

ANDRÉ VALENÇA GUIMARÃES



**COMPLEXO MIOINTIMAL DAS CARÓTIDAS COMUM E
INTERNA DE PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE
MANSÔNICA HEPATOESPLÊNICA: AVALIAÇÃO COM
ECO-DOPPLER COLORIDO**

**RECIFE
2007**



ANDRÉ VALENÇA GUIMARÃES



**COMPLEXO MIOINTIMAL DAS CARÓTIDAS COMUM E
INTERNA DE PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE
MANSÔNICA HEPATOESPLÊNICA: AVALIAÇÃO
COM ECO-DOPPLER COLORIDO**

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**



Guimarães, André Valença

Complexo miointimal das carótidas comum e interna de portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica: avaliação com eco-Doppler colorido / André Valença Guimarães. – Recife: O Autor, 2007. xv, 111 folhas; il., fig., tab.

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

Inclui bibliografia e anexos.

1. Aterogênese das carótidas – Esquistossomose mansônica. 2.

Complexo miointimal – Ultra-som Doppler. I. Título.

616.133

CDU (2.ed.)

UFPE

616.136

CDD (20.ed.)

CCS2007-116



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Relatório da Defesa de Tese do Dr. André Valença Guimarães aluno do Programa de Pós-graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia: Clínica e Experimental.

Às sete horas e trinta minutos do dia vinte de junho de dois mil e sete no Auditório Murilo La Greca da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de tese do Dr. André Valença Guimarães, para obtenção do grau de Doutor em Cirurgia. A comissão Julgadora – eleita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisa e Pós-graduação – foi integrada pelos professores: Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE (Presidente da Banca Examinadora); Dr. Salvador Vilar Correia Lima, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. Sílvio da Silva Caldas Neto, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; Dr. Sílvio Romero de Barros Marques, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues, Doutora do Departamento de Medicina Interna do CCS/UFPE; e, para suplentes: interno: Cláudio Moura Lacerda de Melo, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE e, finalmente, externo, Célia Maria Barbosa de Castro, Doutora do Departamento de Medicina Tropical do CCS/UFPE tendo, como orientador interno, o Dr. Carlos Teixeira Brandt, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. A tese apresentada pelo doutorando André Valença Guimarães versou sobre: **“COMPLEXO MIOINTIMAL DAS CARÓTIDAS COMUM E INTERNA DE PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA: AVALIAÇÃO COM ECO-DOPPLER COLORIDO”**. Após, a explanação de 30(trinta) minutos, pelo candidato, justificando a escolha, o objetivo da pesquisa, a metodologia empregada e os resultados obtidos, baseados na análise estatística, ilustrados com datashow, foram realizadas as arguições na seguinte ordem: Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues, Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques, Prof. Dr. Sílvio da Silva Caldas Neto, Prof. Dr. Salvador Vilar Correia Lima, e Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar (Presidente da Banca Examinadora); todas as arguições foram feitas no tempo regulamentar, e respondidas pelo candidato. Ao término das mesmas, a Comissão Julgadora proferiu o seguinte resultado: Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar (Presidente da Banca Examinadora), menção “Aprovado”, Prof. Dr. Salvador Vilar Correia Lima, menção “Aprovado”, Prof. Dr. Sílvio da Silva Caldas Neto, menção “APROVADO”, Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques, menção “Aprovado”, e Profa. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues, menção “APROVADO”. Conclusão, o candidato, foi aprovado com menção “Aprovado”. Nada mais havendo a registrar foram encerrados os trabalhos do que, para constar, elaborei o presente relatório que vai por mim, Niége Maria de Paiva Melo, Secretária, assinados depois do Senhor Presidente, e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 20 de junho de 2007.

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar
Prof. Salvador Vilar Correia Lima
Prof. Sílvio da Silva Caldas Neto
Prof. Sílvio Romero de Barros Marques
Profa. Ana Lúcia Coutinho Domingues
Niége Maria de Paiva Melo (secretária)

Conferir com o Documento
Original em 13/06/2007

Niége Maria de Paiva Melo
Secretária Executiva do Programa de Pós-graduação em Cirurgia
CCS/UFPE
Nível Mestrado Doutorado
Csd. 00112566
Glan. 1134690



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

À minha querida filha

Luiza que tem me ensinado diariamente a descobrir o verdadeiro sentido do amor e da compreensão.

Aos meus pais

Zaonil e Moacy que dedicaram suas vidas, dando carinho e atenção incondicionais aos seus filhos para que tivessem chance de estudar e ser felizes.

Ao **Pai Criador**

que me concedeu a oportunidade de, em uma única existência, conviver com espíritos tão bons quanto os de minha família.



AGRADECIMENTOS

Neste momento mágico, antecipadamente peço perdão pela crueldade de um eventual esquecimento e aproveito a oportunidade para agradecer a todas as pessoas que direta ou indiretamente participaram deste trabalho, em especial....

Ao **Prof. Dr. Carlos Brandt**, pela sua incansável capacidade de ensinar, analisar, pesquisar e orientar sempre de maneira construtiva e brilhante.

Aos demais **Professores** da Pós-graduação, nível de Doutorado da UFPE, pelos indispensáveis ensinamentos e grande contribuição científica que têm garantido a qualidade deste Curso.

À **Dra. Adriana Ferraz**, amiga de todas as horas, pela realização cuidadosa das medidas ultrassonográficas da presente investigação. Sem a sua ajuda esta tese não poderia ter sido realizada.

Aos **Colegas** do Serviço de Cirurgia Vasculiar do H.C. da UFPE 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 pela grande contribuição que ela tem dado no ensino da doença esquistossomótica.

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.

Às amigas e colegas de turma do Doutorado em especial as **Dras. Ana Catarina e Adriana Ferraz**, pelo fraterno convívio durante o curso, pelos estímulos nas horas difíceis e pelos conselhos na organização desta tese.



Aos demais **colegas** do Curso de Doutorado, pela amigável convivência e pelas sugestões indispensáveis na elaboração desta pesquisa.

Ao **Drs Fernando José Amaral, Luis Galamba, Patrícia Cavalcanti e Adriana Ferraz**, pelas importantes contribuições dadas ao ensino e à pesquisa com o ultra-som Doppler em nossa cidade.

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

À **Márcia Virgínio e Mércia Virgínio**, pela infatigável 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 paciência e competência em nos orientar durante todo este período de convivência.

À **Sra. Luciana Rocha**, empresária competente, diretora do Centro Diagnóstico José Rocha de Sá (Derbi-Recife) que tendo cedido a infra-estrutura, incluindo os aparelhos de ultra-som; e ao **Drs. Antonio Monteiro e Socorro Belo** que juntos não pouparam esforços para que tivéssemos sempre um ambiente favorável à realização desta pesquisa.

