma livre no plasma e é secretada pelo fígado em humanos. Esta enzima sintetiza a maioria dos ésteres de colesterol no plasma pela transferência de ácido graxo da lecitina (fosfatidilcolina) para o 3-hidroxi-colesterol. Acredita-se que a LCAT mantém o gradiente de colesterol não esterificado entre células e HDL. O efluxo de colesterol livre (CL) das células ocorre por difusão passiva do CL entre membranas celulares e HDL resultando em rede de efluxo de colesterol. Assim, a LCAT tem um papel central no início do transporte reverso do colesterol (TRC). A LCAT é ativada primariamente pela apolipoproteína (apo) A-I, mas também pode ser ativada pela apoA-IV, apoC-I e apoE. Tanto a adesão como a ativação da LCAT na superfície da HDL é essencial para a esterificação do colesterol livre e acúmulo de colesterol éster^{60,61}.

A diminuição da atividade de LCAT durante a infecção pode causar diminuição nos níveis de colesterol HDL pela incapacidade de esterificação do colesterol, similar àquela situação encontrada em humanos ou animais com mutação no gene da LCAT⁶².

O metabolismo da HDL está intimamente relacionado ao transporte reverso do colesterol (TRC). Este é um processo no qual o colesterol é removido das células periféricas e transportado para o fígado por metabolismo e/ou excreção. Várias proteínas associadas à HDL e um número de receptores de superfícies celulares têm um papel importante no TRC⁶³.

Durante a infecção e inflamação, ocorre uma redução no TRC devido a múltiplas alterações em cada passo da via do transporte. A ABCA1 mRNA e níveis protéicos nos macrófagos estão diminuídos pelos lipopolissacarídeos e citocinas, prejudicando o efluxo de colesterol das células. A redução da apoA-I e da LCAT prejudica a entrada do colesterol na célula. A diminuição da atividade da CETP limita a transferência do colesterol éster para lipoproteínas ricas em triglicerídeos, retardando ainda mais a via de transporte reverso do colesterol. Assim, durante a infecção e inflamação o TRC encontra-se afetado em nível da remoção do colesterol das células, transferência entre partículas e fagocitose pelo fígado (figura 1)^{53, 63}.

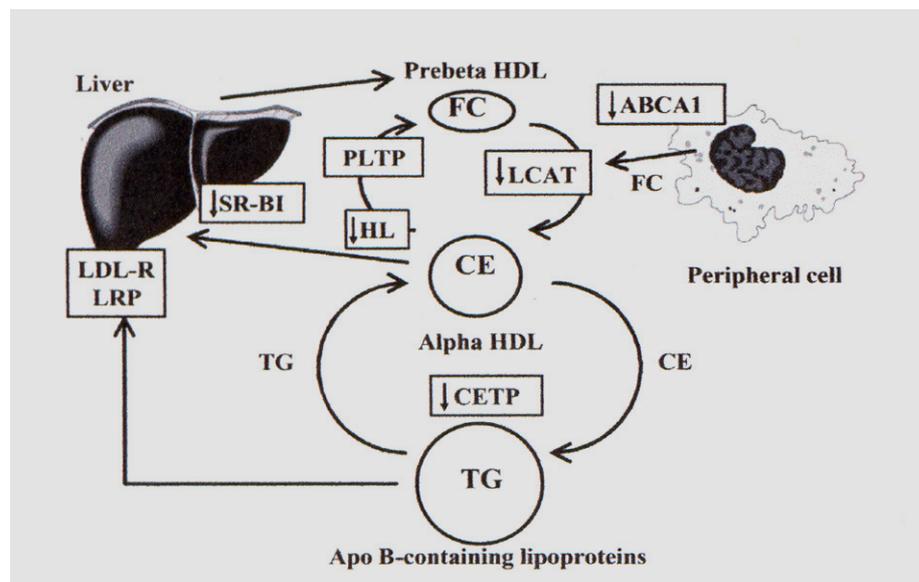


Figura 1. Alterações no transporte reverso do colesterol durante a resposta da fase aguda⁶³.

2.2.3 Metabolismo dos esfingolípídeos

Esfingolípídeos assim como as ceramidas e esfingomielinas são constituintes importantes da membrana plasmática. Os glicosfingolípídeos são esfingolípídeos complexos que contém uma molécula de ceramida hidrofóbica e um resíduo oligossacarídeo hidrofóbico de lipoproteínas plasmáticas. Ambos são componentes de lipoproteínas plasmáticas e estão envolvidos em vários processos biológicos, incluindo reconhecimento celular e proliferação, transmissão de sinal, interação com toxinas bacterianas e modulação da resposta imunológica. Durante a resposta da fase aguda, os lipopolissacarídeos e as citocinas estimulam a síntese de ceramida e de esfingomielina no fígado, pelo aumento na expressão e na atividade da serina palmitoltransferase (SPT) que atua limitando a síntese de esfingolípídeos. Os lipopolissacarídeos também aumentam a atividade da glucosil-ceramida sintetase (G-CS), resultando no enriquecimento das lipoproteínas com ceramida, esfingomielina e glicosfingolípídeos. Em adição, os lipopolissacarídeos e as citocinas aumentam a atividade de esfingomielinase secretória no soro⁶⁴.

2.2.4 Receptores hormônio-nuclear e metabolismo dos lipídeos

Muitas, senão todas, das alterações no metabolismo lipídico que são induzidas pela infecção e inflamação são atribuídas às alterações na transcrição genética. Durante a RFA, proteínas da fase aguda positiva classe 1 são aumentadas pela citocina IL-tipo 1, enquanto a família das citocinas IL-6 aumentam as proteínas classe 2 da fase aguda positiva. Pouco se sabe sobre o mecanismo de transcrição das proteínas negativas da fase aguda durante a RFA e muitas das alterações no metabolismo lipídico visto na infecção e inflamação são mediadas por diminuição nas proteínas e suas transcrições⁶⁵.

2.3 Alterações pro-aterogênicas do metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas

Durante o curso da infecção e inflamação, ocorre um grande número de alterações na estrutura, composição e na função das lipoproteínas. Muitas dessas alterações são similares àquelas que ocorrem na patogênese da aterosclerose. Vários estudos epidemiológicos têm sugerido que o risco e/ou incidência de doença da artéria coronariana (DAC) é mais alta em pacientes com infecções e/ou inflamações crônicas. Outros têm sugerido que agentes infecciosos específicos, como a *Chlamydia pneumoniae* e o citomegalovírus têm uma participação direta na parede do vaso na formação das lesões ateroscleróticas. Entretanto, a prevalência de DAC também é maior em pacientes portadores de infecção por *Helicobacter pylori*, infecção odontológica crônica, infecção urinária crônica, bronquite crônica; infecções nas quais os microorganismos não mais são localizados na parede do vaso. A presença de endotoxina circulante também é um preditor de aterosclerose futura. Finalmente, existe uma incidência aumentada de DAC em pacientes com doenças inflamatórias como a artrite reumatóide, psoríase e lúpus eritematoso sistêmico. Embora todas estas condições infecciosas e inflamatórias tenham origens etiológicas diferentes, elas estão associadas a uma resposta da fase aguda sistêmica comum. Além do mais, muitas doenças comuns que predisõem a aterosclerose, como o diabetes, obesidade e síndrome metabólica, também estão associadas à inflamação. Devido à aterosclerose por si só ser uma doença inflamatória e a inflamação causar alterações pro-aterogênicas nas lipoproteínas, um ciclo vicioso poderia se desenvolver, resultando numa piora da aterosclerose⁹⁻¹².

2.3.1 Metabolismo do VLDL

Em portadores de hipertrigliceridemia, os VLDL interagem com receptores LDL e receptores de apoB-48 localizados nos monócitos e macrófagos, resultando na formação de

células esponjosas, que são tóxicas para as células endoteliais. Além disso, os VLDL secretados pelo fígado após administração de lipopolissacarídeos são enriquecidos em esfingolípídeos, podendo ocasionar diminuição do clearance de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Durante a infecção e inflamação o aumento de esfingolípídeos VLDL pode resultar no acúmulo de partículas aterogênicas remanescentes⁶⁶.

2.3.2 Metabolismo do LDL

Embora níveis elevados de colesterol total e do colesterol LDL diminuam durante a infecção e inflamação em humanos, algumas outras alterações no metabolismo do LDL podem ocorrer promovendo a aterosclerose. Por exemplo, em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) além do LDL encontrar-se reduzido, também apresenta redução no tamanho de suas partículas, resultando em pequenas partículas densas. Estas partículas são mais pró-aterogênicas porque elas têm uma afinidade maior em se ligar aos receptores de LDL, diminuindo o clearance e aumentando o tempo de permanência destas partículas na circulação. Essas pequenas e densas partículas atravessam mais eficazmente a barreira endotelial, ligam-se aos proteoglicans na íntima do vaso, levando a uma maior retenção de LDL. Além disso, essas partículas são mais susceptíveis a modificações oxidativas, resultando num rápido acúmulo de colesterol nos macrófagos e conseqüentemente colaborando para o desenvolvimento da aterosclerose⁶⁷.

Alguns trabalhos têm demonstrado que a proteína C reativa (PCR) associada ao LDL e VLDL, está presente nas lesões ateroscleróticas. Níveis séricos elevados de PCR têm sido relacionado a fator de risco independente para DAC, o que sugere que a aterosclerose seja uma doença inflamatória. A PCR liga-se ao LDL oxidado e aos fosfolípídeos oxidados, que depois são fagocitados por macrófagos, promovendo a formação de células espumosas^{68,69}.

O LDL circulante é mais enriquecido em vários esfingolípídeos, incluindo esfingomiéline, ceramida e glicoceramida durante a infecção e inflamação. Quando a esfingomiéline no LDL é liberada na parede arterial, ela pode ser parcialmente convertida em ceramida pela esfingomiélinase da parede arterial. Como os lipopolissacarídeos e as citocinas aumentam os níveis circulantes de esfingomiélinase secretória, eles podem aumentar a produção de ceramida. Esta promove a agregação lipoprotéica, estimulando a fagocitose do LDL pelos macrófagos⁷⁰.

2.3.3 Metabolismo do HDL

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) protegem o desenvolvimento da doença coronariana aterosclerótica. Em parte, isto reflete a habilidade do HDL promover o efluxo de colesterol dos macrófagos na parede arterial. Porém, sabendo-se que a aterosclerose é uma doença inflamatória, ela pode também refletir propriedades anti-inflamórias do HDL. Inversamente, a inflamação reduz a concentração de HDL e possivelmente compromete a função anti-aterogênica destas lipoproteínas⁷¹.

Os efeitos da inflamação sobre o HDL são resultado principalmente da atividade da fosfolipase secretória A2, um reactante da fase aguda que está presente em altas concentrações no plasma numa variedade de estados inflamatórios e que tem a habilidade de remodelar o HDL⁷².

Como mencionado anteriormente, o HDL é formado a partir de lipídios livres ou apolipoproteínas pobres em lipídeos provenientes principalmente do espaço extracelular. Numa reação que envolve ATP, fosfolípídeos e colesterol, o HDL é transformado em HDL discoidal pré-beta. O colesterol HDL discoidal pré-beta é esterificado pela lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT) numa reação que converte o HDL discoidal em HDL esférico. A LCAT também aumenta o tamanho do HDL esférico. Este é ainda remodelado pela colesterolil

ester transfer protein (CETP) que transfere colesterol ester dos HDL para outras lipoproteínas e pela lipase hepática que hidrolisa HDL triglicérido num processo que reduz o tamanho do HDL e leva à dissociação de pré-beta-migrating, apolipoproteína pobre em lipídeo (apo) A1 das partículas. Esta última também é gerada como um produto da remodelação do HDL pela proteína fosfolipídeo transferase. É por isso que o HDL participa de contínuos processos de remodelamento durante sua circulação no ⁷³.

O remodelamento do colesterol HDL pode ser responsável pelas alterações importantes das lipoproteínas durante o estado de infecção e inflamação. Estas alterações são mediadas por reactantes da fase aguda que circulam no plasma durante esta fase. Dois destes reactantes são a proteína amiloidose sérica (AS) e a fosfolipase secretória A2, que se encontram em concentrações elevadas durante a infecção e inflamação ⁷³.

A amiloidose sérica (AS) é um reactante da fase aguda que é sintetizada no fígado e é liberada no plasma na presença de infecção e inflamação, assim como em resposta ao trauma ou cirurgia. No plasma, a maior parte da AS é transportada como um componente do HDL, pelo qual ela tem alta afinidade. A presença da AS no HDL inibe a esterificação do HDL mediada pela LCAT e diminui a habilidade do HDL proteger contra a oxidação do LDL. Estes efeitos da AS sobre a esterificação do colesterol em HDL e sobre as propriedades anti-oxidantes do HDL diminuem as propriedades anti-aterogênicas destas lipoproteínas. Entretanto, nem todos os efeitos da AS comprometem seu potencial efeito anti-aterogênico, uma vez que a presença da amiloidose sérica no HDL não reduz a capacidade do HDL inibir a adesão molecular em células endoteliais ativadas ⁷⁴⁻⁷⁶.

Embora uma diminuição inicial no transporte reverso do colesterol (TRC) durante a resposta da fase aguda possa ser benéfica quando ela redireciona o colesterol em direção aos macrófagos para defesa do hospedeiro, uma resposta da fase aguda prolongada e mantida,

como visto nas infecções e inflamações crônicas, podem continuamente prejudicar o TRC, ocasionando deposição de colesterol nos macrófagos e promovendo a aterogênese⁷⁷.

Durante a infecção e inflamação, são observados níveis elevados de ceruloplasmina e níveis reduzidos de transferrina. Ambas proteínas circulam no plasma ligadas ao HDL. Níveis elevados de ceruloplasmina e níveis reduzidos de transferrina diminuem a função antioxidante do HDL durante a RFA, convertendo o HDL em uma lipoproteína pró-oxidante, pró-inflamatória e pró-aterogênica. Estas alterações causam diminuição na eficácia do TRC, aumentando o processo aterogênico⁷⁸.

A infecção pode exercer efeito direto sobre os macrófagos aumentando o risco de aterosclerose. Os lipopolissacarídeos e as citocinas (FNT e IL-1) ativam os macrófagos para acumular lipídeos. Os macrófagos, por sua vez, acumulam mais triglicerídeos e colesterol ester das lipoproteínas do que as células não estimuladas. A infecção por *Chlamydia pneumoniae*, por exemplo, induz a formação de células esponjosas na presença de LDL, promovendo a aterogênese⁷⁹.

2.4 Efeitos benéficos das alterações no metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas

Alguns autores têm proposto que as alterações que ocorrem no metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas observadas durante a resposta do hospedeiro à infecção e inflamação incluem efeitos anti-infecciosos e anti-inflamatórios que podem contribuir para a defesa do hospedeiro. Existem evidências de que as lipoproteínas fazem parte da imunidade nata do hospedeiro, contribuindo para a proteção imediata contra infecção e inflamação⁵³.

2.4.1 Nas infecções bacterianas

Vários estudos têm mostrado que as lipoproteínas, incluindo HDL, quilomicrons, VLDL, LDL e LP(a) se ligam e neutralizam os lipopolissacarídeos (LPS) *in vitro*⁸⁰. Tem-se observado também que a neutralização dos LPS protege os animais e os humanos da febre, hipotensão e morte, sugerindo que as lipoproteínas podem ter um papel terapêutico durante a endotoxemia provocada por bactérias gram-negativas, como visto em ratos após ligadura do ceco e consequente indução de sepse por bactérias gram-negativas^{81,82}.

Algumas outras proteínas associadas a lipoproteínas, incluindo a lipopolissacarídeo ligado à proteína-LBP (lipopolysaccharide binding protein) podem se ligar e ajudar a modular a inativação dos lipopolissacarídeos pelas lipoproteínas. A LBP é uma proteína positiva da fase aguda carregada em lipoproteínas. Durante a infecção, a concentração de LBP aumenta muitas vezes. A LBP encontra-se associada ao HDL, VLDL, LDL e aos quilomicrons. Ela se une ao lipídeo A dos lipopolissacarídeos, modulando seu efeito e ajudando catalisar o processo. O metabolismo dos lipopolissacarídeos ligados às lipoproteínas encontra-se alterado, levando à ativação dos monócitos e macrófagos amenizando seus efeitos tóxicos e acelerando seu clearance. O aumento das lipoproteínas ricas em triglicérides e LBP durante a sepse pode, portanto, ser benéfico para o hospedeiro durante a infecção bacteriana^{83,84}.

2.4.2 Nas infecções viróticas

As lipoproteínas também se ligam e neutralizam uma grande variedade de vírus, incluindo vírus da rubéola, Epstein-Barr, Herpes simples, HIV, Coxsackie vírus, poliovírus, entre outros. O VLDL e LDL são particularmente ativos contra certas viroses, como os togavírus e rabdoviroses, enquanto o HDL possui atividade antiviral⁵³.

Quando as lipoproteínas foram separadas em componentes lipídios e protéicos, observou-se que a neutralização de algum vírus foi atribuída ao componente lipídico, especialmente fosfolípídeo e colesterol. Entretanto, as apolipoproteínas também se ligam e inativam certos vírus. Quando células foram infectadas com vírus na presença de HDL, os vírus foram retidos na superfície celular, sugerindo que o HDL inibe a penetração do vírus no interior da célula⁸⁵.

Muitos vírus, como os rinovírus e o vírus da hepatite C, usam o receptor do LDL para entrar na célula. Níveis elevados de LDL durante a infecção se ligam mais rapidamente aos receptores do LDL, competindo com os vírus e impedindo a fagocitose do vírus e protegendo o hospedeiro contra a infecção viral⁸⁶.

2.4.3 Nas infecções parasitárias

As lipoproteínas protegem o hospedeiro de certas infecções parasitárias, incluindo o trypanosoma, a malária e o *Schistosoma*⁸⁷⁻⁸⁹.

A *Schistosomíase* é uma infecção parasitária do sistema hepato-portal causada pelo schistosoma. A resistência à infecção pelo schistosoma pode ser mediada pelas lipoproteínas através de vários mecanismos. A infecção pelo *Schistosoma* causa um aumento nos níveis séricos de PCR, uma proteína da fase aguda que se encontra associada ao VLDL e LDL. A PCR ativa plaquetas tornando-as citotóxicas ao *schistosoma in vitro*. Além das plaquetas, monócitos podem matar o schistosômulo. Devido ao LDL e ao LDL oxidado ligar-se à superfície do *schistosoma*, monócitos são ativados, gerando uma espécie de oxigênio tóxico, que oxida o LDL ligado ao parasita. Isto permite a endocitose do LDL oxidado dentro dos monócitos via receptor scavenger. A remoção do LDL ligado ao parasita expõe ainda mais o parasita ao ataque de monócitos ativados e de outras células imunológicas^{89,90}.