Aos Senhores **Carlos Aluzio S. Amaral Júnior e Jarbas Diniz Cabral** gerentes da GE Healthcare-Clinical Systems, Recife-PE, pela gentil concessão do equipamento (Vivid I) de ultra-som portátil.

Aos **funcionários** do Centro Diagnóstico José Rocha de Sá 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.

2.5.4 Metabolismo do HDL e Diminuição do transporte reverso do colesterol.....	21
2.5.5 Metabolismo dos esfingolípídeos.....	21
2.6 Alterações pró-aterogênicas nos lipídeos e lipoproteínas.....	23
2.6.1 Metabolismo VLDL.....	24
2.6.2 Metabolismo da LDL.....	24
2.6.3 Metabolismo das HDL.....	25
2.7 Efeitos benéficos das alterações dos lipídeos e lipoproteínas.....	26
2.7.1 Lipoproteínas e bactérias.....	26
2.7.2 Lipoproteínas e vírus.....	27
2.7.3 Lipoproteínas e parasitas.....	27
2.8 O complexo IMT: avaliação pelo ultra-som Doppler.....	29
2.8.1 Métodos disponíveis para avaliar o IMT.....	30
2.8.1.1 Ultra-som modo B.....	30
2.8.1.2 Ecocardiografia transesofágica.....	31
2.8.1.3 Ultra-som intravascular.....	31
2.8.1.4 Ressonância nuclear magnética.....	32
2.8.2 Fatores que podem afetar a espessura do complexo miointimal.....	32
2.8.2.1 Idade.....	32
2.8.2.2 Gênero.....	33
2.8.2.3 Índice de massa corporal (IMC).....	33
2.8.2.4 Hipertensão Arterial.....	34
2.8.2.5 Dislipidemia.....	34
2.8.2.6 Radiação Ionizante.....	35
2.8.2.7 Tabagismo.....	35
2.8.2.8 Diabetes Mellitus.....	36
2.8.2.9 Estado humoral (sintomas depressivos).....	36
2.8.2.10 Infecções.....	37
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
3.1 Local do estudo.....	41
3.2 Tipo de estudo.....	41
3.3 Seleção da amostra.....	41



3.3.1 Critérios de inclusão.....	41
3.3.2 Critérios de exclusão.....	43
3.4 Procedimentos técnicos.....	43
3.4.1 Avaliação ultra-sonográfica.....	43
3.5 Procedimentos analíticos.....	49
3.6 Procedimentos éticos.....	50
4. RESULTADOS.....	51
4.1 Doenças associadas e tabagismo.....	52
4.2 Avaliação das medidas do IMT nas carótidas comum e interna conforme o lado.....	52
5. DISCUSSÃO.....	59
5.1 Aspectos relacionados à esquistossomose.....	60
5.1.1 Epidemiologia.....	60
5.1.2 Forma clínica estudada.....	61
5.1.3 Patogênese da aterosclerose.....	61
5.1.4 A relação das infecções com a aterosclerose.....	62
5.2 Materiais e Métodos.....	63
5.2.1 Tamanho da amostra.....	63
5.2.2 Características da amostra.....	64
5.3 Ferramenta de pesquisa selecionada (U.S. com Doppler).....	64
5.4 Vaso a ser estudado.....	66
5.5 Fatores que podem interferir no espessamento do IMT.....	66
5.6 Resultados.....	67
5.6.1 Doenças associadas.....	67
5.6.2 Medidas do IMT.....	67
6. CONCLUSÕES.....	69
REFERÊNCIAS.....	71
ANEXOS.....	95



LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Acyl Coenzima A sintetase
AG	Ácidos graxos
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
Apo A	Apoenzima A
Apo B	ApoenzimaB
Apo E	Apoenzima E
APR	Acute phase response
ARIC	<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
CETP	Cholesterol ester transfer protein
CNTF	Ciliar neurothrophic factor
CYP27A1	Cholesterol-alpha hydrolase
DAC	Doença da artéria coronária
DM	Diabetes mellitus
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
EL	lipase endotelial
Glc Cer	Glucosylceramide
GSLs	Glycoesphingolipids
HDL	High density lipoprotein
HE	hepatoesplênica
Hep G2	Célula do hepatoma humano
HI	hepatointestinal
HMG-Co	Redutase
HSL	Hormone sensitive lipase
IAM	Infarte agudo do miocárdio



IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMT	Intima-media thickness
INT	Interferon
INVEST	The Oral infections and Vascular Disease Epidemiology Study
IVUS	Intravascular ultrasound
KGF	Keratinocyte growth factor
KIHD	<i>Kuopio Atherosclerosis Prevention Study</i>
LBP	Lipopolysaccharide binding protein
LCAT	Lecitina Colesterol Aciltransferase
LDL	Low density lipoprotein
LIF	Leukemia inhibitor factor
Lp (a)	Lipoproteína A
LPS	Lipopolissacaridase
MHz	MegaHertz
mRNA	RNA mensageiro
NGF	Nerve growth factor
PAF	Platelet activator factor
PAF-AH	Platelet-activating factor acetylhydrolase
PCR	Proteína C reativa
PON 3	Paraoxonase 3
PON I	Paraoxonase I
PTHrP	Parathyroid hormone-related protein
RCT	Reverse cholesterol transport
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
sPLA ₂	Secretory phospholipase A ₂
SPT	Serin palmitoyltransferase
SR-BI	Scavenger receptor class B type I
TG	Triglicerídeos



TNF	Tumor necrosis factor
U.S	Ultra-som
VLDL	Very low density lipoprotein



LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Avaliação das doenças associadas e tabagismo conforme o grupo.....	52
Tabela 2	Média e desvio padrão das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida comum conforme o grupo.....	53
Tabela 3	Freqüências das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida comum com valor superior a 1,5mm conforme o lado e o grupo.....	54
Tabela 4	Média e desvio padrão das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida interna conforme o lado e o grupo.....	55
Tabela 5	Freqüências das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida interna com valor superior a 1,5mm (placa) conforme o lado e o grupo.....	56
Tabela 6	Correlação de Pearson entre idade e o IMT máximo conforme o lado e grupo.....	56
Tabela 7	Média e desvio padrão das medidas do IMT máximo com relação à presença ou não de hipertensão conforme o grupo...	57
Tabela 8	Média e desvio padrão das medidas máximas segundo o fator de risco e o grupo.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Micro-estrutura anatômica e correlação ultrassonográfica.....	29
Figura 2	Aparelho de ultra-som GE Vivid I.....	43
Figura 3	Imagem ultrassonográfica de corte longitudinal de artéria carótida comum mostrando complexo miointimal normal (controle).....	44
Figura 4	Imagem ultrassonográfica de corte longitudinal de artéria carótida interna e bulbo mostrando presença de placa (EHE-OP).....	45
Figura 5	Medidas do complexo miointimal das carótidas comum e interna esquerdas (A e B) e direitas (C e D) de pacientes não operados (EHE-NO).....	46
Figura 6	Medidas do complexo miointimal das carótidas comum e interna esquerdas (A e B) e direitas (C e D) de pacientes operados (EHE-OP).....	47
Figura 7	Medidas do complexo miointimal das carótidas comum e interna esquerdas (A e B) e direitas (C e D) de pacientes do grupo controle.....	48



RESUMO

O objetivo do estudo foi avaliar a espessura do complexo miointimal (IMT) das carótidas comum e interna, num grupo de portadores de esquistossomose hepatoesplênica (EHE) não tratados cirurgicamente (EHE-NO), noutro grupo já submetido a cirurgia para decompressão do sistema porta por esplenectomia e ligadura da veia gástrica esquerda e comparar com um grupo de voluntários de condições sócio-econômico-ambientais similares, não portadores de esquistossomose (controle). Utilizando um aparelho de ultra-som Doppler de 7,5MHz foram mensurados os IMT de três grupos de voluntários, de ambos os gêneros, com idades que variaram de 20 a 60 anos, sendo avaliados os IMT máximos, IMT médios, IMT mínimos e seus desvios-padrão, das carótidas comuns e internas e feitas as comparações entre os grupos e suas associações com fatores de risco: idade, hipertensão arterial e tabagismo. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa na média dos IMT, entre os lados direito e esquerdo e nem entre os grupos. Nos pacientes tratados cirurgicamente, assim como nos indivíduos-controle confirmou-se a associação, já conhecida, com os fatores de risco para aterosclerose (idade, hipertensão arterial e tabagismo). Contudo, não se observou este comportamento nos pacientes não operados, permitindo sugerir que a EHE sem tratamento cirúrgico possa conferir “alguma proteção” contra a aterogênese em seres humanos.

Descritores: Esquistossomose hepatoesplênica; Aterogênese; Ultra-som Doppler; Complexo miointimal.



ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the intima-media thickness (IMT) of common and internal carotid arteries in a group of patients with hepatosplenic schistosomiasis mansoni and other group who underwent portal decompression surgery (splenectomy and left gastric artery ligation). Both groups were compared with a health volunteer control group, living in the same social-economic-environmental conditions. An ultrasound Doppler with a 7.5 MHz probe was used. The IMT was measured in the three groups with 20 individuals each, of both gender, with ages ranging from 20 to 60 years. The mean and standard deviations of common and internal carotid arteries maxIMT, medIMT, minIMT were assessed. Risk factors: age, systemic arterial hypertension and cigarette smoking were investigated as regard to IMT measurements. The results showed no statistical differences in IMT between right and left side, and among surgical, non-surgical and control groups. The surgical treated patients and controls showed correlation to known atherosclerotic risk factors: age, hypertension and cigarette smoking. However, non-surgically treated patients did not present the same correlation. It is tempting to believe that non-operated schistosomotic patients may have "some protection" against atherogenesis in human beings.

Keywords: Hepatosplenic schistosomiasis; Doppler Ultrasound; Atherogenesis; Intima-media thickness.

INTRODUÇÃO

1.1 Apresentação do problema

As primeiras manifestações da doença cardiovascular freqüentemente surgem num estágio avançado da aterosclerose. Entretanto, as modificações da parede arterial ocorrem durante um período subclínico, caracterizado por alterações funcionais e pelo gradual e progressivo espessamento do endotélio. Inicialmente considerado uma barreira semipermeável separando o lúmen da parede vascular, esse órgão endócrino complexo é responsável por vários processos fisiológicos vitais para a homeostase vascular, incluindo a regulação do tônus vascular, diâmetro luminal, fluxo sanguíneo, hemostasia, interações entre plaquetas/leucócitos e a parede vascular, a permeabilidade, o crescimento e a remodelação tecidual, regulando ainda a rigidez arterial que precede a aterosclerose¹.

Havendo fatores de risco, o espessamento endotelial pode ser identificado já na infância, seguido na adolescência e ser preditivo de eventos cardiovasculares na idade adulta²⁻⁷.

Desde a descrição inicial anátomo-patológica onde estes achados foram comparados aos dados ultra-sonográficos, vários artigos foram publicados associando estas medidas (espessamento miointimal - parte identificável do endotélio) com várias doenças cardiovasculares⁸.

A precisão, a reprodutibilidade e a rapidez do ultra-som Doppler têm transformado este método numa ferramenta poderosa para o diagnóstico precoce, para o acompanhamento das lesões ateroscleróticas e mesmo na avaliação de resultados em estudos populacionais⁹⁻¹².

Hoje, já há vários fatores de risco bem estabelecidos para a aterosclerose como a hipertensão, a dislipidemia, o tabagismo e diabetes¹³. Contudo, há outros fatores que apesar de mostrarem fortes evidências clínico-ultrassonográficas ainda geram controvérsias com relação ao valor preditivo dos achados. Entre esses, as infecções bacterianas (*C. pneumoniae*, *H. pylori*), virais (*H. simplex*, *Epstein-Barr.*) e parasitárias (*T. cruzi*, *S. mansoni*)¹⁴.

A esquistossomose, doença parasitária endêmica em várias regiões do mundo, e de grande prevalência em Pernambuco, tem sido alvo de inúmeras pesquisas envolvendo a prevenção, os tratamentos clínico e cirúrgico para diminuir os efeitos da hipertensão no sistema porta, do hiperesplenismo e do hipoevolutismo¹⁵⁻¹⁹.

Têm sido mostradas importantes modificações do perfil lipídico nos portadores da forma avançada da doença²⁰.

O que se especula, recentemente, é se estes achados poderiam produzir efeitos identificáveis no comportamento do complexo miointimal.

1.2. Justificativa

Até a presente data, não há relato na literatura da medida do complexo miointimal das carótidas de portadores da forma hepatoesplênica da esquistossomose para fins preditivos de doença degenerativa arterial, justificando a presente investigação. Por outro lado, não foi investigado se as alterações lipídicas em portadores humanos de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica interferem no fenômeno da aterogênese.



1.3 Objetivos

Avaliar a espessura do complexo miointimal das carótidas **comum e interna** de portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica através do ultra-som Doppler colorido.

LITERATURA

2.1 Epidemiologia da esquistossomose

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a esquistossomose é uma doença milenar que afeta mais de duzentos milhões de pessoas e encontra-se distribuída por países da África, Ásia e América. Entre os indivíduos infectados, 10% têm formas graves da doença e cerca da metade de todos estes indivíduos apresenta manifestações clínicas, constituindo-se dessa forma, num grande problema de saúde pública mundial¹⁵.