2.5 *Schistosoma mansoni*

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquistossomose é uma doença milenar, com os primeiros relatos datados de 3500 AC, onde foram verificados ovos do *Schistosoma* em múmias egípcias. Atualmente, afeta mais de 200 milhões de pessoas em 76 países, assim distribuídos na África, Ásia e América (figura 2). Dez por cento dos indivíduos infectados apresentam a forma severa da doença e 50 a 60%, ou seja, mais de 100 milhões de pessoas, apresentam manifestações da doença, constituindo um importante problema de saúde pública⁹¹.

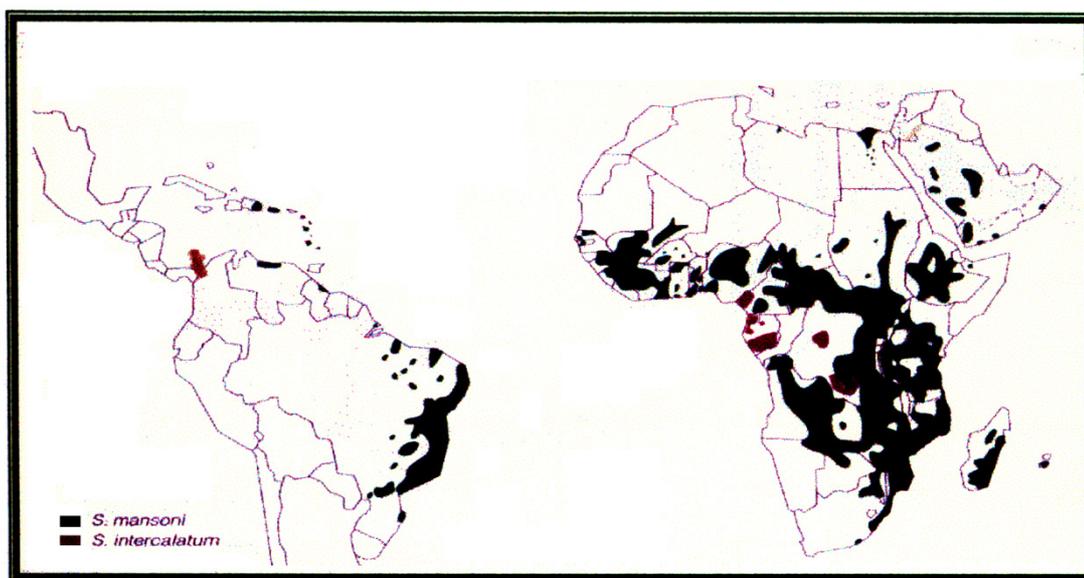


Figura 2. Distribuição global da esquistossomose causada pelo *S. mansoni* e *S. intercalatum*⁹¹

O *Schistosoma* foi descoberto em 1851 por Theodore Bilharz que confirmou a presença de vermes, hoje conhecido como *Schistosoma hematobium*, em vasos mesentéricos durante autópsias de camponeses egípcios. Em 1902, Manson encontrou ovos com espinha lateral em pacientes das Antilhas, admitindo uma nova espécie de *Schistosoma*. Esta nova espécie foi classificada como *S. mansoni* por Sambon em 1907. Em 1914 foi descoberto o hospedeiro intermediário do *S. japonicum*, o molusco do gênero *Oncomelania*. E, em 1915, na

África, foram identificados os hospedeiros intermediários do *S. haematobium*, o *Bulinus* e o do *S. mansoni*, o *Biomphalaria*, respectivamente⁹².

Dentre as seis espécies de schistosoma que infectam o homem (*S. mansoni*, *S. hematobium*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. mekongi* e *S. malayensis*), somente o *S. mansoni* é encontrado no Brasil. Os hospedeiros naturais intermediários do *S. mansoni* são *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*⁹³.

Provavelmente, a esquistosomose foi introduzida no Brasil através do tráfico de escravos oriundos da África. Atualmente, as áreas de maior transmissão da esquistosomose ocorrem entre o Maranhão até o Espírito Santo e Minas Gerais. Áreas estas consideradas endêmicas. Existem ainda focos isolados no Distrito Federal e nos Estados do Pará, Piauí, Goiás, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, provenientes da imigração destas áreas. Os estados que apresentam maior prevalência são: Alagoas (11,4%), Sergipe (10,2%) e Pernambuco (9,4%) (figura 3). Estima-se que neste último, dos seus 115 municípios, 82 são considerados endêmicos^{94,95}.

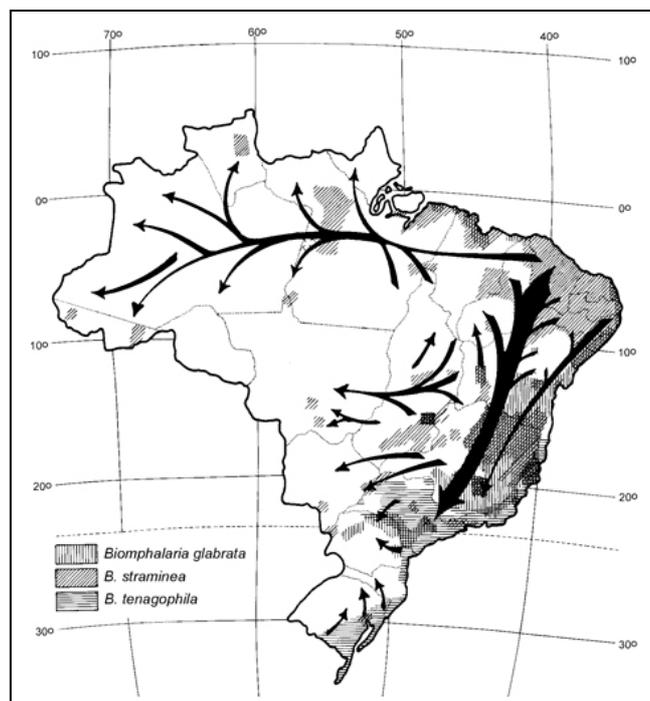


Figura 3. Distribuição da Biomphalaria no Brasil⁹⁵

Em Pernambuco, Aggeu Magalhães, Aloízio Bezerra Coutinho, Raimundo de Barros Coelho, Durval Lucena, Luiz Inácio e Lourinaldo Gouveia, da Escola de Patologia de Pernambuco, foram responsáveis pela investigação e divulgação pioneiras sobre diferentes aspectos epidemiológicos, histopatológicos e esplenomegalia⁹⁶.

2.6 Patogênese da esquistossomose

Em relação à patologia e à patogênese da esquistossomose, existem duas fases distintas: a) uma fase inicial, também chamada de fase infestativa e b) uma fase pós-postural. A primeira tem início no momento em que as cercárias penetram no hospedeiro e termina quando os parasitos se localizam no sistema porto-mesentérico. Suas manifestações são decorrentes da ação das cercárias e metacercárias durante a migração através dos tecidos ou secundária à morte e desintegração dos esquistossômulos. A segunda fase se inicia quando os parasitos atingem a maturidade e se instalam no seu habitáculo usual e as fêmeas iniciam a postura. As lesões tissulares dessa fase dependem da disseminação embólica dos ovos ou da reação granulomatosa peri-ovular e da morte espontânea ou provocada dos vermes adultos na luz vascular, levando a fenômenos obstrutivos e inflamatórios^{96,97}

A patogenia da esquistossomose está ligada a vários fatores, tais como: cepa do parasito, carga parasitária adquirida, idade, estado nutricional, fatores genéticos e resposta imunitária do indivíduo infectado. De todos estes fatores, os dois mais importantes são a carga parasitária e a resposta imunológica do paciente. As fases do ciclo evolutivo do *S. mansoni* que estão relacionadas com danos ao homem são: as cercárias, os esquistossômulos (forma imatura do helminto), os ovos e os vermes adultos^{96,98}.

Logo após a penetração das cercárias no hospedeiro, surgem lesões na pele, chamadas de dermatite cercarianas que se caracterizam por erupção urticariforme, edema, pequenas pápulas e dor local. O mecanismo pelo qual ocorre a penetração das cercárias

através da pele do hospedeiro depende de uma integração de fatores: (1) As cercarias sintetizam e eliminam enzimas proteolíticas necessárias à passagem através da pele do hospedeiro; (2) A idade do hospedeiro interfere na penetração das larvas na pele, uma vez que quanto maior a idade, mais espesso é o estrato córneo da pele, ocasionando uma exaustão das reservas de glicogênio das cercarias provocado pelo trabalho mais ativo e prolongado das mesmas; (3) A idade das cercárias também influencia, uma vez que 30 a 90% das cercárias eliminadas do caramujo entre oito a vinte e quatro horas morrem, respectivamente, durante a fase de penetração⁹⁶.

Os esquistossômulos são responsáveis pelos sintomas na fase pré-postural. O produto da destruição do parasita causa uma sintomatologia variada que se caracteriza principalmente por mal-estar, febre, tosse, mialgias e outros⁹⁸.

Alguns ovos podem embolizar para ramos da circulação portal no fígado, dando início à forma hepatoesplênica da doença. A reação granulomatosa devido à presença de ovos do parasito nessa região, leva à inflamação perisinusoidal e à fibrose periportal (fibrose de Symmers)¹⁰³. Essa peripileflebite granulomatosa provoca uma retração da cápsula hepática (cápsula de Glisson) pelo fibrosamento dos espaços porta, mantendo a integridade do parênquima hepático. Dessa forma, não se observa cirrose hepática, visto que a estrutura e a síntese hepatocelular continuam preservadas. O que se nota realmente é a fibrose do fígado. A retração da cápsula hepática induz a formação de saliências ou lobulações na superfície do fígado. Podem-se observar hepatomegalia, esplenomegalia, hipertensão portal, varizes esofágicas e outros⁹⁹.

As lesões relacionadas diretamente com a retenção de vermes mortos podem ser decorrentes de: 1) embolia do verme em vaso de diâmetro superior a 5mm; 2) fenômenos inflamatórios e necróticos com comprometimento do vaso obstruído; 3) cicatriz fibrosa retrátil com obstruções e destruição vascular. E as lesões secundárias provocadas pela alteração da

dinâmica circulatória intra-hepática podem ser devidas a: 1) atrofia parenquimatosa no setor comprometido pela obstrução vascular portal; 2) alterações das vias vasculares intra-hepáticas decorrentes de desvios circulatórios por formação de septos anastomóticos, sobrepassando lóbulos que se atrofiam gradualmente; 3) formação de um eixo fibroso no espaço portal inicialmente comprometido e que age como força atrativa para os sucessivos fenômenos atróficos parenquimatosos^{100,101}.

2.6.1 Formas clínicas da esquistossomose mansônica

Com o verme já instalado no organismo humano, mas precisamente nas veias mesentéricas, podem ocorrer duas formas clínicas da doença: a forma aguda^{97,102}, muitas vezes despercebida, e a forma crônica, na qual podem aparecer as formas graves^{97-99,103}.

Na forma aguda, os sintomas são mediados por complexos imunes que na maioria dos casos se formam após o depósito de ovos nos tecidos do hospedeiro. Além disso, alguns sintomas decorrem de uma reação de hipersensibilidade do hospedeiro aos antígenos solúveis secretados pelos ovos. Os sintomas mais comuns incluem febre, dor de cabeça, mialgias generalizadas, dor no quadrante superior direito, diarreia com presença de sangue, hepatomegalia e esplenomegalia^{97,102}.

Na fase aguda, o diagnóstico diferencial se faz com calazar, mononucleose infecciosa, febre tifóide, doença de chagas aguda, salmonelose septicêmica, brucelose, leucoses agudas, malária e hepatites virais¹⁰².

A forma crônica é caracterizada pela resposta imune do hospedeiro ao ovo do schistosoma (reação granulomatosa). A intensidade e a duração da infecção determinam a quantidade de antígeno liberado e a severidade da doença fibro-obstrutiva crônica. A maioria dos granulomas se desenvolve em locais de grande acúmulo de ovos como o intestino,

principalmente nas porções distais do intestino grosso, como a região retossigmoideana, e o fígado¹⁰³.

Ovos retidos na parede do intestino induzem a inflamação, hiperplasia, ulcerações, formações de microabcessos e polipose. Diarréia mucossanguinolenta, dores abdominais, tenesmo, períodos de constipação são alguns dos sintomas intestinais. Em alguns casos pode haver fibrose do retosigmoide, além da presença de massas inflamatórias no cólon que podem simular neoplasia¹⁰³.

O diagnóstico da forma intestinal e hepatointestinal é baseado, principalmente na positividade do exame parasitológico das fezes, e nos dados epidemiológicos e clínicos. Outros exames mais sofisticados como testes intradérmicos, testes imunológicos, biópsia retal ou hepática e ultra-sonografia são poucas vezes necessários^{97,98,103}.

De forma indireta, a doença provocada pelo *S. mansoni* também pode acometer os rins provocando glomerulonefrite membranoproliferativa esquistossomótica. Esta se caracteriza por uma reação de hipersensibilidade do tipo III, onde complexos antígeno-anticorpos podem chegar até os glomérulos e produzir lesão tecidual através da sua capacidade de ativar o sistema complemento. Histologicamente, esse distúrbio se caracteriza pelas alterações da membrana basal, proliferação de células glomerulares e infiltração por leucócitos¹⁰⁴.

A forma hepatoesplênica, caracterizada pelo comprometimento e crescimento do fígado e do baço, é a forma evolutiva mais típica da esquistossomose, onde são observadas as manifestações anatômicas e clínicas resultantes das lesões teciduais provocadas principalmente pela ação do ovo de *S. mansoni*. Nas áreas endêmicas, a forma hepatoesplênica é encontrada em 2 a 7% dos indivíduos infectados, sendo necessário entre 5 e 15 anos, a partir do início da infecção, para que esta forma se manifeste e de 3 a 5 anos para a progressão da forma intestinal para a hepatoesplênica¹⁰⁵.

A forma hepatosplênica compensada ocorre mais frequentemente em jovens com idade entre 15 e 30 anos. Geralmente, estes pacientes apresentam bom estado geral e habitualmente apresentam sintomatologia de pequena intensidade caracterizada por fraqueza geral, falta de apetite, sensação de plenitude gástrica pós-prandial, intolerância a certos alimentos, principalmente a farináceos e gorduras, cólicas, crises esporádicas de diarreia e sensação de peso no hipocôndrio esquerdo. Não se observam sinais de insuficiência hepática, embora o fígado e o baço apresentem volumes aumentados. Muitos pacientes se mantêm assintomáticos, não sendo raro ocorrer hemorragia digestiva como primeiro sintoma¹⁰¹⁻¹⁰³.

Dos pacientes com a forma hepatoesplênica, 15 a 20% podem apresentar a forma cardiopulmonar hipertensiva e 10 a 15% a forma nefropática esquistosomótica associadas, respectivamente¹⁰¹.

Nos estágios iniciais, o fígado aumenta as custas do lobo esquerdo, que se apresenta de consistência endurecida e de superfície lisa. Com a evolução da doença, o fígado vai se tornando mais endurecido e nodular. Assim como a esplenomegalia inicialmente é causada pela hiperplasia reticuloendotelial devido à estimulação antigênica e posteriormente concomitante ao aparecimento da fibrose hepática e da hipertensão portal, vai havendo congestão venosa, conhecida como fase fibrocongestiva^{98,106,107}.

Nas crianças é observado um retardo no crescimento e desenvolvimento (estatural, ósseo, sexual e psíquico). Com o tratamento cirúrgico (esplenectomia) ou medicamentoso observa-se uma melhora nesses parâmetros acima citados¹⁰⁸⁻¹¹².

A lesão característica da esquistosomose hepatoesplênica é a fibrose periportal ou fibrose de Symmers. A fibrose hepática causa, como conseqüência, bloqueio ao fluxo portal intrahepático em diferentes graus, gerando hipertensão porta. Clinicamente, a hipertensão porta se caracteriza pela formação de varizes de esôfago e episódios de hemorragia digestiva

alta. Na esquistossomose hepatoesplênica além do bloqueio pré-sinusoidal, a pressão porta também se eleva pelo hiperfluxo portal secundário à esplenomegalia^{113,114}.

2.6.2. Papel do colesterol na esquistossomose mansônica

Pouco se sabe em relação às alterações do metabolismo lipídico causadas pelo *S. mansoni*. Entretanto, alguns trabalhos realizados em ratos de laboratório, têm demonstrado um efeito neutralizante após a ingestão de dietas ricas em colesterol. O mecanismo pelo qual isso acontece parece ser devido à modulação do metabolismo dos lipídeos do hospedeiro, levando a uma redução na concentração do colesterol total no sangue²³.

Estudo sobre o metabolismo do colesterol em parasitos esquistossomos pareados e não-pareados sugeriu que a transferência de colesterol normal em vermes pareados é bidirecional e que isso é facilitado pelo contato físico entre membranas justapostas. Alterações do colesterol em vermes esquistossomos podem ser parcial ou totalmente conseqüência da troca normal do tegumento da molécula¹¹⁵.

Os vermes do *S. mansoni* machos e fêmeas adultos são capazes de incorporar colesterol e convertê-lo em vários metabólitos. No entanto, foi observado redução significativa nos níveis do perfil lipídico de ratos infectados pelo *S. mansoni*. Estas alterações poderiam ser atribuídas aos vários metabólitos liberados pelo parasito que afetam o tecido hepático do hospedeiro resultando numa diminuição da síntese destes parâmetros e da sua liberação na circulação. A habilidade do *Schistosoma* converter colesterol em seus metabólitos mostra que é uma propriedade adquirida, usada somente por adultos e que é especificamente ativada durante o pareamento¹¹⁶.

2.6.3 Perfil lipídico em portadores de esquistossomose hepatoesplênica

Vários trabalhos têm demonstrado anormalidades do metabolismo lipídico em portadores de esquistossomose hepatoesplênica, caracterizadas por alterações nos níveis plasmáticos e na composição das membranas plasmáticas. Na forma hepatoesplênica observa-se redução na concentração do colesterol total (CT), do colesterol esterificado (CE) e aumento do colesterol livre (CL), aumento da concentração da fosfatidilcolina ou lecitina com diminuição da lisofosfatidilcolina e redução da fosfatidil etanolamina; aumento da relação molar colesterol/fosfolipídios; diminuição dos níveis de triglicerídeos; redução da atividade da lecitil:colina aciltransferase (LCAT) e diminuição da HDL¹⁶⁻¹⁸. Estas alterações se devem em grande parte à redução da atividade da LCAT. Esta enzima é uma glicoprotéica sintetizada no fígado pelos hepatócitos e liberada na circulação sanguínea onde catalisa a reação de esterificação do colesterol. Esta ação ocorre pela transferência de um ácido graxo insaturado da posição 2-Sn da fosfatidilcolina para a hidroxila do colesterol livre⁶¹.