Foi, provavelmente, o tráfico de escravos africanos que introduziu a esquistossomose no Brasil, logo após sua descoberta. Os fluxos migratórios humanos foram os responsáveis pela sua disseminação do litoral para o interior. Atualmente, a esquistossomose pode ser encontrada de forma endêmica desde o Maranhão até o Espírito Santo, com focos isolados nos estados do Pará, Piauí, Goiás, Rio de Janeiro, São Paulo, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul²¹.

2.2 Formas clínicas da esquistossomose

A doença esquistossomótica evolui de acordo com o tempo decorrido em relação à infestação inicial, a frequência das exposições e intensidade da carga parasitária e estabelece um amplo espectro de apresentações clínicas que variam de formas leves até as formas graves e limitantes²².

A fase crônica da esquistossomose apresenta características bem distintas que permitiram uma classificação anatomoclínica elaborada por tropicalistas e hepatologistas em 1975, em Belo Horizonte (quadro 1)²².

Quadro 1. Formas anatomoclínicas da doença esquistossomótica²²

Fase	Forma
Inicial	Inaparente
	Aguda
Crônica	Assintomática
	intestinal (INT)
	hepatointestinal (HI)
	hepatoesplênica - compensada - descompensada
	vásculo-pulmonar - hipertensiva - cianótica
	tumoral ou pseudoneoplásica
Ectópicas	

2.2.1 Forma intestinal e hepatointestinal

As manifestações clínicas da forma intestinal (INT) e hepatointestinal (HI) são semelhantes, havendo na forma HI maior acometimento do fígado, que já pode ser palpado, principalmente às custas do lobo esquerdo. Os sintomas podem ser divididos em gerais e específicos. Os primeiros, também encontrados em populações de não esquistossomóticos, da mesma área endêmica, são caracterizados por desânimo, indisposição para o trabalho, perda de peso e tonturas, e estão relacionados à subnutrição e com outras parasitoses²³.

A sintomatologia digestiva é bastante variável e os pacientes apresentam queixas dispépticas como anorexia, empachamento pós-prandial, flatulência ou mesmo sintomas gástricos dolorosos. As queixas intestinais são principalmente

surtos diarréicos ou disenteriformes com ou sem dor, tipo cólica associada ou não a constipação²³.

A esquistossomose também pode manifestar-se, no intestino como um quadro tumoral, tanto na sua forma mais freqüente de polipose, única ou múltipla, ou como pseudo-tumor. Nessa fase clínica não se observam sinais de insuficiência hepática. Os dados laboratoriais não mostram alterações importantes das transaminases, albumina e protrombina²³.

2.2.2 Forma hepatoesplênica (HE)

Nesta fase encontram-se as manifestações anatômicas e clínicas resultantes das lesões teciduais provocadas, principalmente, pela ação do ovo do *S. mansoni* e podem comprometer cerca de 2 a 7% dos infestados. Ela se caracteriza pelo envolvimento e crescimento do fígado e do baço. Esse aumento é insidioso, concomitante ou não, quando em alguns casos o crescimento do fígado precede ao do baço, sendo necessários de 5 a 15 anos, a partir do início da infestação para que esta forma se manifeste e de 3 a 5 anos para a progressão da intestinal para a hepatoesplênica²⁴.

A forma hepatoesplênica da esquistossomose pode regredir, agravar ou permanecer estável em função da realização de tratamento, da re-infestação ou da associação com outras doenças (Quadro 2)²⁴.

Quadro 2. Variantes clínico-evolutivas da esquistossomose mansônica hepatoesplênica²⁴

Fase	Forma
A	HE compensada (forma típica)
	1. Sem hipertensão porta (crianças)
	2. Com hipertensão porta
	✍ Sem hemorragia digestiva
	✍ Com hemorragia digestiva
	3. com hipoevolutismo
B	HE transicional (tipo intermediário)
C	HE descompensada
	1. Com associações mórbidas
	✍ de outras formas clínicas da doença
	✍ forma cardiopulmonar hipertensiva
	✍ forma cianótica
	✍ nefropatia
	✍ outras
	✍ de outras hepatopatias
	✍ hepatite crônica viral
	✍ cirrose
	✍ trombose portal
	✍ de outras doenças
	✍ infecção por enterobactérias
	2. sem associações mórbidas

2.2.2.1 Forma hepatoesplênica compensada

Nesta fase clínica, os pacientes quase sempre são jovens, conservam um bom estado geral, e comumente apresentam sintomas de pequena intensidade representados por fraqueza geral, anorexia, plenitude pós-prandial, intolerância aos farináceos, surtos de constipação e crises eventuais de diarreia. Apesar do crescimento do fígado e do baço, não se observam sinais de insuficiência hepática. Muitos evoluem assintomáticos até apresentarem episódio de hemorragia digestiva. As transaminases são normais ou discretamente elevadas. A fosfatase alcalina pode elevar-se consideravelmente, as bilirrubinas são normais e a gama-gt costuma elevar-se. Do ponto de vista hematológico, observa-se: eosinofilia periférica,

leucopenia, e anemia, normalmente associada a outras entidades mórbidas, ou sangramento. Com o agravamento progressivo da doença hepática essas alterações bioquímicas se modificam, tornando-se semelhantes àquelas vistas na cirrose²⁵.

2.2.2.2 Forma hepatoesplênica descompensada

Antes da completa descompensação clínica, os pacientes passam por um período chamado de transicional onde fatores mórbidos podem produzir agravamentos temporários, ainda reversíveis com o tratamento clínico. Com o evoluir do processo e o agravamento da função hepática, as manifestações clínicas não regredem apesar das medidas de suporte²⁶.

Com freqüência encontra-se um fator patogênico associado: hemorragia digestiva alta, nefropatia esquistossomótica, *cor pulmonale* esquistossomótico, infecções por entero-bactérias, e trombose da porta. Outros fatores não esquistossomóticos também podem contribuir para a descompensação: hepatite a vírus, alcoolismo e subnutrição. Nesses pacientes também se observam alterações dos níveis de lipídeos²⁶.

2.3 Lipídeos na esquistossomose hepatoesplênica

A relação da doença hepática grave (cirrotização / fibrose de Symmers) e a aterosclerose são de grande interesse clínico face à importância do fígado no metabolismo geral de um lado, e o componente metabólico da aterosclerose do outro. Estudos de necrópsia realizados na década de 60 já mostravam a marcante diminuição de eventos cardíacos em portadores de cirrose e que esta doença, mais

do que o efeito do alcoolismo crônico, poderia ser responsável pela diminuição da doença cardíaca isquêmica²⁷.