A LCAT participa ativamente do transporte reverso do colesterol dos tecidos para o fígado, onde o mesmo é metabolizado e também participa do metabolismo das lipoproteínas plasmáticas. Nas doenças hepáticas e nas deficiências genéticas assim como na esquistossomose mansônica hepatoesplênica, observa-se redução significativa na atividade e na microheterogeneidade, ou até mesmo ausência desta enzima^{16,17}.

2.7 Doença aterosclerótica periférica

2.7.1. Prevalência da doença arterial periférica em indivíduos assintomáticos

A prevalência da doença arterial obstrutiva periférica (DAOP) baseada em testes objetivos varia de 3% a 10%, aumentando para 15% a 20% em pessoas com mais de 70 anos de idade¹¹⁷⁻¹¹⁹. A prevalência da DAOP assintomática avaliada no Estudo Arterial de Edinburgo, usando o duplex scan, encontrou oclusão de uma artéria maior na perna em pelo menos 1/3 dos pacientes examinados¹²⁰. Em pacientes com idade entre 50 e 69 anos e maior que 70 anos, com fator de risco para doença vascular associado (tabagismo, diabetes) a prevalência foi de 29% quando comparado à população geral¹²¹.

De uma maneira geral, pode-se deduzir que para cada paciente sintomático existem pelo menos 3 a 4 indivíduos portadores de DAOP assintomáticos¹²⁰⁻¹²¹.

2.7.2 Prevalência da doença arterial periférica em indivíduos sintomáticos

A claudicação intermitente é o sintoma mais característico da DAOP. Geralmente é diagnosticada clinicamente pela história de dor na musculatura da perna ao deambular que alivia no repouso. O diagnóstico clínico de claudicação nem sempre é fácil de ser realizado, uma vez que, por ser um sintoma, é extremamente difícil prever a presença da lesão obstrutiva. Por exemplo, pacientes com claudicação severa poderão não apresentar sintomas devido a uma vida sedentária. O contrário também pode ser verdadeiro: alguns pacientes livres de DAOP apresentam sintomatologia de claudicação importante na ausência de obstrução vascular (p. ex. estenose espinhal)^{120,121}.

A incidência anual da claudicação intermitente (CI) é mais difícil de medir e provavelmente menos importante do que sua prevalência. Esta última parece aumentar cerca de 3% em pacientes com idade em torno dos 40 anos para 6% em pacientes de idade de 60 anos. Em indivíduos relativamente jovens, a claudicação é mais comum em homens, porém em idade mais avançada, existe pouca diferença entre homens e mulheres. E o mais interessante: cerca de 10 a 50% dos portadores de claudicação nunca consultaram o médico sobre seus sintomas¹²².

2.7.3 Epidemiologia da doença arterial periférica em relação a grupos étnicos

Indivíduos de etnia não-branca constituem fator de risco para DAOP. A raça negra aumenta o risco de DAOP em pelo menos duas vezes e não tem relação com níveis mais elevados de outros fatores de risco como diabetes, hipertensão ou obesidade¹²³⁻¹²⁵.

2.7.4 Fatores de risco para doença arterial periférica

- a) Raça: Alguns estudos têm revelado que a DAOP é mais comum em indivíduos da raça negra não-hispânicos do que em brancos, acontecendo em 7,8% e 4,4%, respectivamente¹²³⁻¹²⁵.
- b) Gênero: A prevalência da DAOP, sintomática ou assintomática, é ligeiramente maior em homens do que em mulheres, principalmente em indivíduos jovens. Estima-se que a relação entre homens e mulheres varie entre 1:1 a 2:1, chegando até a 3:1 nas formas mais severas da doença^{124,125};
- c) Idade: Tanto a incidência quanto a prevalência da DAOP aumenta significativamente e proporcionalmente com a idade¹²⁶ (figura 4);

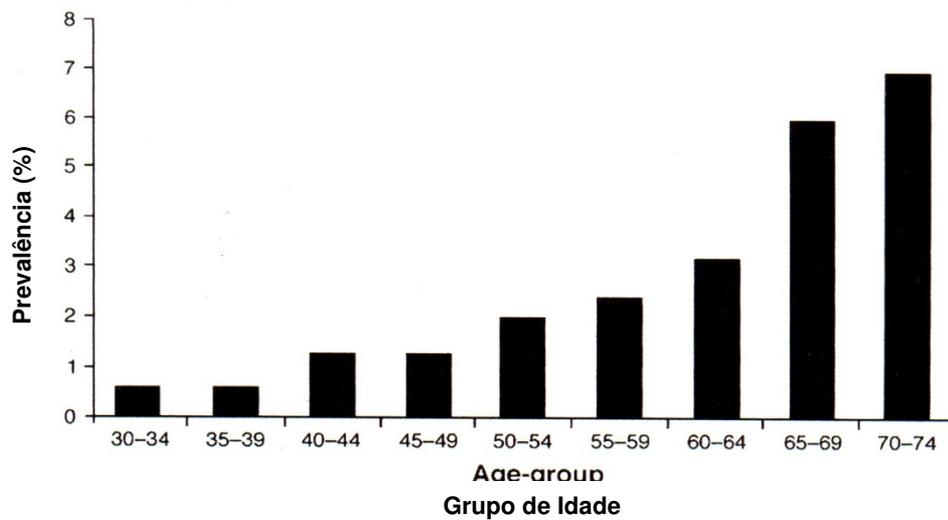


Figura 4. Prevalência da DAOP proporcionalmente com a idade¹²⁶

- d) Tabagismo: A DAOP ocorre numa frequência três vezes maior em fumantes do que em não fumantes. A associação entre tabagismo e DAOP pode ser maior do que a relação entre tabagismo e doença da artéria coronariana. Além disso, geralmente o diagnóstico de DAOP é feito uma década mais precoce do que em não fumantes. A gravidade da doença tende a aumentar nos fumantes e está relacionado com o número de cigarros fumados. Fumantes inveterados têm um risco quatro vezes maior de desenvolver claudicação intermitente quando comparado aos não fumantes. Enquanto que a suspensão do cigarro provoca um declínio na incidência da claudicação. No Estudo Arterial de Edinburgh, verificou-se um risco relativo de 3,7 vezes em desenvolver claudicação nos fumantes contra 3,0 em ex-fumantes (que tinham parado de fumar pelo menos há 5 anos)^{119,121,126};
- e) Diabetes mellitus: A claudicação intermitente é duas vezes mais frequente entre pacientes diabéticos do que não-diabéticos. Estima-se que em diabéticos, para cada aumento de 1% na hemoglobina glicosilada existe um aumento correspondente do risco de desenvolver DAOP de 26%. A resistência à insulina é

um fator de risco para a DAOP mesmo em indivíduos sem diabetes, elevando o risco para aproximadamente 40% a 50%. Além disso, em pacientes com diabetes a DAOP é mais agressiva, e apresenta um risco maior de perda de membro por amputação de cinco vezes mais do que nos não-diabéticos. Isto é contribuído pela neuropatia sensitiva e diminuição a resistência à infecção^{121,126,127};

- f) Hipertensão: Está relacionado com todas as formas de doença cardiovascular, incluindo a DAOP. Entretanto o risco relativo para desenvolver a doença é menor do que em diabetes ou tabagistas^{120,121,126}
- g) Dislipidemia: Pacientes com DAOP apresentam níveis significativamente mais elevados de triglicerídeos, colesterol LDL, triglicerídeos VLDL, proteínas VLDL, lipoproteínas de densidade intermediárias (colesterol IDL) e níveis mais baixos do colesterol HDL do que em controles. Alguns estudos sugerem que o tabagismo pode aumentar o efeito da hipercolesterolemia. Existe evidência que o tratamento da hiperlipidemia reduz tanto a progressão da DAOP como a incidência da claudicação intermitente. A associação entre DAOP e hipertrigliceridemia está relacionada com a progressão e com complicações da DAOP. A lipoproteína (a) é um fator de risco independente para a DAOP. Níveis elevados de colesterol (>270mg/dl) está associado com uma incidência duas vezes maior de claudicação intermitente. Porém, o melhor preditor de ocorrência de DAOP é a razão entre o colesterol total e o HDL^{121,126,128};
- h) Marcadores inflamatórios: Níveis elevados da proteína C reativa (PCR) estão relacionados como fator de risco para a doença cardiovascular e como fator preditor para futuro risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC) independentemente de outros fatores de risco cardiovasculares. Alguns estudos têm mostrado que a PCR encontra-se aumentada em indivíduos

- assintomáticos que desenvolveram DAOP ao longo dos 5 anos subsequentes, quando comparados ao grupo controle que permaneceram assintomáticos^{129,130};
- i) Hiperviscosidade e estado de hipercoagulabilidade: Níveis elevados de hematócrito e de fibrinogênio estão relacionados com DAOP. Tanto a hiperviscosidade quanto a hipercoagulabilidade também têm sido mostradas como marcadores de risco para um prognóstico pior¹²⁶;
 - j) Hiperhomocisteinemia: Pacientes portadores de doença vascular apresentam níveis mais elevados de homocisteína plasmática, quando comparado com a população geral, que apresenta uma prevalência de apenas 1%. Em pacientes jovens, portadores de DAOP 30% apresentam níveis elevados de homocisteína. A hiperhomocisteinemia pode ser um fator de risco independente para aterosclerose e um fator de risco mais forte para a DAOP do que para a artéria coronariana¹²⁶;
 - k) Insuficiência renal crônica (IRC): Existe uma associação entre IRC e DAOP provavelmente casual e associação independente com futuros eventos de DAOP em mulheres pós-menopausadas¹²³ (figura 5) .

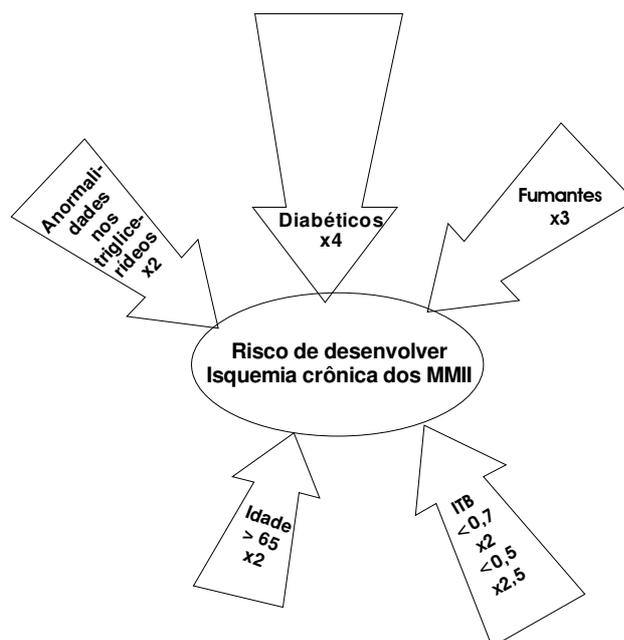


Figura 5. Fatores de riscos da DAOP¹²³

2.8 Avaliação laboratorial não-invasiva para o diagnóstico de aterosclerose

Vários métodos não-invasivos estão atualmente disponíveis para detectar a presença e a severidade da doença aterosclerótica extracoronariana. A aterosclerose de carótida pode ser demonstrada pelo ultra-som duplex e atualmente pela medida do espessamento do complexo médio-intimal da carótida; a aterosclerose da aorta pelo Rx simples de abdome e duplex scan e a doença aterosclerótica obstrutiva das extremidades pelo índice tornozelo-braço e também pelo duplex scan. Estes métodos são usados rotineiramente em estudos para pesquisar aterosclerose na população geral uma vez que são considerados relativamente de baixo custo, não-invasivo e de fácil realização. Eles também apresentam uma forte associação com a presença de doença coronariana e com o tradicional fator de risco cardiovascular¹³²⁻¹³⁴.

2.8.1 Avaliação diagnóstica de pacientes com doença ateromatosa obstrutiva dos membros inferiores pelo índice tornozelo-braço

A medida das pressões dos tornozelos e o índice tornozelo-braço fazem parte de um protocolo de avaliação inicial do paciente com suspeita de doença ateromatosa dos membros inferiores, sendo largamente utilizado nos estudos clínicos e epidemiológicos para determinar a extensão da doença no membro inferior. Do ponto de vista sistêmico, um ITB reduzido é um potente preditor de riscos para futuros eventos cardiovasculares. Quanto mais baixo for o índice, maior o risco para eventos cardiovasculares. Além disso, o ITB é independente de outros fatores de risco¹³⁵⁻¹³⁷.

O índice tornozelo-braço (ITB) está indicado como método diagnóstico inicial de indivíduos com suspeita de DAOP, com idade entre 50 e 69 anos, diabéticos e com história de tabagismo, e para todas as pessoas com idade superior a 70 anos, onde se sabe que a prevalência para aterosclerose periférica neste grupo gira em torno de 29%. Também pode ser usado para avaliar o risco vascular em pacientes assintomáticos^{120,122,136-138}.

O ITB é um teste simples e não-invasivo que pode ser realizado no consultório ou mesmo no leito do paciente. A variabilidade do teste intra-observador, realizado por técnicos devidamente bem treinados, é baixa e gira em torno de 7%. A validade do ITB para detectar estenoses $\geq 50\%$ nas artérias da perna é alta chegando a 90% de sensibilidade e 98% de especificidade, quando comparado à arteriografia, ainda considerado o método diagnóstico padrão-ouro^{22,139-141}.

Um índice tornozelo-braço inferior a 0,9 sugere a presença de doença arterial periférica hemodinamicamente significativa entre o coração e o tornozelo e está associada a um aumento de 3 a 6 vezes no risco de mortalidade por eventos cardiovasculares^{126,142,143}.

Entretanto, em alguns portadores de diabetes e insuficiência renal ou outras doenças que causam calcificação vascular, os vasos tibiais podem não ser compressíveis pelo transdutor, mesmo submetidos a pressões acima de 300mmHg, resultando em pressões falsamente elevadas no tornozelo. Esses pacientes geralmente apresentam índices acima de 1.4. Nesses casos, esses pacientes deverão ser investigados através de outros testes não-invasivos, alternativos, como a aferição da pressão nos artelhos, registro de volume de pulso, medida transcutânea de oxigênio ou pelo duplex scan. Quando qualquer um desses testes é anormal, o diagnóstico de DAOP pode ser feito com segurança¹²⁶.

2.9 Doenças vasculares co-existent

Além da doença ateromatosa obstrutiva dos membros inferiores, a doença da artéria coronariana e a doença das artérias extra e intracranianas são manifestações da aterosclerose, podendo ocorrer de forma sistêmica, acometendo concomitantemente mais de um território^{126,143}.

2.9.1 Aterosclerose coronariana

Estudos sobre a prevalência da doença cardiovascular, revelaram que 40% dos pacientes portadores de doença da artéria coronariana e 60% dos portadores de doença das artérias carótidas apresentam doença aterosclerótica obstrutiva dos membros inferiores. No estudo PARTNERS¹²², 13% dos indivíduos que apresentavam ITB ≤ 0.9 não apresentavam sintomatologia nos territórios coronarianos e cerebral, 16% apresentavam sintomas nos territórios dos membros inferiores e coronariano ou cerebral e 24% tinham sintomas cardíacos, cerebral e um ITB normal. Aproximadamente metade dos pacientes diagnosticados com DAOP é portador de algum grau de isquemia coronariana ou cerebral. Acredita-se que em pacientes hospitalizados, a prevalência de DAC seja maior¹²⁶.

2.9.2. Aterosclerose intra e extracerebral

A correlação entre DAOP e doença cerebral (DC) parece ser menor do que a relação com a doença coronariana. Estudos sobre a prevalência dessas entidades, realizados com o duplex scan mostraram que pacientes portadores de aterosclerose cerebral apresentavam doença coronariana concomitante em 26% a 50% e apenas 5% dos pacientes apresentavam DAOP associada¹²⁶.

O estudo *Reduction of Atherothrombosis for Continued Health* (REACH) observou que 4,7% dos portadores de DAOP sintomática apresentavam doença da artéria coronariana associada, 1,2% tinham doença da artéria cerebral concomitante e 1,6% tinham ambos. Nesta pesquisa, cerca de 65% dos portadores com DAOP tinham evidência de outras doenças vasculares¹⁴⁴ (figura 6).

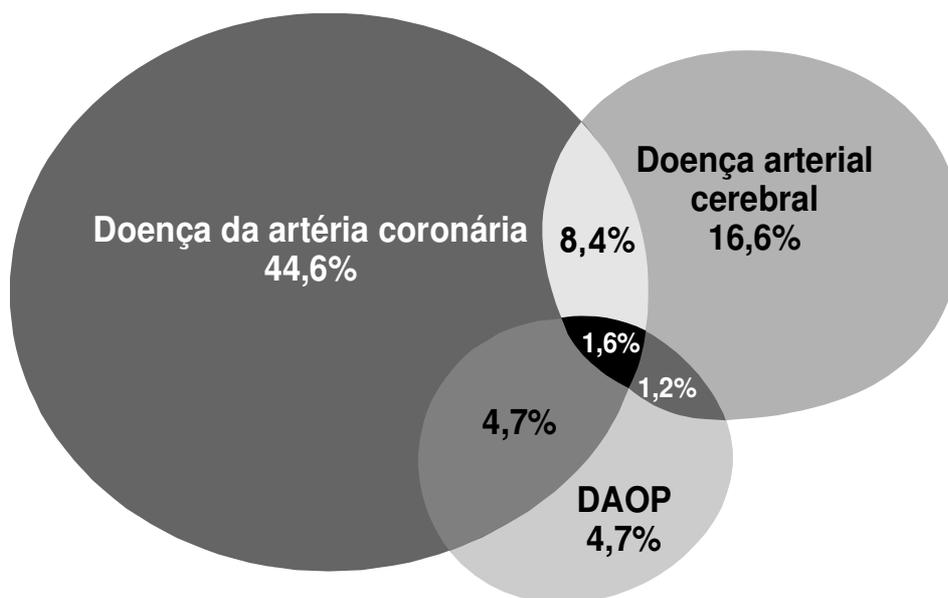


Figura 6. Sobreposição típica na doença vascular afetando diferentes territórios.

Baseado no Estudo de REACH-DAOP¹⁴⁶.

2.10. História do ultra-som Doppler em cirurgia vascular

O efeito Doppler foi descrito teoricamente pela primeira vez em 1842 pelo físico austríaco Johann Christian Andréas Doppler. Sua obra intitulada “Sobre as cores da luz emitida pelas estrelas duplas” apresenta os fundamentos do efeito Doppler, tanto em relação ao som, como em relação à luz. Johann Doppler observou que o comprimento de uma onda sonora produzida por uma fonte em movimento se altera. Quando a fonte está se aproximando em direção ao observador, o comprimento de onde diminui (o som se torna mais agudo); ou se torna maior quando se afasta (fica mais grave)¹⁴⁵.

Nas ondas luminosas este fenômeno é observado quando a fonte e o observador se afastam ou se aproximam com grande velocidade relativa, variando a cor para o vermelho ou para o violeta, respectivamente¹⁴⁵.

O efeito Doppler permite medir a velocidade de objetos através da reflexão de ondas emitidas pelo próprio equipamento de medição (por exemplo, radares), baseado em radiofrequência ou lasers que utilizam frequências luminosas. É muito utilizado para medir a velocidade de automóveis e aviões¹⁴⁵.

Em astronomia, consegue-se medir a velocidade relativa dos objetos celestes luminosos em relação a Terra. Isto permitiu aos astrônomos concluir que o universo está em expansão, pois quanto maior a distância desses objetos, maior o desvio para a cor vermelha¹⁴⁵.

Na medicina, o efeito Doppler é utilizado para medir a direção e a velocidade do fluxo sanguíneo ou dos tecidos cardíacos, sendo que nesse caso, o desvio Doppler ocorre quando os refletores movem-se em relação ao transdutor. Esse desvio consiste na diferença entre as frequências recebidas e emitidas. Sendo assim, a frequência dos sinais de eco dos refletores em movimento pode ser maior ou menor do que a frequência transmitida pelo transdutor dependendo se o movimento ocorre em direção ao transdutor ou em sentido contrário¹⁴⁵.

2.10.1 Equação Doppler

Quando um transdutor ultra-sônico é colocado sobre a superfície da pele, transmite um feixe denominado f_0 . A frequência recebida f_R será diferente de f_0 quando o objeto examinado estiver em movimento, como ocorre com as células vermelhas do sangue. A frequência Doppler (f_D) é definida como sendo a diferença entre as frequências recebidas e as frequências transmitidas e é calculado da seguinte maneira:

$$F_D = f_R - f_0 = \frac{2f_0 V \cos \theta}{c}$$

onde, c é a velocidade do som; V é a velocidade do fluxo e θ o ângulo entre a direção do fluxo e o eixo do feixe ultra-sônico, olhando-se em direção ao transdutor (figura 7).

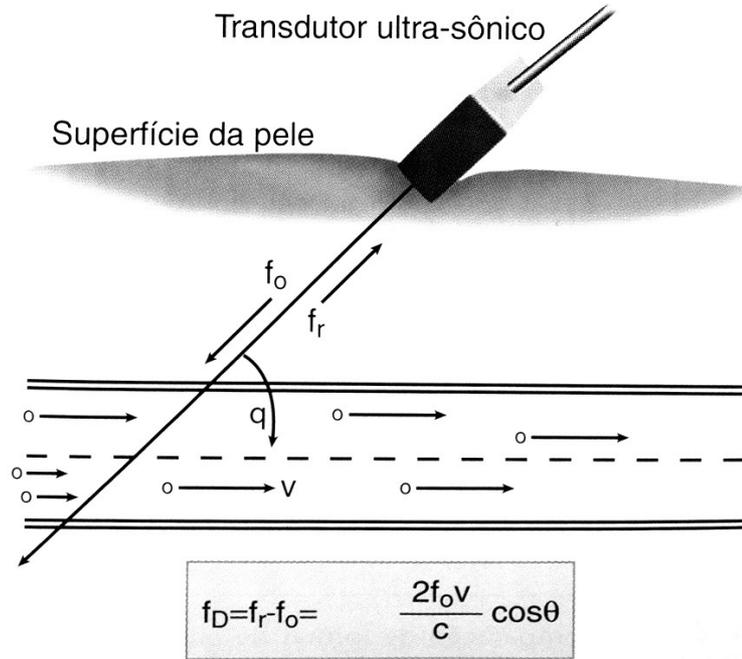


Figura 7. Montagem para detecção de sinais Doppler do sangue. O θ é o ângulo Doppler, que é o ângulo entre a direção do movimento e o eixo axial do feixe, olhando-se para o transdutor¹⁴⁵.

A frequência Doppler é influenciada fortemente pelo ângulo Doppler. Quando o fluxo sanguíneo vai diretamente na direção do transdutor, o θ é 0° e o co-seno de 0° é 1, que é considerado o valor máximo possível para as condições de fluxo. Tipicamente, os feixes ultra-sônicos incidem em ângulos diferentes de 0° , provocando redução na frequência Doppler detectada de acordo com o co-seno 0 ¹⁴⁵.

2.10.2 Equipamentos Doppler de ondas contínuas

Nos equipamentos Doppler de ondas contínuas (OC), o transmissor excita continuamente uma unidade de transmissão do transdutor ultra-sônico, emitindo um feixe contínuo, cuja frequência é f_0 . Os ecos que retornam do transdutor têm frequência f_R . Estes sinais são amplificados no receptor e então enviados ao demodulador para extração do sinal Doppler. Daí, os sinais são multiplicados por um sinal de referência vindo do transmissor, resultando em uma mistura de sinais, parte com frequência igual a $(f_R + f_0)$ e a outra parte com frequência igual a $(f_R - f_0)$. A soma de frequências $(f_R + f_0)$ é muito alta, mais ou menos duas vezes a frequência ultra-sônica, e é facilmente removida por filtragem eletrônica. Isto deixa o sinal com frequência $(f_R - f_0)$ na saída que é justamente o sinal Doppler.¹⁴⁵

Entretanto, os aparelhos de OC não permitem identificar a direção do fluxo sanguíneo, se o mesmo está em direção ao transdutor ou se ao contrário, isto é, se o desvio Doppler é positivo ou negativo¹⁴⁵.

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local de estudo

Este trabalho foi realizado no Laboratório Não-invasivo de Cirurgia Vascular do Centro Diagnóstico José Rocha de Sá – Recife-PE, no Serviço de Cirurgia Geral da Criança e no Serviço de Gastroenterologia, ambos do Hospital das Clínicas (HC) do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), durante o período de setembro de 2006 a fevereiro de 2007.

3.2 Tipo de estudo

O presente estudo foi realizado de forma prospectiva e analítico, com corte transversal em duas populações em estudo.

3.3 Seleção

Foram selecionados 58 indivíduos, com idades entre 20 e 60 anos e idade média de 37,9 anos, a maioria do gênero feminino (63,8%), encaminhados do Serviço de Cirurgia Geral da Criança e do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas (CCS-UFPE) e divididos em três grupos:

- ❖ **Grupo I (EHE)** – composto de dezessete pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de esquistossomose mansônica hepatoesplênica, não operados, sendo 10 mulheres (58,8%) e 7 homens (41,2%), com idade média de $44,8 \pm 10,5$ anos. O peso médio foi de $58,4 \pm 11,7$ Kg, a altura de $1,57 \pm 0,08$ m e IMC (índice de massa corporal) de $23,8 \pm 3,8$. Em relação ao grau de instrução, três (17,6%) eram analfabetos, nove pacientes (52,9%) não tinham o primeiro grau completo, três (17,6%) tinham I grau completo, enquanto que apenas dois (11,8%) tinham concluído o segundo grau. Neste grupo, três pacientes (17,6%) eram hipertensos e um (5,9%) fumava. Nenhum era diabético, dislipidêmico ou tinha doenças ou sintomas relacionados ao sistema cardiovascular.

- ❖ **Grupo II (EHE-OP)** – composto de vinte e um portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica diagnosticados clínica e laboratorialmente, e submetidos à cirurgia para descompressão do sistema porta (esplenectomia total associada à ligadura da veia gástrica esquerda e esclerose de varizes esofágicas). Neste grupo, nove (42,9%) eram homens e 12 (57,1%) mulheres, com idade média de $38, \pm 12,8$ anos. As médias do peso, altura e IMC foram 58 ± 11 Kg, $1,56 \pm 0,07$ m e $23,6 \pm 3,8$, respectivamente. Quanto ao grau de instrução, dois pacientes (9,5%) eram analfabetos, treze (61,9%) não tinham o primeiro grau completo, apenas um tinha completado o I grau e cinco (23,8%) tinham concluído o segundo grau. Oito pacientes (38,1%) eram hipertensos, um (4,8%) dislipidêmico e dois (9,5%) fumavam. Nenhum era diabético ou apresentava doenças ou sintomas relacionados ao sistema cardiovascular. O tempo médio decorrido entre a cirurgia e o exame vascular foi de 11 anos, variando entre 1 e 27 anos, sendo que 76% dos pacientes tinham sido operados há mais de cinco anos.

❖ **Grupo III (grupo controle)** – composto de vinte voluntários sadios, não-esquistossomóticos, pareados para idade, gênero e mesma condição sócio-econômico-cultural. Destes, cinco (25%) eram homens e quinze (75%) mulheres, com idade média de $37,1 \pm 13,6$ anos. As médias do peso, altura e IMC foram $68,2 \pm 14,5$ Kg, $1,58 \pm 0,07$ m e $27,3 \pm 5,1$, respectivamente. Quanto ao grau de instrução, nenhum era analfabeto, nove (45%) não tinham concluído o primeiro grau, quatro (20%) tinham o I grau completo e sete (35%) tinham concluído o segundo grau. Em relação às doenças e fatores de riscos associados à aterosclerose e ao hábito de fumar, quatro pacientes (20%) eram hipertensos, quatro (20%) dislipidêmicos e um (5%) fumava. Nenhum era diabético ou apresentava sintomas relacionados ao sistema cardiovascular.

3.3.1 Critérios de inclusão

Os pacientes incluídos no grupo I (EHE) tiveram seus diagnósticos de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica avançada confirmados através de exame de fezes, pelo método Kato-Katz, e/ou através de ultra-sonografia abdominal, pela presença de fibrose de Symmers. Todos os pacientes deste grupo foram submetidos a tratamento medicamentoso oral com oxaminiquine ou praziquantel, nas dosagens de 20mg/Kg ou 40mg/Kg, respectivamente.

Os pacientes incluídos no grupo II (EHE-OP), além de terem seus diagnósticos de esquistossomose mansônica hepatoesplênica confirmados laboratorial ou ultra-sonograficamente, como acima descrito para os pacientes do grupo I, foram submetidos também à cirurgia. Esta consistiu em esplenectomia associada à ligadura da veia gástrica esquerda e auto-implante de tecido esplênico em bolsa no omento maior durante o período de

1992 a 2006. A principal indicação cirúrgica para estes pacientes foi a antecedência de hemorragia digestiva alta por ruptura de varizes do esôfago.

Tanto o tratamento clínico medicamentoso (oxaminiquine ou praziquantel) quanto o tratamento cirúrgico foram realizados segundo o protocolo estabelecido no Serviço de Gastroenterologia e no Serviço de Cirurgia Geral da Criança-HC-CCS-UFPE.

Os indivíduos incluídos no grupo III (grupo controle) foram encaminhados aleatoriamente dos ambulatórios de gastroenterologia e cirurgia geral da criança do HC-CCS-UFPE, tinham a mesma faixa etária, apresentavam a mesma condição sócio-econômica e tiveram o diagnóstico de esquistossomose hepatoesplênica afastado através de exame coprológico e/ou ultra-sonografia abdominal, como acima descrito.

Todos os pacientes e indivíduos incluídos neste estudo foram procedentes de zona endêmica da Zona da Mata e do Agreste de Pernambuco, com exceção de uma paciente do grupo II que procedeu de zona endêmica do estado de Alagoas.

3.3.2 Critérios de exclusão

- ❖ Foram excluídos os portadores de esquistossomose mansônica dos tipos intestinal, hepato-intestinal, pulmonar e renal (glomerulonefrite membranoproliferativa esquistosomótica);
- ❖ Pacientes portadores de hepatopatias como as hepatites virais, medicamentosas;
- ❖ Portadores de cirrose;
- ❖ Pacientes com diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou diabetes melitus (DM);
- ❖ Pacientes com antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC);
- ❖ Pacientes com história de claudicação intermitente dos membros inferiores;

- ❖ Pacientes submetidos à revascularização miocárdica ou dos membros inferiores;
- ❖ Pacientes submetidos à endarterectomia de carótidas ou angioplastia com colocação de stents;
- ❖ Pacientes submetidos à amputação, qualquer nível e por qualquer indicação;
- ❖ Portadores de doenças autoimunes, reumatológicas, arterites, etc;
- ❖ Indivíduos com idade inferior a 20 anos ou superior a 60 anos;
- ❖ Pacientes renal crônico, em tratamento conservador ou em hemodiálise;
- ❖ Pacientes portadores de infecção por citomegalovirus, *H. pylori*, Herpes simples ou qualquer outro patógeno que possa influenciar na aterogênese.

3.4 Procedimentos

Todos os indivíduos e pacientes foram submetidos a exame clínico vascular segundo um protocolo previamente estabelecido (anexo 1) que consistiu em:

- a) Anamnese dirigida e específica para patologias vasculares isquêmicas seguindo o questionário ROSE¹⁴⁶ (anexo 2) com o objetivo de identificar e excluir indivíduos portadores de DAOP sintomático e assintomático. A claudicação intermitente foi definida pelos critérios Rose como o desconforto muscular no membro inferior produzido pelo exercício e aliviado pelo repouso em dez minutos¹⁴⁶. Pacientes que apresentavam dor na panturrilha em repouso ou dor atípica ao exercício, excluindo a panturrilha, foram caracterizados como não-portadores de claudicação intermitente.
- b) Exame físico vascular específico para o sistema arterial dos membros inferiores: um único examinador experiente realizou a palpação padronizada bilateral dos pulsos femoral, poplíteo, tibial posterior e pediosa dorsal. Os pulsos foram subjetivamente graduados de 0 a 4. Pulso menor que 3 foi considerado anormal. Na ausência do pulso

tibial posterior ou pediosa dorsal, os pacientes foram encaminhados à sala de exame e submetidos à ultra-sonografia com Doppler colorido para afastar oclusão, agenesia ou hipoplasia destes vasos¹⁴⁷. Nestes casos, as pressões dos tornozelos foram aferidas sob visão direta das artérias acima citadas através de aparelho de Ultra-sonografia Doppler colorido portátil da marca GE, modelo Vivid I (figura 8).

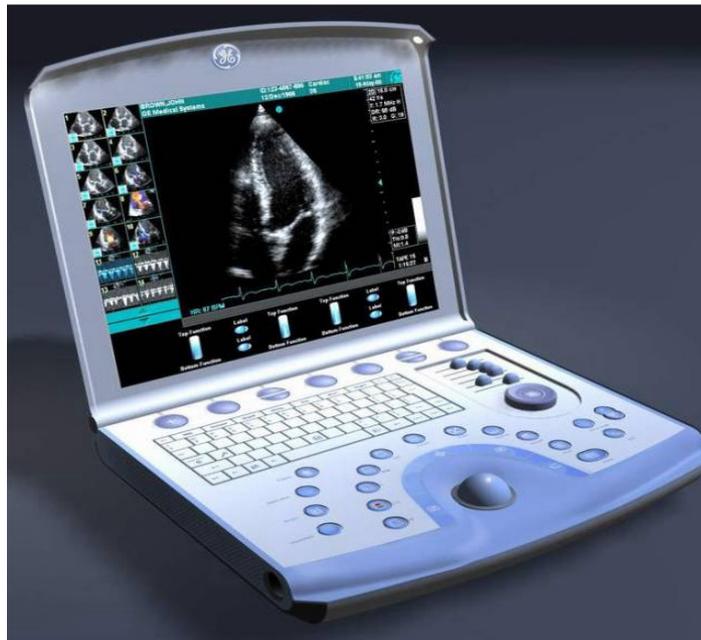


Figura 8. Aparelho de ultra-som GE Vivid I

- c) Pacientes e indivíduos foram então encaminhados para a sala de exame dopplerfluxométrico, para medida do índice tornozelo-braço.

3.4.1. Exame dopplerfluxométrico

Todos os pacientes e indivíduos foram encaminhados para o Laboratório não-invasivo de Cirurgia Vascular do Centro Diagnóstico José Rocha de Sá e submetidos a exame dopplerfluxométrico dos seus membros inferiores, realizado por um único cirurgião vascular e ultra-sonografista vascular para assegurar uma interpretação uniforme dos resultados.

Para medir o índice tornozelo-braço foram utilizados aparelho esfignomanômetro da marca BD, com braçadeira de 12cm de largura e comprimento variando de 29 a 40cm e aparelho de ultra-sonografia Doppler de ondas contínuas marca multi-Dopplex II, modelo MD2, com transdutor de 8,2 MHz (figura 9).



Figura 9. Aparelho de ultra-sonografia com ondas contínuas

Em seguida, todos os pacientes e indivíduos foram submetidos à aferição das pressões sistólicas nos tornozelos e medido o índice tornozelo-braço em 116 membros inferiores, de acordo com as duas técnicas distintas descritas por Lovelace e Moneta¹⁴⁸ (técnica I) e por Schröder e Diehm¹⁴⁹ (técnica II), respectivamente.

A técnica descrita por Lovelace e Moneta¹⁴⁸ foi realizada da seguinte forma:

- a) Paciente em decúbito dorsal, permanecendo em repouso por pelo menos dez minutos;
- b) Aferida a pressão arterial sistólica máxima em ambos os membros superiores, tomando-se a maior pressão para a medida do índice;

- c) Aferidas as pressões nos tornozelos direito e esquerdo, sobre as artérias tibial posterior e pediosa dorsal, ou na ausência desta última, utilizou-se a artéria társica lateral ou a tibial anterior no nível da articulação do tornozelo sob visão direta, através de aparelho de ultra-sonografia com Doppler colorido;
- d) Para medir o índice tornozelo-braço, utilizou-se a maior pressão sistólica encontrada nos tornozelos direito e esquerdo, dividindo-a pela maior pressão sistólica encontrada nos membros superiores direito ou esquerdo, obtendo-se então o maior índice de pressão tornozelo-braço para cada membro.