Foi demonstrado que há anormalidades no metabolismo dos lipídeos na forma hepatoesplênica da esquistossomose realizadas em humanos e em laboratório²⁸⁻³⁰. Estas modificações são principalmente: diminuição da concentração do colesterol total, do colesterol esterificado, aumento do colesterol livre; aumento da concentração da fosfatidil colina ou serina e redução da fosfatidil etanolamina; redução da atividade da lecitina colesterol acil transferase (LCAT) e diminuição da HDL. E que estas modificações ocorreriam devido à redução da atividade da LCAT, enzima catalisadora da esterificação no processo de transporte reverso do colesterol. Foi demonstrado uma tendência à normalização nos níveis de lipídeos no plasma e eritrócitos dos pacientes que foram submetidos a esplenectomia com ligadura da veia gástrica esquerda e auto-implante de fragmentos de baço no omento maior^{29,30}.

2.4 A patogênese da aterosclerose

A aterosclerose e suas complicações constituem a mais importante causa de morte nas sociedades ocidentais e no Japão³¹.

Embora, várias teorias ou hipóteses acerca da aterogênese tenham sido propostas durante as décadas passadas, nenhuma pôde explicar completamente toda sua patogênese porque esta doença está associada a múltiplos fatores de risco^{32,33}.

Ross³⁴ propôs a unificação das teorias anteriores. Sua resposta à teoria da injúria endotelial propunha que a aterosclerose começava de fato por este

mecanismo e que isto tornava o endotélio susceptível ao acúmulo de lipídeos e deposição de trombos. Esses conceitos evoluíram para a teoria da injúria vascular, na qual esta lesão pode ser estratificada em:

- ✍ Mudanças funcionais no endotélio com mínimas alterações estruturais;
- ✍ Ruptura endotelial com mínima trombose;
- ✍ Lesão na média que pode precipitar trombose grave.

Cruciais, no entendimento da aterogênese, foram os trabalhos de Gofman que no final da década de 40, conseguiu isolar as lipoproteínas do plasma e em seguida mostrou o potencial aterogênico das LDL³³.

Pesquisas multicêntrica (sete países) que acompanhou pacientes de diferentes culturas, por 25 anos, mostrou a linearidade entre níveis de colesterol e doença da artéria coronária e serviu para validar a hipótese dos lipídeos^{35,36}.

O primeiro trabalho a estabelecer a relação entre a redução nas taxas de LDLs e diminuição na morbi-mortalidade cardiovascular foi o “Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial” que seguiu 3.806 homens hipercolesterolêmicos assintomáticos usando colestiramina ou placebo e mostrou uma redução nos eventos cardiovasculares de 19% no grupo tomando o antilipemiante³⁷.

Mas, ainda neste momento havia muita resistência à hipótese dos lipídeos. Ela voltou a ganhar força com a descoberta do receptor de LDL que ajudou a explicar como, a mais efetiva droga antilipemiante já descrita, a estatina, funcionava em termos de acelerar o clearance das LDL. Apesar disso, atualmente, o conceito de que a aterosclerose é uma forma específica de processo inflamatório crônico resultante de interações entre as proteínas plasmáticas, componentes celulares (monócitos/macrófagos, linfócitos T, células endoteliais e musculares lisas) e a matriz extracelular da parede arterial, é agora bem aceita. As lesões ateroscleróticas

da fase inicial (fatty streak), e especialmente as lesões mais complicadas, possuem todas as características de uma inflamação crônica. Tem sido demonstrado que as lipoproteínas aterogênicas tais como as LDL oxidadas, as lipoproteínas remanescentes (beta-VLDL) e as Lp (a) desempenham um papel crítico nas reações pró-inflamatórias, ao passo que as HDL exercem uma função antiinflamatória. O evento precoce na parede arterial durante a aterogênese, em ratos alimentados com dieta rica em colesterol, foi a adesão de monócitos e linfócitos às células endoteliais seguida pela migração desses para dentro da íntima arterial³⁸.

A natureza inflamatória e imunológica da aterosclerose é confirmada pela identificação de monócitos/macrófagos e linfócitos T em todas as suas fases, pela produção de citocinas inflamatórias dentro do espessamento intimal e pela expressão de antígenos MHC II na íntima antes da acumulação de lipídeos. Uma nova teoria integra a hipótese prévia dos lipídeos com o conceito de ativação imunológica que começa tão cedo quanto as mudanças na medula óssea que resultam na geração de fenótipos monocíticos ativados que participam na aterogênese. Uma propriedade agregadora dos monócitos, crítica para o advento da aterogênese, pode ser determinada pela ação do LDL modificado na regulação hematopoiética dentro da medula óssea³⁹.

A hipertensão, diabetes e dislipidemia são fatores de risco para a aterosclerose, e em cada caso estão associados com células derivadas da medula óssea que exibem estado de ativação. O sítio de ativação destas células não está claro, mas estudo feito em macacos sugere que interações entre as LDLs modificadas e o sistema renina-angiotensina pode dar origem a alguns, senão todos os fenótipos monocíticos que participam da aterogênese³⁸⁻⁴¹.

2.4.1 Efeitos da infecção e da infestação parasitária nos lipídeos

A infecção e a inflamação induzem à resposta de fase aguda (APR) levando a múltiplas alterações nos lipídios e lipoproteínas⁴².

Os níveis plasmáticos de triglicerídeos aumentam por causa da secreção elevada de VLDL como resultado da lipólise tecidual, a síntese de ácidos graxos hepáticos “de novo” aumentada e a supressão da oxidação dos ácidos graxos. Com infecções mais graves diminui o clearance de VLDL secundário a apolipoproteína-E e lipase diminuídas⁴².

Em roedores, a hipercolesterolemia ocorre devido à síntese de colesterol hepático aumentada, ao diminuído clearance de LDL, conversão de colesterol a ácidos biliares e à secreção de colesterol na bile⁴².

Marcadas alterações nas proteínas importantes no metabolismo do HDL levam à diminuição na síntese do colesterol reverso e uma entrega do colesterol aumentada para as células imunes. A oxidação do LDL e VLDL aumenta ao passo que o HDL se transforma numa molécula pró-inflamatória. As lipoproteínas tornam-se ricas em ceramidas, glucosilceramidas e esfingomielinas proporcionando uma maior entrada destas substâncias nos macrófagos. Assim, muitas destas mudanças nas lipoproteínas são pro-aterogênicas⁴².

Os mecanismos moleculares subjacentes à diminuição em muitas das proteínas durante a resposta de fase aguda envolvem decréscimos coordenados em vários receptores hormonais nucleares, incluindo o receptor peroxisoma proliferador-ativado, o receptor X ativado, o receptor farnesóide ativado e o receptor retinóide X⁴².

Ao que tudo indica, as alterações da resposta de fase aguda protegem inicialmente o hospedeiro dos efeitos deletérios das bactérias, vírus e parasitas. Entretanto, se prolongadas, estas mudanças na estrutura e função das lipoproteínas contribuirão para a aterogênese⁴².

Os efeitos da infecção e inflamação nos triglicerídeos (TG) são similares em todas as espécies, mas o metabolismo do colesterol difere entre roedores e primatas. Nos roedores há um aumento no colesterol total sérico e na síntese do colesterol hepático, ao passo que nos primatas não-humanos e humanos esta síntese está inalterada ou diminui os níveis de colesterol e LDL. Os níveis de HDL estão diminuídos tanto em roedores quanto em primatas durante a APR e existem mudanças marcantes nas proteínas associadas com o metabolismo do HDL. Estas diferenças que ocorrem entre estas espécies não estão completamente esclarecidas^{43,44}.

2.4.2 Metabolismo dos triglicerídeos (TG)

Pacientes com infecções por Gram-positivos, Gram-negativos e vírus têm a síntese de TG elevada⁴⁵⁻⁴⁸. Os níveis séricos de TG estão elevados pelo estímulo de citocinas, incluindo TNF, IL-1, IL-2, IL-6, fator inibidor de leucemia (LIF), fator neurotrópico ciliar (CNTF), fator de crescimento neural (NGF), fator de crescimento do queratinócito (KGF), fator ativador de plaquetas (PAF) e proteína hormônio-relacionada à paratireóide (PTHrP)⁴⁹⁻⁵¹.

Os efeitos das citocinas no metabolismo dos TG são provavelmente diretos e não mediados por hormônios tais como, insulina, cortisol ou catecolaminas⁵². Além

disso, o TNF também aumenta os níveis séricos de TG sob variados regimes dietéticos^{53,54}.

2.4.2.1 Produção aumentada de LDL

2.4.2.1.1 A síntese aumentada de TG e ácidos graxos (AG) “de novo”.

As lipossacaridases (LPS) e várias citocinas, incluindo TNF α , TNF β (linfotoxina), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interferon γ (INT- γ), LIF e outras rapidamente induzem a síntese “de novo” de AG e TG hepáticos em roedores. Ao contrário, outras citocinas, tais com IL-2, IL-4 e IFN γ não estimulam a síntese hepática de AG⁵⁵⁻⁵⁸.

Os efeitos estimulatórios do TNF ou IL-1 e IFN γ na síntese hepática de AG são aditivos ou sinérgicos, ao passo que não existe sinergia entre TNF e IL-1 ou TNF e IL-6. Finalmente, a IL-4, citocina antiinflamatória, inibe os efeitos estimulatórios do TNF, IL-1 e IL-6 na síntese hepática de AG ao bloquear o aumento dos níveis de citrato no fígado. Assim, semelhante à regulação de citocinas de resposta imune, existem complexas interações entre os efeitos metabólicos das citocinas que podem ser aditivos, sinérgicos ou antagônicos⁵⁸.

2.4.2.2 Lipólise tecidual aumentada

A lipólise tecidual também pode prover AG para uma síntese aumentada de TG hepático durante a infecção. Os AG mobilizados são levados ao fígado e, ao invés de serem oxidados, tornam-se re-esterificados em TG e secretados na circulação como proteínas de muito baixa densidade VLDL. A lipólise em tecidos

adiposos é, primariamente, conduzida pela HSL, que é regulada tanto pela alteração no seu estado de fosforilação, quanto pela indução da expressão do gene⁵⁹. Várias citocinas que induzem a lipólise, incluindo TNF, IFN γ e INF γ produzem um marcado decréscimo na HSL mRNA indicando que a regulação genética da HSL desempenha um papel na lipólise citocina-induzida. Mas, a lipólise é provavelmente atribuível à fosforilação da HSL ou suas proteínas associadas. As LPS e citocinas podem também induzir a lipólise ao diminuir a expressão de acyl-coA sintetase (ACS) no tecido adiposo. A ACS catalisa a ativação dos AG de cadeia longa a estéres de acyl-coA que são subsequentelemente metabolizados em vias anabólicas ou catabólicas dependendo do tipo de tecido, do estado nutricional e da condição hormonal do hospedeiro⁶⁰.

2.4.2.3 O clearance diminuído de VLDL

A infecção pode aumentar os níveis de triglicerídeos séricos ao diminuir o clearance de VLDL. Estudos prévios, *in vitro*, mostraram que o TNF diminui a expressão de LPL em adipócitos cultivados^{61,62}. *In vivo*, entretanto, existe pouca evidência que a hipertrigliceridemia seja atribuível à atividade da LPL diminuída. Primeiro, porque embora o TNF reduza a atividade da LPL em tecidos gordurosos em roedores^{63,64}, este decréscimo requer muitas horas, ao passo que os níveis de TG séricos TNF-induzidos aumentam muito rapidamente⁶⁵. Segundo, porque a administração de TNF não aumenta a atividade da LPL em outros tecidos adiposos ou musculares⁶⁶. E ainda, que o TNF não diminui o clearance de quilomicrons ou VLDL da circulação, mecanismo pelo qual as mudanças na LPL podem influenciar os níveis de TG⁶⁷.

2.5 Metabolismo do colesterol

Existem marcadas alterações no metabolismo do colesterol, HDL, LDL e no transporte reverso do colesterol (RCT) durante a infecção. As LPS e citocinas diminuem os níveis séricos de colesterol total em primatas, mas nos roedores elas aumentam os níveis de colesterol ao estimularem a síntese de colesterol “de novo”, diminuírem a síntese de lipoproteínas e a conversão do colesterol em ácidos biliares. Tais respostas espécies-específicas na APR são comuns, mas as razões para explicá-las são ainda desconhecidas⁶⁸.