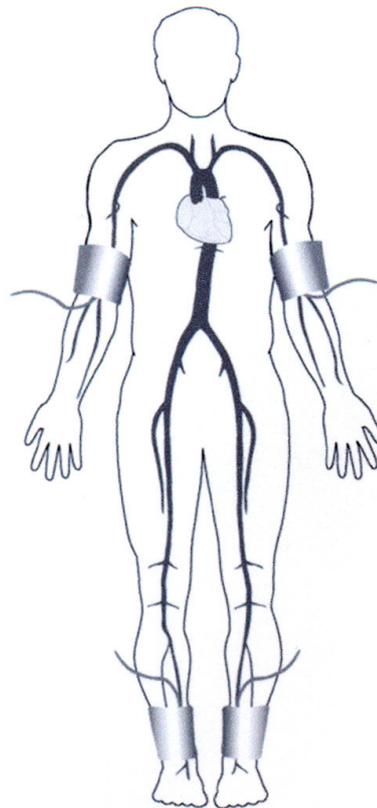


Figura 10. Desenho esquemático da aferição das pressões arteriais sistólicas nos membros

A técnica descrita por Schröder e Diehm (técnica II) foi realizada seguindo-se a mesma técnica acima descrita para a técnica I, sendo que se utilizou a menor pressão encontrada em

cada um dos tornozelos direito e esquerdo e dividiu-a pela maior pressão encontrada nos membros superiores, para determinar o menor índice tornozelo-braço de cada membro¹⁴⁹.

O índice tornozelo-braço caracteriza o grau de isquemia do membro e é expresso em unidade. Considerou-se o valor $\geq 0,9$ dentro dos limites da normalidade, ou seja, o indivíduo não apresenta doença ateromatosa obstrutiva periférica importante entre o coração e o tornozelo. Índices em torno de 0,6 é compatível com claudicação intermitente e índices próximo a 0,25 compatível com isquemia crítica, ou dor de repouso. Nos casos mais graves, o índice tende a zero (quadro 1)¹²⁶.

Quadro 1. Valores do índice de pressão encontrados em diferentes graus de isquemia dos membros inferiores¹²⁶

Graus de Isquemia dos membros inferiores	Pressão
Normal	1,11 \pm 0,10
Claudicação	0,60 \pm 0,15
Dor de repouso	0,26 \pm 0,13
Gangrena	0,05 \pm 0,08

3.5. Procedimentos analíticos

A análise dos dados foi realizada através da utilização das frequências absolutas e das frequências relativas (análise qualitativa) e das medidas estatísticas denominadas média e desvio-padrão (análise quantitativa).

Foram utilizados os testes estatísticos Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher, quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas. O teste F (ANOVA) ou o Kruskal-Wallis, t-Student pareado ou o Wilcoxon de Postos Sinalizados foram utilizados para análise estatística inferencial.

A verificação da hipótese de normalidade foi realizada através do teste de Kolmogorov-Smirnov e a hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene Shapiro-Wilk. O teste F (ANOVA) foi escolhido para a comparação entre os três grupos no caso dos dados apresentarem distribuição normal em cada grupo. O teste de Kruskal-Wallis foi escolhido no caso de pelo menos um dos grupos não apresentar distribuição normal. O teste t-Student foi utilizado para a comparar as medidas correspondentes entre os membros no caso da variável diferença entre os membros apresentarem distribuição normal e o teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados em caso contrário.

A escolha do teste de Mann-Whitney ao invés do teste t-Student foi devida ao número pequeno de pacientes em alguma das categorias analisadas em cada grupo.

Os dados foram digitados na planilha Excel. Para a obtenção dos cálculos estatísticos foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 13.

A margem de erro ou nível de significância utilizada na decisão dos testes estatísticos foi de 5%.

3.6 Procedimentos éticos

O protocolo utilizado neste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CCS, UFPE (anexo 3).

Os indivíduos foram informados, em linguagem acessível, que estariam participando de uma pesquisa clínica e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 4).

RESULTADOS

4.1 Avaliação de doenças associadas e o hábito de tabagismo

Nenhum dos pacientes apresentava diabetes, doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral. Entretanto, foi verificado aumento da pressão arterial sistêmica em oito (38%) dos pacientes do grupo EHE-OP, em quatro (20%) do grupo controle e em três (17,6%) do grupo EHE. A dislipidemia foi mais freqüente no grupo controle, onde foi observada em 4 (20%) indivíduos. No grupo EHE-OP, um (4,8%) paciente apresentou dislipidemia, contra nenhum no grupo EHE. Não se comprova diferença significativa entre os grupos para nenhuma das variáveis analisadas na tabela 1 ($p > 0,05$).

Tabela 1. Avaliação das doenças associadas e tabagismo segundo o grupo

Doenças Associadas ⁽³⁾	Grupos						Grupo total	Valor de p	
	EHE		EHE-OP		Controle				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HAS	3	17,6	8	38,1	4	20,0	15	25,9	$p^{(1)} = 0,273$
DM	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Dislipidemia	-	-	1	4,8	4	20,0	5	8,6	$p^{(2)} = 0,093$
DAC	-	-	-	-	-	-	-	-	*
AVC	-	-	-	-	-	-	-	-	*
DAOP	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Tabagismo	1	5,9	2	9,5	1	5,0	4	6,9	$p^{(2)} = 1,000$
BASE⁽⁴⁾	17		21		20		58		

(*) Não foi determinado devido a ocorrência de freqüência nula em todos os grupos.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Doenças associadas = HAS: hipertensão arterial sistólica; DM: diabetes melitus; DAC: doença da artéria coronariana; AVC: acidente vascular cerebral; DAOP: doença arterial obstrutiva periférica.

(4): Considerando que um mesmo paciente poderia apresentar mais de um dos sintomas associados ou ter o hábito de tabagismo registra-se apenas a base para o cálculo dos percentuais e não o total.

4.2 Avaliação das medidas da pressão arterial sistólica braquial

Na tabela 2, são analisados os resultados da pressão arterial sistólica braquial direita e esquerda. Nesta Tabela, verifica-se que a média da pressão arterial em cada membro foi maior no grupo controle em relação aos outros dois grupos e foi menor no grupo EHE-OP. Em cada grupo, a pressão arterial sistólica braquial foi menor no lado esquerdo em relação ao lado direito, com diferença significativa entre os grupos EHE e controle ($p < 0,5$). O grupo controle apresentou média de pressão arterial sistólica mais elevada em relação aos outros grupos, com diferença estatisticamente significativa entre o grupo de EHE-OP e o grupo controle ($p < 0,5$).

Tabela 2. Média e desvio padrão da pressão arterial braquial direita e esquerda segundo o grupo

Variável	Grupos			Valor de p
	EHE Média ± DP	EHE-OP Média ± DP	Controle Média ± DP	
Pressão arterial braquial direita	127,65 ± 24,88 ^(AB)	119,76 ± 19,78 ^(A)	136,50 ± 19,81 ^(B)	$p^{(1)} = 0,040^*$
Pressão arterial braquial esquerda	122,94 ± 23,59	117,38 ± 20,41	130,25 ± 21,91	$p^{(1)} = 0,196$
Valor de p	$p^{(2)} < 0,001^*$	$p^{(3)} = 0,208$	$p^{(2)} < 0,001^*$	

(*): Diferença significante a 5,0%.

(1): Através do teste de Kruskal-Wallis.

(2): Através do teste t-Student pareado.

(3): Através do teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados (Wilcoxon Signed Ranks Test).

Obs: Se todas as letras entre parêntesis são distintas existe diferença significante entre os grupos correspondentes através do teste de Conover.

Na tabela 3, destaca-se que a média da pressão arterial sistólica aferida na tibial posterior em cada membro foi menor no grupo EHE-OP e foi maior no grupo controle. Em cada grupo, a média da pressão arterial sistólica na artéria tibial posterior foi mais elevada no membro inferior direito do que no esquerdo. A média da pressão arterial sistólica na pediosa dorsal do membro inferior direito foi mais elevada no grupo controle e foi menos elevada no grupo EHE. A média da pressão arterial sistólica na pediosa dorsal do membro inferior esquerdo foi maior no grupo de pacientes do grupo controle e menor no grupo EHE-OP.

Diferenças significantes entre os grupos somente foi registrada para a pressão arterial sistólica na tibial posterior do membro inferior esquerdo ($p < 0,05$) entre o grupo EHE-OP e o grupo controle. Em cada grupo, comprovou-se diferenças estatísticas significantes entre os membros para a pressão sistólica na artéria tibial posterior e para a pressão na artéria pediosa dorsal.

Tabela 3. Média e desvio padrão da pressão arterial tibial posterior direita e esquerda, e pressão arterial pediosa direita e esquerda segundo o grupo

Variável	Grupos			Valor de p
	EHE Média ± DP	EHE-OP Média ± DP	Controle Média ± DP	
Pressão arterial tibial posterior direita	146,47 ± 35,87	139,29 ± 31,71	152,75 ± 18,17	$p^{(1)} = 0,073$
Pressão arterial tibial posterior esquerda	138,24 ± 27,21 ^(AB)	130,24 ± 27,59 ^(A)	145,50 ± 17,69 ^(B)	$p^{(1)} = 0,041^*$
Valor de p	$P^{(2)} < 0,001^*$	$p^{(3)} = 0,015^*$	$p^{(2)} < 0,001^*$	
Pressão arterial pediosa Direita	132,00 ± 31,89	138,10 ± 43,40	145,75 ± 20,86	$p^{(1)} = 0,144$
Pressão arterial pediosa Esquerda	130,00 ± 30,33	125,00 ± 24,75	138,25 ± 18,59	$p^{(1)} = 0,174$
Valor de p	$P^{(2)} = 0,003^*$	$p^{(3)} = 0,021^*$	$p^{(3)} = 0,016^*$	

(*): Diferença significante a 5,0%.

(1): Através do teste de Kruskal-Wallis.

(2): Através do teste t-Student pareado.

(3): Através do teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados (Wilcoxon Signed Ranks Test).

Obs: Se todas as letras entre parêntesis são distintas existe diferença significante entre os grupos correspondentes através do teste de Conover.

Na tabela 4, verificou-se que a média do índice tornozelo-braço (ITB) máximo no membro inferior direito variou de 1,13 a 1,17 e no membro inferior esquerdo variou de 1,07 a 1,08. A média do ITB mínimo do membro inferior direito variou de 1,05 a 1,06 e no membro inferior esquerdo variou de 1,00 a 1,01. Não se comprovou diferença significante entre os grupos para nenhum dos índices utilizados ($p > 0,05$). Entretanto, quando se comparou o índice tornozelo/braço máximo entre os membros direito e esquerdo, observou-se significância estatística em cada um dos grupos ($p < 0,05$). Quando se comparou o índice

tornozelo/braço mínimo entre os membros direito esquerdo, somente se verificou diferença estatística significativa entre os grupos EHE-OP e controle ($p < 0,5$).

Tabela 4. Média e desvio padrão do índice tornozelo/braquial máximo dos membros inferiores direito e esquerdo, e mínimo dos membros inferiores direito e esquerdo segundo o grupo

Variável	Grupos			Valor de p
	EHE Média ± DP	EHE-OP Média ± DP	Controle Média ± DP	
Índice tornozelo/braquial máximo do membro inferior direito	1,13 ± 0,16	1,17 ± 0,14	1,13 ± 0,11	$p^{(1)} = 0,635$
Índice tornozelo/braquial máximo do membro inferior esquerdo	1,07 ± 0,13	1,08 ± 0,08	1,07 ± 0,13	$p^{(2)} = 0,968$
Valor de p	$p^{(3)} = 0,043^*$	$p^{(4)} = 0,001^*$	$p^{(4)} = 0,001^*$	
Índice tornozelo/braquial mínimo do membro inferior direito	1,05 ± 0,19	1,06 ± 0,16	1,05 ± 0,12	$p^{(2)} = 0,975$
Índice tornozelo/braquial mínimo do membro inferior esquerdo	1,00 ± 0,18	1,01 ± 0,11	1,00 ± 0,14	$p^{(1)} = 0,903$
Valor de p	$p^{(3)} = 0,053$	$p^{(3)} = 0,028^*$	$p^{(3)} = 0,003^*$	

(*): Diferença significante a 5,0%.

(1): Através do teste de Kruskal-Wallis.

(2): Através do teste F (ANOVA).

(3): Através do teste t-Student pareado.

(4): Através do teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados (Wilcoxon Signed Ranks Test).

A média do maior ITB, realizado pela técnica 1, variou de 1,13 (no grupo controle) até 1,25 (no grupo de pacientes EHE). A média do menor ITB, realizado pela técnica 2, variou de 0,95 a 1,0. Não houve diferença significativa entre os grupos quando se utilizou as médias do ITB segundo a técnica 1 e a técnica 2, respectivamente ($p > 0,5$) conforme resultados apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Média e desvio padrão do índice tornozelo/braço segundo o grupo

Variável	Grupos			Valor de p
	EHE Média ± DP	EHE-OP Média ± DP	Controle Média ± DP	
Maior índice tornozelo/braço	1,25 ± 0,34	1,17 ± 0,14	1,13 ± 0,11	$p^{(1)} = 0,327$
Menor índice tornozelo/braço	0,95 ± 0,17	0,98 ± 0,13	1,00 ± 0,13	$p^{(1)} = 0,846$

(1): Através do teste de Kruskal-Wallis.

Na tabela 6, foram analisados os resultados do maior e do menor índice tornozelo/braço segundo o grupo, a categoria ou a faixa das medidas. A maioria dos pacientes apresentou índices dentro dos limites da normalidade em cada um dos grupos e não houve diferenças percentuais elevadas entre os grupos e não se comprovou diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Quando se analisou os dados referentes ao maior índice tornozelo-braço, no grupo de pacientes EHE, um (5,8%) paciente apresentou incompressibilidade da artéria tibial posterior (pressão arterial sistólica $> 300\text{mmHg}$), sete (41,2%) apresentaram ITB $> 1,2$ e nenhum apresentou ITB $< 0,9$. Dezesete (85%) pacientes do grupo controle apresentaram valores de ITB dentro da normalidade, enquanto que no grupo de EHE esse percentual foi de apenas 58,8%. No grupo EHE-OP, 15 (71,4) pacientes apresentaram ITB $\geq 0,9$ e 6 (28,6%) apresentaram ITB $> 1,2$. Quando se utilizou o menor índice tornozelo/braço, observou-se que a maioria, em cada grupo, apresentou índices normais. Nenhum paciente apresentou incompressibilidade dos vasos. No grupo EHE, seis (35,3%) pacientes apresentaram ITB $< 0,9$, sugerindo doença ateromatosa obstrutiva periférica. Em relação ao grupo EHE-OP, cinco (23,8%) pacientes apresentaram ITB $< 0,9$. No grupo controle, cinco (25%) pacientes apresentaram ITB $< 0,9$.

Tabela 6. Avaliação do índice tornozelo/braço segundo o grupo

Variável	Grupos						Grupo Total	Valor de p	
	EHE		EHE-OP		Controle				
	n	%	n	%	n	%			
• Maior índice tornozelo/braço									
Normal (0,9 a 1,2)	10	58,8	15	71,4	17	85,0	42	72,4	$p^{(1)} = 2052$
Arteriosclerose ($> 1,2$)	7	41,2	6	28,6	3	15,0	16	27,6	
Total	17	100,0	21	100,0	20	100,0	58	100,0	
• Menor índice tornozelo/braço									
Aterosclerose ($< 0,9$)	6	35,3	5	23,8	5	25,0	15	25,9	$p^{(2)} = 0,9052$
Normal (0,9 a 1,2)	11	64,7	16	76,2	14	70,0	42	72,4	
Arteriosclerose ($> 1,2$)	-	-	-	-	1	5,0	1	1,7	
Total	17	100,0	21	100,0	20	100,0	58	100,0	

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

Na tabela 7, são analisados os resultados dos índices tornozelo/braço quando se considera os dois membros juntos, de acordo com o grupo. Quando se utilizou o maior índice, 90 (77,6%) membros apresentaram ITB dentro dos limites normais ($\geq 0,9$ e $\leq 1,2$), 22 (19%) membros apresentaram índice $> 1,2$ e apenas quatro (3,4%) membros apresentaram ITB $< 0,9$. Entre os grupos, a maior diferença percentual observada quando o ITB foi $< 0,9$, ocorreu entre os grupos EHE e controle, em um (2,9%) membro e em três (7,5%), respectivamente. Entretanto, não houve diferença significativa.

Quando se utilizou o menor índice para diagnóstico da DAOP (ITB $< 0,9$), 85 (73,3%) membros apresentaram ITB dentro dos limites da normalidade. Vinte e um (18,1%) membros apresentaram ITB $< 0,9$. A maior diferença percentual observada entre os grupos, para ITB $< 0,9$, foi constatada entre o grupos não-operados, com oito (23,5%) membros e o grupo controle, com sete (17,5%), respectivamente, não se observando diferença significativa.

Tabela 7. Avaliação do índice tornozelo/braço segundo o grupo por membro

Variável	EHE		Grupos EHE-OP		Controle		Grupo Total		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
• Maior índice tornozelo/braço									
Aterosclerose ($< 0,9$)	1	2,9	-	-	3	7,5	4	3,4	$p^{(1)} = 0,227$
Normal (0,9 a 1,2)	24	70,6	34	81,0	32	80,0	90	77,6	
Arteriosclerose ($> 1,2$)	9	26,5	8	19,0	5	12,5	22	19,0	
Total	34	100,0	42	100,0	40	100,0	116	100,0	
• Menor índice tornozelo/braço									
Aterosclerose ($< 0,9$)	8	23,5	6	14,3	7	17,5	21	18,1	$p^{(1)} = 0,588$
Normal (0,9 a 1,2)	22	64,7	34	80,9	29	72,5	85	73,3	
Arteriosclerose ($> 1,2$)	4	11,8	2	4,8	4	10,0	10	8,6	
Total	34	100,0	42	100,0	40	100,0	116	100,0	

(1): Através do teste Exato de Fisher.

DISCUSSÃO

No presente trabalho foram avaliados 116 membros de 58 indivíduos, com idades entre 20 e 60 anos, portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, onde se avaliou o índice tornozelo-braço $< 0,9$ como critério marcador prático e confiável para pesquisa de DAOP. A exclusão de indivíduos abaixo de 20 anos foi justificada pela baixa prevalência dos eventos ateroscleróticos nesta população, mesmo com alguns trabalhos demonstrando a presença de lesão endotelial precoce já nos primeiros anos de vida¹⁻⁴. A aterosclerose é tipicamente uma doença da população idosa, ocorrendo com maior prevalência em indivíduos com idade superior a 70 anos, sendo a principal causa de doença obstrutiva arterial dos membros inferiores. Sua presença é um forte marcador para a aterosclerose sistêmica¹²⁶, assim sendo foram excluídos os indivíduos acima dos 60 anos pela possibilidade dos mesmos apresentarem lesões ateroscleróticas que poderiam representar apenas o fenômeno natural, idade dependente, da aterogênese^{117-120,122,126}. Neste sentido, os achados eventualmente encontrados em idosos poderiam interferir no fenômeno estudado como variável de confusão.

Já está bem estabelecido que a aterosclerose é um processo inflamatório que afeta seletivamente as artérias (atherosclerosis 2005)¹⁵⁰. A presença de infecções ou inflamações crônicas, como as causadas pelas bactérias e vírus: *C. pneumoniae*, *citomegalovírus*, *H. pylori*, estão associados à presença de aterosclerose precoce pelas alterações ocorridas principalmente no metabolismo dos triglicérides, lipídeos e colesterol^{10-12,52}. Outras infecções, que também

interferem com o metabolismo dos lipídeos, como a esquistossomose hepatoesplênica (EHE), têm demonstrado certa “proteção” ao desenvolvimento da aterosclerose^{16-18,23}. Indivíduos portadores de EHE apresentam alterações no perfil lipídico que se caracterizam pela redução na concentração plasmática do colesterol total, da HDL, da fração esterificada do colesterol, dos níveis dos triglicerídeos e da atividade da LCAT¹⁶⁻¹⁹. Estas alterações estão associadas à gravidade da doença, sendo mais suave em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica compensada, e mais acentuada nos portadores da forma hepatoesplênica descompensada^{18,109,111}. Tanto em animais de laboratório (primatas e roedores) quanto em humanos, a diminuição da fração esterificada do colesterol está relacionada à redução na atividade de enzimas de origem hepática, como a lecitina: colesterol aciltransferase (LCAT) e a acil CoA colesterol aciltransferase (ACAT), contribuindo para um “estado protetor” contra o desenvolvimento da aterosclerose^{15,17,61-63}.

Como as diferenças entre as médias e desvios-padrão do ITB encontradas entre os grupos, no presente estudo, foram muito pequenas, não foi possível observar diferença estatística significativa, provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra. Entretanto, apesar destas limitações, houve concordância dos achados do estudo atual com aqueles da literatura, com relação aos fatores de risco já conhecidos, havendo uma maior tendência à aterosclerose no grupo controle.

Na literatura, estima-se que aproximadamente 30% da população assintomática, acima de 70 anos, ou diabéticos e tabagistas com idade superior a 50 anos, apresentem DAOP diagnosticados por $ITB < 0,9$ ¹³². A prevalência de claudicação em adultos jovens com idade inferior a 50 anos é muito baixa, mas aumenta significativamente com a idade, variando de 1% naqueles indivíduos com idade entre 55 e 60 anos para 4,6% naqueles entre 70 e 85 anos¹³⁶, o que está em concordância com a ausência de claudicantes (sintomáticos) na amostra investigada.

Apesar da maioria dos pacientes estudados ser mulheres, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à distribuição dos gêneros. Na literatura recente observa-se prevalência de aterosclerose ligeiramente maior em homens do que em mulheres, principalmente em indivíduos jovens, variando de 1:1 a 2:1^{120,125,151}.

Em relação ao grau de instrução, embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), a maioria dos pacientes, principalmente aqueles dos grupos EHE-OP e EHE, não tinha o primeiro grau completo (61,9% e 52,9%, respectivamente).

Desde 1965, o Governo, através do Ministério da Saúde, tem feito grandes esforços no sentido de erradicar a esquistossomose mansônica no Brasil. Vários programas têm sido praticados visando o controle da disseminação da doença através da erradicação do hospedeiro intermediário, implementação de melhores condições sanitárias e suprimento de água potável para a população rural, tratamento dos indivíduos infectados, tratamento das re-infecções e campanhas comunitárias para adesão ao programa de controle. Todo esse programa levou a diminuição significativa na morbidade e diminuição relativa na prevalência e nos focos isolados. Mas, não conseguiu erradicar a transmissão da doença, a ocorrência de novos focos nos estados do sul e centro-oeste, e nem reduzir a taxa de prevalência para menos de 5%¹⁵², o que explica a prevalência elevada da esquistossomose em indivíduos de classe sócio-econômica baixa e sem acesso à educação básica, como observado neste estudo.

Mais recentemente, um estudo sobre a associação dos fatores sócio-econômicos com a progressão da aterosclerose através da medida do complexo médio-intimal da carótida, revelou que a progressão da doença aterosclerótica entre brancos foi inversamente associada com indicadores sócio-econômicos. Entre pretos essa associação fortemente inversa foi sugestiva de progressão mais rápida do espessamento médio-intimal no grupo sócio-econômico mais baixo¹⁵³.

Em relação ao índice de massa corporal (IMC), o grupo controle apresentou IMC compatível com peso acima do indicado. Geralmente, portadores de esquistossomose tendem a apresentar baixo peso e baixa estatura, que tendem a melhorar após tratamento clínico e/ou cirúrgico. Neste trabalho, portadores de esquistossomose pertencentes aos grupos EHE e EHE-OP apresentaram níveis de IMC e de peso corporal dentro dos limites da normalidade, não havendo diferença estatística significativa entre eles, o que pode ser justificado pelo fato de que todos os pacientes desses grupos terem sido submetidos a tratamento clínico medicamentoso e/ou cirúrgico.

Os fatores de risco cardiovasculares têm sido tradicionalmente relacionados como os maiores determinantes da aterosclerose. Estes fatores incluem tabagismo, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia e hiperlipidemia. No presente estudo, entre os fatores de risco para aterosclerose, a hipertensão arterial sistêmica foi o mais freqüente em todos os grupos, sendo maior no grupo de operados e no grupo controle, acontecendo nos indivíduos de idade acima de 40 anos, sugerindo que pacientes portadores de esquistossomose tratados encontram-se nas mesmas condições dos indivíduos não esquistossomóticos para desenvolver a variável hipertensão arterial dependente da idade.

O tabagismo foi o segundo fator mais frequentemente observado entre os grupos. Tanto a hipertensão, como o tabagismo são fatores de risco preditivos para a DAOP. Um índice tornozelo-braço baixo $< 0,9$, como observado com maior freqüência no grupo controle, está associado a risco elevado de AVCI, infarto do miocárdio, morte cardiovascular e diminuição do estado funcional, e à maior agressividade da doença e pior prognóstico quando identificado em indivíduos jovens.

A principal importância do índice tornozelo-braço é detectar precocemente a presença de doença arterial obstrutiva periférica, principalmente em indivíduos jovens assintomáticos,

com o objetivo de definir o risco cardiovascular individual, e assim, poder intervir através dos cuidados de prevenção primária para os eventos cardiovasculares.

Embora o método de medir o ITB, através da maior pressão sistólica nos tornozelos (técnica I), seja útil para quantificar e caracterizar a gravidade da doença obstrutiva periférica, definindo o estado “funcional” do membro, muitas vezes o diagnóstico de doença arterial obstrutiva pode passar despercebido porque, mesmo na presença de obstrução em uma ou duas artérias infra-patelaes, o índice tornozelo/braço ainda pode ser $> 0,9$, isto é, dentro dos limites da normalidade. Neste trabalho, foi realizado também a medida do ITB através da técnica II com o objetivo de aumentar a sensibilidade diagnóstica do método em se diagnosticar a DAOP, sem, no entanto, aumentar os custos para o examinador.

Desta forma, quando se utilizou a técnica I para o maior índice tornozelo/braço nos membros dos três grupos, verificou-se um total de quatro membros (3,4%) com ITB $< 0,9$, sugerindo alguma lesão obstrutiva entre o coração e o tornozelo, que estavam assim distribuídos : um membro (2,9%) no grupo EHE e em três membros (7,5%) no grupo controle, respectivamente. Não se verificou DAOP entre os membros do grupo EHE-OP e não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Entretanto, quando se utilizou a técnica II, verificou-se que, mesmo também não havendo diferença estatística significativa entre os grupos, foram identificados oito (23,5%) membros inferiores do grupo EHE, seis (14,3%) membros do grupo EHE-OP e sete (17,5%) membros do grupo controle com ITB $< 0,9$, totalizando vinte e um (18,1%) membros apresentando alguma lesão obstrutiva entre o coração e o tornozelo.

Quando se comparou as duas técnicas, não houve diferença estatística significativa. Porém, houve maior sensibilidade diagnóstica quando se utilizou a técnica II, o que permitiu identificar aterosclerose mais frequentemente.

Apesar dos portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica apresentarem níveis plasmáticos de CT, LDL e triglicérides reduzidos, além de uma tendência a não

desenvolver aterosclerose, neste trabalho observou-se maior número de membros “ateroscleróticos” entre os grupos EHE e controles, tanto quando se utilizou as técnicas I como a técnica II. Isso pode ser explicado pelo fato de que como todos os pacientes esquistossomóticos foram submetidos a tratamento medicamentoso, os mesmos tendem a melhorar seus perfis lipídicos, colocando-os nas mesmas condições de risco para a aterogênese do grupo controle. O mesmo parece acontecer com os pacientes do grupo EHE-OP.

Através dos programas de combate à erradicação e controle da esquistossomose realizados pelo Governo, houve uma diminuição significativa na morbidade da doença, dificultando a identificação de portadores de EHE ainda não tratados clinicamente (medicamentoso) e/ou cirurgicamente, o que contribuiu de forma importante para um número bastante reduzido da amostra estudada, dificultando a identificação mais fiel do “efeito protetor” da esquistossomose sobre a aterogênese. Como todos os pacientes aqui estudados foram submetidos a tratamento, este poderia ter interferido no metabolismo lipídico dos pacientes, alterando o seu perfil e sua possível “proteção” aterogênica.

Trabalhos experimentais realizados com ratos infectados por esquistossômulos e submetidos à dieta pró-aterogênica, mostraram que a presença dessa infecção diminuiu os níveis lipídicos e o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas em até 50% destes animais, quando comparados a ratos saudáveis, não infectados e submetidos à mesma dieta²¹. Não há relatos na literatura se esses ratos apresentariam essa mesma condição “protetora” se tivessem sido submetidos a tratamento clínico para a erradicação da doença esquistossomótica.

A aterosclerose coronariana ou suas complicações são menos frequentemente observadas em portadores de cirrose hepática secundária ao alcoolismo crônico e em portadores de hepatite B, sugerindo que esses pacientes possuem “efeito protetor” contra a aterosclerose¹⁵⁴.

Geralmente, na esquistossomose hepatoesplênica, a função hepática tende a ser preservada. A presença de insuficiência hepática, denominada por muitos como a “cirrotização”

da esquistossomose e caracterizada pela presença de ascite, icterícia e encefalopatia hepática, secundárias à queda nos níveis de albumina, na atividade da protrombina, aumento das bilirrubinas e da amônia sérica, frequentemente está associada à infecção pelos vírus das hepatites B e C e ao alcoolismo crônico. Raramente, essas alterações acontecem nas formas “puras” da esquistossomose. Nos casos de EHE associada à insuficiência hepática, onde não se consegue identificar nenhum co-fator associado, a presença de vasta rede de colaterais hepatofugais ou a trombose no sistema porta, ocasionando hipofluxo portal podem ser fatores determinantes da disfunção hepática.

Alguns trabalhos têm enfatizado que a infecção pelo vírus da hepatite B, assim como a cirrose hepática, estão relacionados com risco reduzido de AVC isquêmico e IM (infarto do miocárdio), provavelmente devido a um estado hipocoagulante, o que aumenta os riscos de AVC hemorrágico¹⁵⁵. Seguindo o mesmo raciocínio, portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica descompensada poderiam apresentar um estado de hipocoagulação, diminuindo sua tendência para eventos aterotrombóticos, apesar de na maioria dos casos, manterem sua função hepática preservada.

A raridade dos eventos aterotrombóticos observados em portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica tem sido confirmado por estudos de necropsias realizados em cadáveres de doentes esquistossomóticos¹⁵⁶.

O mecanismo pelo qual a cirrose hepática e/ou a esquistossomose hepatoesplênica atuam como fator protetor da aterosclerose ainda permanecem incertos. As alterações hepáticas, caracterizadas por distúrbios da coagulação e fibrinólise, pelos efeitos sobre o metabolismo lipídico, pelos fatores endócrinos e pelas anormalidades hemodinâmicas, caracterizam a complexidade desse assunto e poderiam justificar a redução do “estado aterogênico” nestes pacientes. Além disso, sendo a esquistossomose uma doença com muitas expressões imunológicas juntamente com a aterosclerose que também tem algum processo imunológico

envolvido na sua patogênese, é possível que haja alguma interação imunológica e metabólica que juntas poderiam modular os mecanismos aterogênicos e modificar o curso da aterosclerose nestes pacientes esquistossomóticos¹⁵⁷.

CONCLUSÃO

A avaliação do índice tornozelo-braço medida pelo método da maior pressão sistólica do tornozelo, em pacientes jovens, portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica, objetivando identificar doença ateromatosa obstrutiva periférica, não mostrou significância estatística entre os grupos. Porém, houve uma tendência a uma maior sensibilidade para se diagnosticar a DAOP quando se utilizou o método da menor pressão do tornozelo para medir o índice tornozelo-braço.

REFERÊNCIAS

1. Valentine RJ, Jackson MR, Modrall JG, McIntyre KE, Clagett GP. The progressive nature of peripheral arterial disease in young adults: prospective analysis of white men referred to a vascular surgery service. *J Vasc Surg.* 1999; 30(3):436-44.
2. Levy PJ, Hornung CA, Haynes JL, Rush DS. Lower extremity ischemia in adults younger than forty years of age: a community-wide survey of premature atherosclerotic arterial disease. *J Vasc Surg.* 1994; 19(5):873-81.
3. Harris LM, Peer R, Curl R, Pillai L, Upson J, Ricotta JJ. Long-term follow-up of patients with early atherosclerosis. *J Vasc Surg.* 1996; 23(4):576-81.
4. Franoso LA, Coates V. Anatomic pathological evidence of the beginning of atherosclerosis in infancy and adolescence. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(1): 131-42.
5. Fausto N. Commentary of: Atherosclerosis in young people. The values of the autopsy of studies of the epidemiology and photobiology of disease. *American Journal of Pathology,* 1998;153(4):1021-22.
6. Lane JS, Vittinghoff, LaneKT, Hiramoto JS, Messina LM. Risk factors for premature peripheral vascular disease: results for the national Health and Nutritional Survey, 1999-2002. *J Vasc Surg.* 2006; 44(2):319-25.

7. Goessens BMB, Graaf Y van der, Olijhoek JK, Visseren FLJ. The course of vascular risk factors and the occurrence of vascular events in patients with symptomatic peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2007; 45(1):47-54.
8. Hardardóttir I, Grunfeld C and Feingold KR. Effects of endotoxin on lipid metabolism. *Biochem Soc Trans.* 1995; 23(4):1013-8.
9. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis.* 2000; 181(Suppl.3):462-72.
10. Liuba P, Persson J, Luoma J, Yla-Herttuala S, Pesonen E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol and are followed by thickening of carotid intima-media. *Eur H J.* 2003; 24(6):515-21.
11. Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and cytomegalovirus with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation.* 2000; 102(8):833-9.
12. Chiu B, Viira E, Tuccker V, Fong IW. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation.* 1997; 96(7): 2144-48.
13. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Tooda E, Hashimoto H, Nagai R, et al. Association between hepatitis C seropositivity, carotid artery plaque and intima-media thickening. *Lancet.* 2002; 359(9301):133-5.
14. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Toda Ei E, Hashimoto H, Ohno M, et al. Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B vírus carriers. *Circulation.* 2002; 105(9):1028-30.
15. Bansal D, Bhatti HS, Sehgal R. Role of cholesterol in parasict infections. *Lipids Health Dis.* 2005; 4(1):4-10.

16. Silva SN, Oliveira KF, Brandt CT, Lima VLM. Estudo dos lipídios em jovens portadores de esquistossomose hepatoesplênica submetidos a tratamento cirúrgico. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2002;17(4):247-50.
17. Silva CA, Oliveira KF, Carvalho VCO, Domigues ALC, Brandt CT, Lima VLM. Efeito de tratamento cirúrgico sobre a atividade da enzima hepática lecitina:colesterol aciltransferase (LCAT) na esquistossomose mansônica. *Acta Cir Bras*. 2002; 17(Suppl. 1);28-30.
18. Ramos TMB, Vasconcelos AS, Carvalho VCO, Lima VLM. Alterações nos níveis de colesterol, triglicérido e fosfolípideo total em plasma de “*Callibrix jacobus*” (sagüi) reinfectado por *Schistosoma mansoni*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(1):37-40.
19. Assad-Khalil SH, Lachine N, Sidrak M, Amara F, Jacotot B, Fahmy MH. Immunometabolic factors in schistosomal hepatic fibrosis modulating atherogenesis. *Ann Biol Clin (Paris)* 1992; 50(10-11):697-701.
20. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1971; 74(1):1-12.
21. Bell III TA, Kathryn Kelley, Wilson MD, Sawyer JK, Rudel LL. Dietary fat-induced alterations in atherosclerosis are abolished by ACAT2-deficiency in ApoB100 only, LDLr^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007; 27(6):1396-402.
22. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science*.1976; 193(4258):1094-100.
23. Doenhoff MJ, Stanley RG, Griffith K, Jackson CL. An anti-atherogenic effect of *Schistosoma mansoni* infections in mice associated with a parasite-induced lowering of blood total cholesterol. *Parasitology*. 2002; 125(5):415-21.

24. Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor E, Klauber MvR, Sam Gabriel, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985; 71(3):510-5.
25. Bothig S, Metelitsa VI, Barth W, Aleksandrov AA, Schneider I, Ostrovskaya TP, et al. Prevalence of ischaemic heart disease, arterial hypertension and intermittent claudication, and distribution of risk factors among middle-aged men in Moscow and Berlin. *Cor Vasa*. 1976; 18(2):104.
26. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25(7):1463-9.
27. Spacil J, Apacabilova J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. *Semin Vasc Med*. 2002; 2(4):441-5.
28. McDermott MMcG, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease. The mult-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2005; 162(1):33-41.
29. Long J, Modrall JG, Parker BJ, Swann A, Welborn MB, Anthony T. Correlation between ankle-brachial index, symptoms and health-related quality of life in patients with peripheral vascular disease. *J Vasc Surg*. 2004; 39(4):723-7.
30. Classification of atherosclerotic lesions: report of a study group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1958; 57(143):1-20.
31. Gama AD. Etiopatogenia e evolução da doença aterosclerótica. In: Brito CJ, Duque A, Merlo Ivanésio, Murilo R, Fonseca Filho VL, editores. *Cirurgia Vascular, Cirurgia Endovascular e Angiologia*. 1ªed. Rio de Janeiro-RJ: Revinter; 2002. p.199-233.
32. Capron L. Pathogenesis of atherosclerosis: an update on the three main theories. *Ann Cardiol Angeiol*. 1989;38(10):631-4.