2.5.1 Síntese hepática de colesterol

Nos roedores, a LPS estimula a síntese hepática de colesterol. Em contraste ao efeito da LPS na síntese de AG “de novo”, o efeito da LPS na síntese de colesterol hepático é retardado, ocorrendo em média 16 horas após a administração⁶⁹. A LPS estimula a síntese de colesterol hepático ao elevar a taxa de transcrição, a expressão do mRNA, a massa de proteína e a atividade da HMG-CoA redutase⁷⁰. Apesar de um marcado aumento na atividade da HMG-CoA redutase, a LPS produz um modesto aumento na síntese hepática do colesterol e nos níveis de colesterol sérico. Como a LPS, várias citocinas, incluindo TNF, IL-1, IL-6, KGF e NGF, produzem aumento retardado nos níveis séricos de colesterol em roedores⁷¹. O TNF α , TNF β , IL-1 e IFN γ estimulam a síntese de colesterol hepático em ratos, ao passo que o IFN γ e IL-2 não têm qualquer efeito. Como a LPS, tanto o TNF quanto a IL-1 estimulam “de novo” o colesterol hepático ao elevar a atividade e a expressão

da HMG-CoA redutase⁷². Em primatas, incluindo humanos, tanto a infecção quanto a inflamação diminuem o colesterol sérico como resultado do decréscimo nos níveis séricos do LDL e HDL^{73,74}. A LPS, o TNF, a IL-2 e o IFN γ diminuem os níveis séricos de colesterol, ao passo que a IL-1 não tem qualquer efeito⁷⁵. A redução do colesterol é acompanhada pela redução nos níveis séricos de apoE. Os mecanismos pelos quais a infecção e inflamação diminuem os níveis séricos de colesterol não foram ainda amplamente estudados em primatas. A maioria dos estudos mecanísticos foi realizada *in vitro* usando células de hepatoma humano (HepG2). A IL-1 inibe a síntese de colesterol e diminui a secreção de apoB, já a IL-6 aumenta a síntese de colesterol mas, diminui a sua secreção. O IFN γ também diminui a síntese de apoB⁷⁶.

2.5.2 Excreção e catabolismo do colesterol hepático

Dotados de um número de enzimas e transportadores, os hepatócitos secretam sais de bile, fosfolipídeos, colesterol, ânions orgânicos e cátions na bile. O colesterol que retornou ao fígado é primariamente metabolizado em ácidos biliares, representando esta, sua principal via de eliminação. Existem duas vias distintas de síntese de ácidos biliares em fígados de mamíferos. A via clássica ou neutra é iniciada pela colesterol-alfa hidroxilase I (CYP7A1) que converte o colesterol em 7-alfa hidroxicolesterol que é então convertida em ácidos biliares primários. A via alternativa pode contribuir tanto quanto 50% na síntese dos ácidos biliares. Os ácidos biliares primários sintetizados nos hepatócitos são conjugados com taurina e glicina. Em pH fisiológico, estes conjugados existem na forma de sal aniônico, portanto eles são chamados sais biliares. A secreção de sais biliares media a

solubilização dos lipídios da membrana canalicular, resultando na secreção de fosfolipídeos e colesterol. A infecção está associada com a colestase que pode ser atribuível aos efeitos no transporte biliar. O coordenado incremento negativo de ambas as vias da síntese de ácidos biliares durante a APR é oposta à maioria das situações, incluindo animais em “knockout”, nas quais durante a supressão ou ausência de uma das vias de síntese de ácidos biliares as enzimas da outra via sofrem um incremento positivo compensatório. O decréscimo nas enzimas regulatórias de ambas as vias de síntese dos sais biliares sugere que durante as infecções, a necessidade orgânica de preservar o colesterol é tão essencial que ambas as vias limitam a sua eliminação. Uma diminuição no catabolismo do colesterol o tornaria mais disponível para a produção de lipoproteínas hepáticas⁷⁷⁻⁷⁹.

2.5.3 Alterações na lipoproteína A

A lipoproteína-a, Lp(a), é uma molécula distinta constituída de uma partícula de LDL fixada à apo(a) que está presente nos primatas, mas não nos roedores nem na maioria das outras espécies⁸⁰. A Lp(a) é rica em colesterol e seus níveis séricos aumentados têm sido associados a um risco mais elevado para o desenvolvimento de aterosclerose. O papel fisiológico da Lp(a) não é conhecido, mas acredita-se esteja associada à cicatrização de feridas. A estrutura da Apo(a) assemelha-se ao plasminogênio, e esta partícula tem sido observada em lesões nas fases precoces da cicatrização das feridas. Em certos casos, a Lp(a) pode agir como um varredor de lipídeos oxidados, já que ela contém o fator ativador de plaquetas acetilhidrolase (PAF-AH), uma enzima que inativa o fator inibidor de plaquetas e lipídeos oxidados⁸¹. Ainda não está bem claro se a Lp(a) é um reagente de fase aguda.

Alguns autores mostraram que os níveis séricos de Lp(a) estão aumentados durante o *stress*⁸².

2.5.4 Metabolismo do colesterol HDL e diminuição do seu transporte reverso.

Durante os processos inflamatórios e infecciosos existe um marcado aumento nos níveis séricos de HDL e apoA-1⁸³. Além disso, o HDL circulante durante a infecção, conhecido como HDL de fase aguda, tem diferentes características do HDL normal. Ele é pobre em colesterol éster, entretanto rico em colesterol livre, TG, e ácidos graxos livres. A lipase endotelial (EL), uma enzima sintetizada pelas células endoteliais, regula o metabolismo do HDL e possui atividade de fosfolipase A-1. As células endoteliais cultivadas e expostas ao TNF α ou IL-1 α aumentam a expressão da EL. Se efeitos similares ocorrem *in vivo*, isto pode prover outro mecanismo para explicar a redução nos níveis de HDL durante uma infecção^{84,85}. A diminuição na atividade da lecitina-colesterolacil-transferase (LCAT) durante a infecção pode diminuir os níveis de colesterol HDL. Esta diminuição é devida a uma esterificação inadequada e similar àquela vista em humanos ou animais com mutações no gen da LCAT⁸⁶. O metabolismo do HDL é relacionado ao transporte reverso do colesterol, um processo pelo qual o colesterol é removido das células periféricas e transportado ao fígado para ser metabolizado ou excretado⁸⁷.

2.5.5 Metabolismo dos esfingolipídeos

Os esfingolipídeos tais como a ceramida e esfingomiélinas são importantes constituintes das membranas plasmáticas. Os glicosfingolipídeos (GSLs) são esfingolipídeos complexos que contêm uma ceramida hidrofóbica e um resíduo

oligossacarídeo hidrofílico. Ambos, esfingolípídeos e GSL, são componentes das lipoproteínas plasmáticas e estão envolvidos em vários processos biológicos, incluindo o reconhecimento e proliferação celular, sinal de transdução, interação com toxinas bacterianas e modulação da resposta imune. O metabolismo dos esfingolípídeos e GSL está alterado durante processos infecciosos e inflamatórios. A LPS estimula a síntese de esfingomielina e ceramida hepática ao aumentar a expressão de mRNA e a atividade da serinapalmitoltransferase (SPT) enzima limitante da taxa de síntese de esfingolípídes que catalisa a condensação de serina com palmitol-CoA⁸⁸. A LPS aumenta a taxa de transcrição, a expressão de mRNA, a atividade da glucosylceramida sintetase (GlcCer), primeira enzima envolvida com a via de síntese hepática⁸⁹. O aumento LPS-induzido na expressão da GlcCer ocorre mais cedo que a elevação nos níveis de SPT mRNA. É possível que este aumento na produção hepática de GlcCer durante a resposta de fase aguda seja o evento primário, que depois sinalize por mais substrato, resultando na indução de SPT e subsequente na síntese de ceramidas⁹⁰. Do mesmo modo, como consequência do aumento na síntese de esfingolípídes hepáticas induzidas pela LPS, todas as frações lipoprotéicas isoladas de animais tratados com LPS contêm níveis significativamente mais elevados de ceramida, esfingomielina e GlcCer⁹¹. Um incremento no conteúdo de ceramidas da LDL pode aumentar sua susceptibilidade à agregação. Pelo fato das ceramidas e seus metabólitos estarem envolvidos na transdução e regulação celular, particularmente nas células do sistema imunológico, faz sentido que várias vias anabólicas e catabólicas do metabolismo dos esfingolípídes sejam induzidos durante os processos infecciosos e inflamatórios para manter um delicado equilíbrio entre as ceramidas e seus metabólitos na célula⁹².