33. Gimbrone MA Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces and atherogenesis. *Am J Pathol.*1999; 155(1):1-5.
34. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med.* 1986; 314(8):488-500.
35. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340(2):115-126.
36. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.*1993; 362(6423):801-9.
37. Navad M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation Hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res*, 2004; 45(6):993-1007.
38. Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture: oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95(4):1062-71.
39. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New Engl J Med.* 1989; 320(14):915-24.
40. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemics responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340(6):448-54.
41. Malefyt WR, Yssel H, Roncarolo MG, Spits H, Vries E. Interleucin-10. *Curr Opin Immunol.* 1992, 4(3): 314-20.
42. Pradham AD, Ridker M. Do atherosclerosis end type 2 diabetes share a commum inflammatory basis?. *Eur Heart J.* 2002; 23(11):831-4.
43. Huerta MG, Nadler JL. Role of inflammatory pathways in the development and cardiovascular complications of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2002; 2(5):396-402
44. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link. *Atherosclerosis*, 2000; 148(2):209-14.

45. Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2002; 88(4):554-67.
46. Feingold KR, Staprans I, Memon RA, Moser AH, Shigenagar JK, Doerrler W, et al. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic tryglyceryde production while high doses inhibit clearance. *J Lipid Res.* 1992; 33(12):1765-76.
47. Grunfeld CM, Soued S, Adi S, Moser AH, Fiers W, Dinarello CA, et al. Interleucin 4 inhibits stimulation of hepatic lipogenesis by tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleucin-6 mas não pela interferon-alfa. *Cancer Res.* 1991; 51(11):2803-7.
48. Feingold KR, Soued M, Adi S, Staprans I, Neese R, Shigenaga J, et al. Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11(3):495-500.
49. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Staprans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology.* 1995; 136(5): 2143-9.
50. Memon RA, Feingold KR, Moser AH, Doerrler W, Grunfeld C. In vivo effects os interferon-alpha and interferon-gamma on lipolysis and ketogenesis. *Endocrinology.* 1992; 131(4):1695-702.
51. Beylot M, Guiraud M, Grau G, Bouletreau P. Regulation of ketone body flux in septic patients. *Am J Physiol.* 1989; 257(5 Pt 1): E665-74.
52. Feingolg KR, Pollock AS, Moser AH, Shigenaga JK, Grunfeld C. Discordant regulation of proteins of cholesterol metabolism during the acute phase response. *J Lipid Res.* 1995; 36(7):1474-82.

53. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004; 45(7):1169-96.
54. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis.* 1989; 78(2-3):145-50
55. Ly H, Francone OL, Fielding CJ, Shigenaga JK, Moser AH, Grunfeld C, et al. Endotoxin and TNF lead to reduced plasma LCAT activity and decreased hepatic LCAT mRNA levels in Syrian hamsters. *J Lipid Res.* 1995; 36(6):1254-63.
56. Masucci-Magoulas L, Moulin P, Jiang XC, Richardson H, Walsh A, Breslow JL, et al. Decreased cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA and protein and increased high density lipoprotein following lipopolysaccharide administration in human CETP transgenic mice. *J Clin Invest.* 1995; 95(4):1587-94.
57. van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effects of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin. Invest.* 1995; 96(6):2758-67.
58. Jaye MKJ, Lynch J, Krawiec D, Marchadier C, Maugeais K, Doan V, et al. A novel endothelial-driven lipase that modulates HDL metabolism. *Nat Genet.* 1999; 21(4):424-8.
59. Jim W, Millar JS, Broedl U, Glick JM, Rader DL. Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels in vivo. *J Clin Invest.* 2003; 111(3):357-62.
60. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lip Res.* 1995; 36(2):211-28.
61. Asztalos BF, Schaefer EJ, Horvath KV, Yamashita S, Miller M, Franceschini G, et al. Role of LCAT in HDL remodeling: investigation of LCAT deficiency states. *J Lip Res.* 2007; 48(3):592-9.

62. Kuivenhoven JA, Pritchard H, Hill J, Frohlich J, Assmann G, Kastelein. The molecular pathology of lecitin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes. *J Lip Res.* 1997; 38(2):191-205.
63. von Eckardstein A, Nofer JR, Assmann G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21(1):13-27.
64. Memon RA, Holleran WM, Moser AH, Seki T, Uchida Y, Fuller J, et al. Endotoxin and cytokines increase hepatic sphingolipid biosynthesis and produce lipoproteins enriched in ceramides and sphingomyelin. *Artheroscl Thromb Vasc Biol.* 1998; 18(8):1257-65.
65. Hardardóttir W, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin on lipid metabolism. *Biochem Soc Trans.* 1995; 23(4):1013-8.
66. Gianturco SH, Ramprasad MP, Song R, Li R, Brown ML, Bradley WA. Apolipoprotein B-48 or its apolipoprotein B-100 equivalent mediates the binding of triglyceride-rich lipoproteins to their unique human monocyte-macrophage receptor. *Artheroscl Vasc Biol.* 1998; 18(6):968-76
67. Memon RA, Staprans I, Noor M, Holleran WM, Uchida Y, Moser AH, et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Artheroscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6):1536-42.
68. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: theory versus practice. *Circulation.* 1999; 100(11):1148-50.
69. Chang MK, Binder M, Torzewski M, Witztum JL. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99(20):13043-8

70. Xu XX, Tabas I. Sphingomyelinase enhances low density lipoprotein uptake and ability to induce cholesteryl ester accumulation in macrophages. *J Biol Chem.* 1991; 266(58):24849-58.
71. Barter P. Effects of inflammation on high-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(7):1062-3.
72. Rye KA, Duong MN. The influence of phospholipids depletion on the size, structure and remodeling high density lipoproteins. *J Lipid Res.* 2004; 41(10):1640-50.
73. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodeling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis.* 1999; 145(2):227-38.
74. Steinmetz A, Hocke G, Saile R, Puchois P, Fruchart JC. Influence of serum amyloid-A on cholesterol esterification in human plasma. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 1006(2):173-8.
75. van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, Stafforini DM, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response: loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest.* 1995; 96(6):2758-67.
76. Asby D, Gamble J, Vadas M, Fidge N, Siggins S, Rye KA, et al. Lack of effect of serum amyloid A (SAA) on the ability of high density lipoproteins to inhibit endothelial cell adhesion molecule expression. *Atherosclerosis.* 2001; 154(1):113-21.
77. Khovidhunkit W, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, Grunfeld C. Cholesterol efflux by acute-phase high density lipoprotein. Role of lecithin: cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res.* 2001; 42(6): 967-75.
78. Ehrenwald E, Chisolm GM, Fox PL. Intact human ceruloplasmin oxidatively modifies low density lipoprotein. *J Clin Invest.* 1994; 93(4):1493-501.

79. Oiknine J, Aviram M. Increased susceptibility to activation and increased uptake of low density lipoprotein by cholesterol-loaded macrophages. *Arterioscler Thromb.* 1992(6); 12:745-53.
80. Emancipator K, Csako G, Elin RJ. In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteínas. *Infect Immun.* 1992; 60(2):596-601.
81. Parker TS, Levine MD, Change JC, Laxer J, Coffin CC, Rubin AL. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharides in human whole blood. *Infect Immun.* 1995; 63(1):253-8.
82. Read TC, Grunfeld C, Kumwenda LZ, Calhoun MC, Kane JP, Feingold KR, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med.* 1995; 182(1): 267-72.
83. Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, Wright SD. Lipolysaccharide (LPS) - binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J Exp Med.* 1994; 180(3):1025-35.
84. Feingold KR, Funk JL, Moser AH, Shigenaga JK, Rapp JH, Grunfeld C. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun.* 1995; 63(5):2041-6.
85. Singh IP, Chopra AK, Coppenhaver DH, Ananatharamaiah GM, Baron S. Lipoproteins account for part of the broad non-specific antiviral activity of humans serum. *Antiviral Res.* 1999; 42(3):211-8.
86. Marlovits TC, Abrahamsberg C, Blaas D. Very-low density lipoprotein receptor fragment shed from HeLa cells inhibits human rhinovirus infection. *J Virol.* 1998; 72(12):10246-50.
87. Raper J, Portela MP, Lugli E, Frevert U, Tomlison S. Trypanosome lytic factors novel mediators of human innate immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2001; 4(4):402-8.

88. Sinnis P, Willnow TE, Briones MR, Hers J, Nussenzweig V. Remnant lipoproteins inhibit malaria sporozoite invasion of hepatocytes. *J Exp Med.* 1996; 184(3):945-54.
89. Bout D, Joseph M, Ponter M, Vorng H, Deslee D, Capron A. Rat resistance to schistosomiasis: platelet-mediated cytotoxicity induced by C-reactive protein. *Science.* 1986; 231(4734):153-6.
90. Xu X, Remold HG, Caufield JP. Potential role for scavenger receptors of human monocytes in the killing of *Schistosoma mansoni*. *Am. J. Pathol.* 1993; 142(3):685-9.
91. WHO. The control of schistosomiasis. Second report of the WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1993; 830:1-86.
92. Marques RJ. Histórico. In: Malta J. Esquistossomose mansônica. Recife. Editora Universitária, 1994. p. 17-22.
93. Neves DP. *Schistosoma mansoni*. In: Parasitologia Humana. 8^a ed. Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 1991. p.197.
94. Coura JR, Amaral RS. Epidemiological and controls aspects of schistosomiasis in brasilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004; 99(Supl.I):13-19.
95. Secretaria do Estado de Pernambuco/Funasa. Boletim epidemiológico. 2001;1:1.
96. Filho Magalhães A, Silva JF. Patologia e patogenia da esquistossomose mansônica. In: Malta J, editor. Esquistossomose mansônica. Recife: Editora Universitária; 1994. p.17-22.
97. Mendes GS. Esquistossomose mansônica. In: Dani R, editor. Gastroenterologia essencial. 3^aed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006. p.1020-5.
98. Da Silva LC, Chieff PP, Carrilho FJ. Schistosomiasis mansoni – clinical features. *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28(1):30-39.
99. Prata A, Bina JC. Development of the hepatosplenic form of schistosomiasis. *Gaz Med Bahia.*1968; 68(1):49-60.

100. Coelho RB, Magalhães Filho A, Carvalho ARL, Bandeira V. In: Malta J, editor. Patologia da esquistossomose mansônica. Recife: Imprensa Universitária; 1971.
101. Coelho RB, editor. Anatomia patológica das afecções hepáticas. In: Malta J, editor. Recife: Imprensa Universitária; 1971.
102. Huggins DW, Santos AQ. Esquistossomose mansônica- fase aguda. In: Malta J, editor. Esquistossomose mansônica. Recife: Editora Universitária; 1994. p. 81-9.
103. Domingues ALC, Domingues LAW. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. In: Malta J, editor. Esquistossomose mansônica. Recife: Editora Universitária; 1994. p.91-109.
104. Andrade ZA. Schistosomal hepatopathy. Mem Inst. Oswaldo Cruz. 2004; 99(5 Suppl. 1):51-57.
105. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Doenças glomerulares, glomerulonefrite membranoproliferativa. In: Patologia Estrutural e Funcional. 6^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A; 2000. p.844-60.
106. Prata A, Bina JC. Development of the hepatosplenic form of schistosomiasis. Gaz Med Bahia. 1968; 68(1):49-60.
107. Bina JC, Prata A. Regressão da hepatoesplenomegalia pelo tratamento específico da esquistossomose. Rev Soc Bras Med Trop. 1983; 16:213-8.
108. Petroianu A, Antunes LJ. Immune profiles in hepatosplenic schistosomiasis mansoni after surgical treatments. J Int Med Res. 1998; 26(1):43-9.
109. Brandt CT, Araújo LB, Barbosa CM. Autotransplantation of spleen tissue in children with mansonic schistosomiasis who underwent splenectomy: evaluation of spleen residual functions. Acta Cirur Bras 1998; 13(4):212-6.

- 110.Brandt CT, Maciel DST, Caneca OAF. Splenectomy associated with ligation of left gastric vein in children with surgical Schistosomiasis: analysis of the hepatic functional reserve. *Acta Cirur Bras* 1997; 12(3):150-3.
- 111.Brandt CT, Maciel DT, Azevedo FAS. Esquistossomose mansônica hepatoesplênica em crianças: desenvolvimento pondo-estrutural após tratamento cirúrgico. *An Fac Med Univ Fed Pernamb.* 1995; 40(1):56-60.
- 112.Brandt CT, Leite CR, Manhaes-de-Castro R, Brandt Filho C, Manhaes-de-Castro FM, Barbosa-de-Castro CM. Evaluation of the effect of splenectomy with autologous spleen tissue implantation in some monocyte functions in children with hepatoesplenic schistosomiasis mansoni. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38(1):38-42.
- 113.Lacerda CM, Ramos H, Raia S, Kelner S. Fisiopatologia da hipertensão portal esquistossomótica e efeitos da esplenectomia com ligadura de varizes de esôfago. *Acta Cir Bras.* 1993; 8(3):113-7.
- 114.Cleva R, Saad WA, Herman P, Pugliese V, Zilberstein B, Laudanna AA, et al. Portal Hyperflow in patients with hepatosplenic mansonic schistosomiasis. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004; 59(1):10-4.
- 115.Popiel I, Bash PF. Schistosoma mansoni: cholesterol uptake by paired and unpaired worms. *Exp Parasitol.* 1986; 61(3):343-7.
- 116.Silveira AM, Friche AA, Rumjanek FD. Transfer of (¹⁴C) cholesterol and its metabolites between adult male and female worms os Schistosoma mansoni. *Comp Biochem Physiol.* 1986; 85(4):851-7.
- 117.Criqui MH, Fronek A, Barret-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation,* 1985; 71(3):510-1.

118. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation*, 1995; 91(5):1472-9.
119. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*, 2004; 11(6):738-43.
120. Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, Macintyre CC, Ruckley CV, Prescott RJ. Edinburgh Artery Study: prevalência of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991; 20(2):384-92.
121. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol*. 1992; 135(4):331-40.
122. Hirsch A, Criqui M, Treat-Jacobson D, Regensteiner J, Creager M, Olin J, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care. *JAMA*, 2001; 286(11):1317-24.
123. Criqui MH, Vargas V, Denenberg JO, Ho E, Allison M, Langer RD et al. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*, 2005; 112(17):2703-2707.
124. Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley TH Jr, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of arteriopathy. (GENOA) study. *Vasc Med*. 2003; 8(4):237-42.
125. Aboyans V, Criqui MH, McClelland RL, Allison MA, McDermott M, Goff Jr DC, et al. Intrinsic contribution of gender and ethnicity to normal ankle-brachial index values: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Vasc Surg*. 2007; 45(2):319-27.

126. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg.* 2007; 45(1):S5A-S67A.
127. ADA. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(12):3333-41.
128. Senti M, Nogues X, Pedro-Botet J, Rubies-Prat J, Vidal-Barrequer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation.* 1992; 85(1):30-36.
129. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham Study. *Stroke.* 2001; 32(11):2575-9.
130. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocystein, lipoprotein (a) and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA.* 2001; 285(19):2481-5.
131. O'Hare AM, Vittinghoff E, Hsia J, Shlipak MG. Renal insufficiency and the risk of the lower extremity peripheral arterial disease: results from the Heart and Estrogen/progestin Replacement study (HERS). *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(4):1046-51.
132. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74(6):1399-406.
133. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular healthy study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992; 23(12):1752-60.

134. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA, van Hemert AM, Stijnen T, Burger H, et al. J-shaped relation between change in diastolic blood pressure and progression of aortic atherosclerosis. *Lancet*. 1994; 343(8896):504-7.
135. Matzke S, Franckena M, Alback A, Railo M, Lapantalo M. Ankle brachial index measurements in critical legs ischemia- the influence of experience on reproducibility. *Scand J Surg*. 2003; 92(2):144-7.
136. Leng GC, Fowkes FG, Lee AJ, Dumbar J, Housley E, Ruckley CV. Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study. *BMJ*. 1996; 313(7070):1440-4.
137. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, Polak J, Fried LP, Borhani NO. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Heart Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation*. 1993; 88(3):837-45.
138. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM, Devereux RB, Jones KL, Fabsitz RR. Relationship of high and low ankle-brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: The strong Heart Study. *Circulation*. 2004; 109(2):733-9.
139. Kaiser V, Kester AD, Stoffers HE, Kitslaar PJ, Knottnerus JA. The influence of experience on the reproducibility of the ankle-brachial systolic pressure ratio in peripheral occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1999; 18(1):25-9.
140. Yao ST, Hobbs JT, Irvine WT. Ankle systolic pressure measurement in arterial disease affecting the lower extremities. *Br J Surg*. 1969; 56(9):676-9.
141. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery*. 1982; 91(6):686-93.
142. Spacil J, Spacabilova J. The ankle-brachial blood pressure index as a risk indicator of generalized atherosclerosis. *Semin Vasc Med*. 2002; 2(4):441-5.

143. Bhatt D, Steg P, Ohman E, Hirsch A, Ikeda Y, Mas J, et al. International prevalence, recognition and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006; 295(2):180-9.
144. Ohman EM, Bhatt DI, Steg GP, Goto S, Hirsch AT, Liao CS, et al. The Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events – study design. *Am Heart J*. 2006; 151:786e1. a 786e.10.
145. Zagzebski JA. Física e instrumentação em ultra-sonografia Doppler e no Modo-B. In: Zwiebel WJ, Pellerito JS, editores. *Introdução á Ultra-sonografia Vascular*. 5ªed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. p.15-44.
146. Rose GA, Blackburn H. *Cardiovascular survey methods*. Geneva, 1968 World Health Organization (WHO).
147. Barnhorst DA, Barner HB. Prevalence of congenitally absent pedal pulses. *N Engl J Med*. 1968; 278(5): 264-5.
148. Lovelace T, Moneta G. Peripheral vascular diagnostic methods. In: Lanzer E, Topol P, editors. *Panvascular medicine*. New York: Springer. 2002. p.398-419.
149. Schröder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*. 2006; 44(3):531-6.
150. Goldschmidt-Clemon PJ, Creager MA, Lorusso DW, Lam GKW, Wassef M, Dzau VJ. Atherosclerosis 2005. Recent discoveries and novel hypotheses. *Circulation*. 2005; 112(21):3348-53.
151. Lawlor DA, Ebrahim S, Whincup P, Stern J, Papacosta O, Wannamethee G, et al. Sex differences in body fat distribution and carotid intima-media thickness: cross sectional

- survey using data from the British regional heart study. *J Epidemiology Community Health*, 2004; 58(8):700-4.
152. Coura JR, Amaral RS. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in Brazilian endemic areas. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004; 99(Suppl 1): 13-9.
153. Ranjit N, Diez-Roux AV, Chambless L, Jacobs Jr DR, Nieto J, Szklo M. Socioeconomic differences in progression of carotid intima-media thickness in the atherosclerosis risk in communities study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(2):411-6.
154. Hirst AE, Hadley GC, Gore I. The effect of chronic alcoholism and cirrhosis of the liver on atherosclerosis. *Am J Med Sci*. 1965; 249(2): 143-9.
155. Sung J, Song YM, Choi YH, Ebrahim S, Smith GD. Hepatitis B virus seropositivity and risk of stroke and myocardial infarction. *Stroke*. 2007; 38(5):1436-41.
156. Shalaby ES, Zaki AS, Fahmy SA. Incidence of atherosclerosis, hypertension and myocardial infarction in schistosomal hepatic fibrosis. *J Egypt Med Assoc*. 1963; 46:53-60.
157. Asaad-Khalil SH, Lachine N, Sidrak M, Amara F, Jacotot B, Fahmy MH. Immunometabolic factors in schistosomal hepatic fibrosis modulating atherogenesis. *Ann Biol Clin*. 1992; 50(10-11):697-701.

ANEXOS

ANEXO 1

PROCOLO DE PESQUISA DE TESE DE DOUTOURADO “AVALIAÇÃO DO ITB EM PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE HÉPATOESPLÊNICA”

1. IDENTIFICAÇÃO:

PROCOLO Nº _____

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

2. ESCOLARIDADE:

ANALFABETO

I GRAU INCOMPLETO

I GRAU COMPLETO

II GRAU INCOMPLETO

II GRAU COMPLETO

GRAU SUPERIOR

3. ANAMNESE:

4. ANTECEDENTES PESSOAIS:

HAS

DM

TABAGISMO

DISLIPIDEMIA

TABAGISMO

CLAUDICAÇÃO

AVCI

5. EXAME FÍSICO: PESO: _____ ALTURA: _____ IMC: _____

PULSOS (+ a 4+): MID MIE

FEM

POP

TP

PED

6. INDICE TORNOZELO BRAÇO:

PRESSÕES (mmHg) DIR IV ESQ IV

MMSS

TP

PED

OUTRAS

ANEXO 2

**Questionário para identificação da doença aterosclerótica
(Questionário de Rose adaptado)**

Nome do paciente:

Registro:

1. O senhor(a) alguma(s) vez(es) sentiu dor no peito ou desconforto no peito?

() SIM () NÃO

2. Quando o senhor(a) caminha em velocidade normal, em um lugar plano, provoca dor:

a- No peito () SIM () NÃO () INCAPAZ
b- Nas pernas () SIM () NÃO () INCAPAZ

3. Quando o senhor(a) caminha numa subida ou quando anda com pressa, sente dor?

a- No peito () SIM () NÃO () INCAPAZ
b- Nas pernas () SIM () NÃO () INCAPAZ

4. Quando o senhor(a) sente alguma dor ou desconforto no peito e/ou nas pernas ao caminhar, o que você faz?

a- Paro ()
b- Diminuo o ritmo ()
c- Continuo o mesmo ritmo ()
d- Não sinto dor no peito ou nas pernas ()

5. A dor ou desconforto no peito e/ou nas pernas desaparece se o(a) senhor(a) ficar parado?

a- SIM ()
b- NÃO ()

6. Quanto tempo leva para a dor sumir ou desaparecer a dor no peito e/ou nas pernas?

a- 10 minutos ou menos ()
b- Mais de 10 minutos ()

7. Em que região do peito o(a) senhor(a) sente dor ou desconforto? Por favor marque um X nos lugares apropriados.

8. Em que região do membro inferior você sente dor? Identifique se o membro direito (MID) ou o esquerdo (MIE).

A- MID ()

B- MIE ()

A1- Região glútea ()

B1- Região glútea ()

A2- Coxa ()

B2- Coxa ()

A3- Panturrilha ()

B2- Panturrilha ()

9. O(a) Senhor(a) já perdeu a consciência ou desmaiou alguma vez?

() SIM

() NÃO

10. O(a) senhor(a) já apresentou alguma perda de visão, mesmo que transitória?

() SIM

() NÃO

11. O(a) senhor(a) já teve isquemia cerebral?

() SIM

() NÃO

ANEXO 3



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 172/2004-CEP/CCS

Recife, 29 de abril de 2004.

Ref. **Protocolo de Pesquisa nº 093/2004-CEP/CCS intitulado “Avaliação do perfil bioquímico e melhoria no diagnóstico de portadores de esquistossomose na forma hepatoesplênica”.**

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 29 de abril de 2004.

Informamos que o aludido projeto está vinculado ao projeto institucional “Desenvolvimento e avaliação farmacológica e clínica de novos medicamentos para esquistossomose”.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório em 30/04/2004

Atenciosamente,



Prof. Geraldo Bosco Lindoso Costa
Vice - Coordenador do Comitê de
Ética em Pesquisa - CCS/UFPE.

Ao
Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt
Departamento de Cirurgia

ANEXO 4

Termo de Consentimento Livre e Rslarecido

Eu, _____ ID: _____ estou ciente que assinando este documento, após esclarecimentos, autorizo meu (minha) filho(a) menor (_____) a participar como voluntário da pesquisa: Avaliação do índice tornozelo/braço em portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica da Dra. Adriana Ferraz, com o objetivo de conclusão de sua tese de doutorado junto à Universidade Federal de Pernambuco.

Fui informado sobre:

1. Será realizado um exame físico e de ultra-som dos vasos das pernas e medidas das pressões sistólicas dos membros superiores e inferiores. Este exame não dói, não há risco de contaminação e dura em média 15 a 20 minutos.
2. Dos benefícios: poderá ser descoberta alguma alteração nestes vasos, ou em outros localizados proximalmente ao local de estudo (artérias femorais, poplíteas, ilíacas, aorta) cujo diagnóstico precoce poderá permitir o encaminhamento às clinicas especializadas para tratamento específico. Além disso, poderá beneficiar outros pacientes com os mesmos achados.
3. Que o nome dele (a) a qualquer momento da pesquisa, sem danos para o seu atendimento.
4. Que não haverá qualquer custo ou despesa a pagar.
5. Que, tanto o pesquisador, quanto a instituição, responsabilizar-se-ão pela saúde dele(a), caso ocorram eventos não previsíveis em decorrência da pesquisa.

Recife, de 200 .

voluntário

responsável

testemunha

ANEXO 5

Normatização da Tese

Esta tese está de acordo com:

International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

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

**International Committee of Medical Journal Editors
Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to
Biomedical Journals: Sample References**
Updated February 2006

Last reviewed: 22 May 2007

Last updated: 25 April 2007

First published: 09 July 2003

Metadata| Permanence level: Permanent: Dynamic Content

Copyright, Privacy, Accessibility

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894

National Institutes of Health, Health & Human Services

www.icmje.org/

www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

ANEXO 6

BANCO DE DADOS DOS GRUPOS DE PACIENTES (CONTROLE)

PACIENTE	SEXO	IDADE	ESCOLAR	PESO	ALTURA	IMC	HAS S/N	DM S/N	TABAG S/N	DISLIP S/N	DAC S/N	AVC S/N	DAOP S/N	PABD	PABE	PATPD	PAPED D	ITBMAX D	ITBMIN D	PATPE	PAPED E	ITBMAX E	ITBMIN E	> ITB	< ITB
ASF	F	25	1º grau C	70.5	1.58	28	N	N	N	N	N	N	N	140	120	140	120	1.07	0.85	125	110	0.89	0.78	1.07	0.78
STS	F	57	1º grau I	62	1.50	27.5	S	N	N	N	N	N	N	170	170	160	180	1.05	0.94	170	170	1.0	1.0	1.05	0.94
ASF	M	33	2º grau C	79	1.68	28	N	N	N	N	N	N	N	130	120	150	130	1.15	1.0	140	120	1.07	0.92	1.15	1.07
CJS	M	27	1º grau I	106	1.66	38.5	N	N	N	N	N	N	N	160	150	160	170	1.06	1.0	160	170	1.06	1.0	1.06	1.0
EVL	M	25	2º grau C	57	1.66	20.7	N	N	S	N	N	N	N	120	120	160	120	1.33	1.0	160	150	1.33	1.25	1.33	1.0
MAS	F	22	2º grau I	81	1.54	34.2	N	N	N	N	N	N	N	120	120	140	140	1.16	1.16	120	120	1.0	1.0	1.16	1.0
MDFG	F	60	1º grau I	80	1.5	35.5	S	N	N	S	N	N	N	130	150	180	160	1.2	1.06	170	160	1.13	1.06	1.2	1.06
MAS	F	22	1º grau I	59	1.56	24.2	N	N	N	N	N	N	N	120	110	145	145	1.2	1.2	140	140	1.16	1.16	1.2	1.16
JRDS	M	23	1º grau I	59	1.67	21.2	N	N	N	N	N	N	N	170	140	180	180	1.05	1.05	150	150	0.88	0.88	1.05	0.88
MLSD	F	53	1º grau I	68	1.55	28.3	N	N	N	N	N	N	N	160	120	160	140	1.0	0.87	140	140	0.87	0.87	1.0	0.87
MFS	F	23	1º grau I	61	1.54	25.7	N	N	N	N	N	N	N	120	120	150	150	1.25	1.25	140	140	1.16	1.16	1.25	1.16
MICGB	F	47	2º grau C	75.8	1.59	30	N	N	N	N	N	N	N	130	110	150	130	1.15	1.0	130	110	1.0	0.84	1.15	0.84
QCF	F	20	2º grau C	70	1.65	25.7	N	N	N	N	N	N	N	130	125	150	140	1.15	1.07	150	145	1.15	1.11	1.15	1.07
MJCS	F	51	2º grau C	51	1.55	21	N	N	N	S	N	N	N	140	130	160	150	1.14	1.07	155	130	1.10	0.92	1.14	1.07
MSHS	F	51	2º grau C	61	1.50	27	S	N	N	S	N	N	N	170	190	180	180	1.05	1.05	180	150	1.05	0.78	1.05	0.78
MÉS	F	44	2º grau I	68.1	1.52	29.48	N	N	N	N	N	N	N	110	110	160	150	1.45	1.36	150	140	1.36	1.27	1.45	1.27
MFS	M	30	2º grau I	61.2	1.54	25.8	N	N	N	N	N	N	N	120	120	130	120	1.08	1.0	130	120	1.08	1.0	1.08	1.0
HBS	F	40	1º grau I	93	1.68	32.9	S	N	N	N	N	N	N	140	140	150	150	1.07	1.07	140	140	1.0	1.0	1.07	1.0
QLS	F	50	1º grau I	45	1.45	21.5	N	N	N	S	N	N	N	140	140	150	150	1.07	1.07	150	150	1.07	1.07	1.07	1.07
SRS	F	40	2º grau C	57	1.65	20.9	N	N	N	N	N	N	N	110	100	100	110	1.0	0.90	110	110	1.0	1.0	1.0	0.9

BANCO DE DADOS DOS GRUPOS DE PACIENTES (NÃO OPERADOS)

PACIENTE	SEXO	IDADE	ESCOLAR	PESO	ALTURA	IMC	HAS S/N	DM S/N	TABAG S/N	DISLIP S/N	DAC S/N	AVC S/N	DAOP S/N	PABD	PABE	PATPD	PAPED D	ITBMAX D	ITBMIN D	PATPE	PAPED E	ITBMAX E	ITBMIN E	> ITB	< ITB
JJS	M	45	1º grau I	60	1.58	24	S	N	N	N	N	N	N	130	120	160	100	1.23	0.76	140	110	1.07	0.85	1.23	0.76
OFC	M	48	1º grau I	66	1.66	24	S	N	N	N	N	N	N	110	90	110	110	1.0	1.0	120	110	1.09	1.0	1.09	1.0
JICS	M	56	1º grau I	58.5	1.65	21.5	N	N	N	N	N	N	N	130	125	160	160	1.23	1.23	170	150	1.30	1.15	1.30	1.15
MG	F	32	1º grau I	53	1.48	24.2	N	N	N	N	N	N	N	100	105	110	110	1.04	1.04	100	80	0.95	0.76	1.04	0.95
MGS	F	59	analfabeta	44.7	1.43	22	S	N	S	N	N	N	N	180	180	210	210	1.16	1.16	190	190	1.05	1.05	1.16	1.05
ESO	M	32	2º grau C	73.5	1.60	28.7	N	N	N	N	N	N	N	140	120	140	120	1.0	0.85	130	110	0.92	0.78	1.0	0.78
IBS	F	57	1º grau I	62	1.58	24.9	N	N	N	N	N	N	N	120	120	140	140	1.16	1.16	120	140	1.0	1.16	1.16	1.0
MEM	F	52	analfabeta	44	1.51	19.3	N	N	N	N	N	N	N	110	110	140	140	1.27	1.27	130	120	1.18	1.09	1.27	1.09
MEO	F	48	1º grau I	71.4	1.52	30.9	N	N	N	N	N	N	N	130	110	170	130	1.3	1.0	120	150	0.92	1.15	1.3	0.92
SGS	M	52	1º grau C	83	1.68	29.4	N	N	N	N	N	N	N	110	110	150	150	1.36	1.36	130	130	1.18	1.18	1.36	1.18
MJO	F	45	1º grau I	44	1.43	21.6	N	N	N	N	N	N	N	140	130	150	150	1.07	1.07	150	150	1.07	1.07	1.07	1.07
MFFS	F	46	1º grau I	64	1.50	28.4	N	N	N	N	N	N	N	150	150	190	170	1.26	1.13	160	150	1.06	1.0	1.26	1.0
CS	F	23	2º grau C	49	1.55	20	N	N	N	N	N	N	N	110	110	130	110	1.18	1.0	120	110	1.09	1.0	1.18	1.0
MMS	F	35	2º grau I	42	1.57	17	N	N	N	N	N	N	N	90	100	60	70	0.7	0.6	90	100	0.9	1.0	1.0	0.6
CLS	F	36	1º grau C	65.5	1.6	25.6	N	N	N	N	N	N	N	180	170	200	200	1.11	1.11	180	150	1.0	0.83	1.11	0.83
MJS	M	39	analfabeta	59.5	1.65	21.9	N	N	N	N	N	N	N	120	120	130	120	1.08	1.0	140	80	1.16	0.66	1.16	0.66
JFT	M	57	1º grau I	53	1.63	22	N	N	N	N	N	N	N	120	120	140	>300	>2,5	1.16	160	160	1.33	1.33	2.5	1.16

BANCO DE DADOS DOS GRUPOS DE PACIENTES (OPERADOS)

PACIENTE	SEXO	IDADE	ESCOLAR	PESO	ALTURA	IMC	HAS S/N	DM S/N	TABAG S/N	DISLIP S/N	DAC S/N	AVC S/N	DAOP S/N	PABD	PABE	PATPD	PAPED D	ITB MAX D	ITB MIN D	PATPE	PAPED E	ITB MAX E	ITB MIN E	URGIA (AN)	> ITB	< ITB
IGR	F	57	1º grau I	54	1.52	23.4	S	N	N	N	N	N	N	150	140	150	130	1.0	0.86	110	140	0.93	0.73	9	1.0	0.73
APS	F	23	2º grau C	46	1.4	23.5	N	N	N	N	N	N	N	100	80	130	80	1.3	0.80	100	100	1.0	1.0	2	1.3	0.8
ESS	M	21	1º grau C	50.4	1.59	20	N	N	N	N	N	N	N	100	120	140	130	1.16	1.08	120	120	1.0	1.0	5*	1.16	1.0
MMBS	F	40	1º grau I	60	1.6	23.4	N	N	N	N	N	N	N	100	110	130	120	1.18	1.09	120	110	1.09	1.0	27	1.18	1.0
MJS	F	40	analfabeta	65	1.45	31	N	N	N	N	N	N	N	140	130	170	160	1.21	1.14	150	145	1.07	1.03	6	1.21	1.03
LGS	F	52	1º grau I	42.2	1.45	20	N	N	N	N	N	N	N	135	130	140	135	1.03	1.0	140	140	1.03	1.03	10	1.03	1.0
EFS	M	36	1º grau I	56	1.6	21.9	N	N	N	N	N	N	N	100	105	110	110	1.04	1.04	110	90	1.04	0.85	3	1.04	0.85
IMC	M	28	2º grau C	50	1.58	17.2	N	N	S	N	N	N	N	110	110	80	120	1.09	0.72	110	110	1.0	1.0	13*	1.09	0.72
MBM	F	40	1º grau I	62.5	1.53	26.7	S	N	N	N	N	N	N	130	120	150	140	1.15	1.07	140	140	1.07	1.07	9	1.15	1.07
MGM	F	22	2º grau C	65	1.65	23.9	N	N	N	N	N	N	N	100	95	110	90	1.1	0.9	100	100	1.0	1.0	9	1.1	0.9
PGS	M	52	1º grau I	70	1.66	25.4	N	N	N	N	N	N	N	100	80	110	110	1.1	1.1	110	80	1.1	0.8	35	1.1	0.8
JFS	M	54	1º grau I	73	1.59	29	S	N	N	N	N	N	N	110	110	140	130	1.27	1.18	120	110	1.09	1.0	18	1.27	1.0
JPA	M	51	1º grau I	58	1.58	23.3	S	N	N	N	N	N	N	120	120	180	180	1.5	1.5	150	140	1.25	1.16	14	1.5	1.16
MMCS	F	25	1º grau I	53	1.51	23.2	N	N	N	N	N	N	N	120	120	135	135	1.12	1.12	135	135	1.12	1.12	1	1.12	1.12
LJO	M	47	2º grau C	90	1.66	32.7	S	N	N	S	N	N	N	170	170	230	280	1.35	1.05	220	180	1.29	1.05	15	1.35	1.05
MBS	F	24	1º grau I	54	1.63	20.4	N	N	N	N	N	N	N	110	110	130	120	1.18	1.09	120	120	1.09	1.09	11*	1.18	1.09
WLS	M	36	1º grau I	62	1.6	24.2	N	N	N	N	N	N	N	130	125	140	140	1.07	1.07	140	135	1.07	1.03	10	1.07	1.03
JRF	M	52	1º grau I	50	1.55	21	S	N	N	N	N	N	N	140	140	170	210	1.5	1.21	160	160	1.14	1.14	14	1.5	1.14
VBS	F	28	2º grau C	58	1.58	23.3	N	N	N	N	N	N	N	100	100	100	100	1.0	1.0	100	100	1.0	1.0	13*	1.0	1.0
IMSS	F	20	1º grau I	55.2	1.54	23.3	N	N	N	N	N	N	N	120	120	130	130	1.08	1.08	130	120	1.08	1.0	5*	1.08	1.0
TMS	F	51	analfabeta	43	1.51	18.8	S	N	S	N	N	N	N	130	130	150	150	1.15	1.15	150	150	1.15	1.15	17	1.15	1.15