2.6 Alterações pró-aterogênicas nos lipídeos e lipoproteínas

Evidências clínico-laboratoriais têm demonstrado que durante o curso de uma infecção ou inflamação uma série de mudanças ocorre na estrutura, composição e função das lipoproteínas. Muitas dessas alterações são similares àquelas observadas na gênese da aterosclerose. Vários estudos epidemiológicos têm sugerido que a incidência de doença da artéria coronária (DAC) é mais elevada em pacientes com infecções ou doenças inflamatórias crônicas⁹³⁻⁹⁵. Alguns estudos têm sugerido que agentes infecciosos específicos tais como a *Chlamydia pneumoniae* e *Cytomegalovirus*, exercem um papel direto na parede vascular nas lesões ateroscleróticas⁹⁶. Entretanto, a prevalência de DAC é também mais elevada nos pacientes com *Helicobacter pylori*, infecções dentárias crônicas, infecções crônicas do aparelho urinário, bronquite crônica e infecções nas quais os microorganismos não estão localizados na parede vascular^{97,98}.

A presença de endotoxinas também pode ser preditiva de aterogênese. Ainda tem sido observado que a incidência de DAC é mais elevada em portadores de doenças inflamatórias tais como a artrite reumatóide, psoríase e lúpus eritematoso sistêmico⁹⁹⁻¹⁰². Apesar de todas estas condições inflamatórias e infecciosas terem origens etiológicas diferentes, todas cursam com uma mantida resposta inflamatória de fase aguda (APR). Além disso, doenças mais comuns que predisõem à aterosclerose, como a hipertensão, o diabetes, a obesidade e a síndrome metabólica estão também associadas à inflamação^{103,104}.

Dessa forma, tem sido proposto que as mudanças estruturais e funcionais nas lipoproteínas relacionadas à APR poderiam ser uma possível ligação entre inflamação e infecção e aterosclerose. Pelo fato da aterosclerose, per si, ser uma

doença inflamatória e as inflamações/infecções causarem mudança pró-aterogênica nas lipoproteínas, cria-se um ciclo vicioso que resulta no agravamento das lesões ateroscleróticas¹⁰⁵.

2.6.1 Metabolismo do colesterol VLDL

Há evidências de que as lipoproteínas ricas em triglicerídeos são pró-aterogênicas¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ e que as VLDL de indivíduos hipertrigliceridêmicos são tóxicas para as células endoteliais¹⁰⁹. Elas podem interagir com os receptores de LDL e apoB-48 nos monócitos/macrófagos resultando numa entrada elevada de lipídeos e formação de células espumosas¹¹⁰. As VLDL secretadas pelo fígado após a administração de LPS são também enriquecidas em esfingolípides. Em função do enriquecimento dos esfingolípides poder diminuir o clearance de lipoproteínas ricas em TG, o aumento dos VLDL esfingolípides durante a inflamação/infecção pode resultar no acúmulo de partículas aterogênicas remanescentes. Assim, as mudanças associadas à resposta de fase aguda no metabolismo dos TGs e VLDL podem ser aterogênicas¹¹¹.

2.6.2 Metabolismo do colesterol LDL

Embora os níveis circulantes de colesterol total e LDL diminuam durante as infecções em humanos, outras mudanças no metabolismo das LDL poderiam promover aterogênese. Em portadores da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), a diminuição no nível de LDL está associada à diminuição no tamanho das partículas resultando em LDL densas (subtipo B)¹¹². Essas partículas são mais aterogênicas porque elas têm uma menor afinidade para se ligar aos receptores

LDL, o que leva a má performance no seu clearance e tempo de circulação mais elevado¹¹³. Ademais, estas partículas têm maior capacidade de cruzar a barreira endotelial e mais efetivamente se ligar aos proteoglicans na camada íntima vascular, resultando assim, na retenção de LDL¹¹⁴.

A modificação oxidativa na LDL exerce um papel central na patogênese da aterosclerose¹¹⁵. Confirmando estes achados, alguns autores mostraram que a LDL isolada de animais tratados com LPS é mais susceptível a oxidação *in vitro*. Em resumo, durante os processos infecciosos ou inflamatórios ocorrem várias mudanças no LDL, tais como a geração das pequenas LDL densas, susceptibilidade aumentada à oxidação, CRP aumentada, hidrólise s-PLA2 induzida de fosfolípideos-LDL, alta atividade plasmática de PAF-AH e enriquecimento das LDL com TG, colesterol, LPC e esfingolípides. Estas alterações na estrutura e função das LDL as tornam aterogênicas¹¹⁶.

2.6.3 Metabolismo do colesterol HDL

Muitas mudanças que interferem nas funções anti-aterogênicas das HDL ocorrem durante os processos infecciosos e inflamatórios. Várias proteínas envolvidas no transporte reverso de colesterol estão diminuídas, incluindo apoA-I, CETP, HL, e SR-BI¹¹⁷. Durante a resposta de fase aguda, a remoção do colesterol das células está diminuída como resultado da redução na atividade da LCAT e HDL de fase aguda¹¹⁷⁻¹¹⁹. Embora um aumento inicial na síntese reversa do colesterol possa ser benéfico já que ela redireciona o colesterol para os macrófagos, uma prolongada e mantida resposta de fase aguda como vista nas infecções/inflamações crônicas pode continuamente piorar este transporte reverso, assim levando a

deposição nos macrófagos e promovendo aterogênese. Outra função chave das HDL é proteger as LDLs contra oxidação. Várias proteínas associadas as HDL, incluindo PON1, PON3, ceruloplasmina, transferrina e apoA-I possuem atividade antioxidante. Sua remoção ou inativação aumenta a susceptibilidade das LDLs à oxidação^{120,121}. Durante a inflamação/infecção a HDL perde sua função antioxidante e torna-se pró-oxidante^{122,123}.

Existem também efeitos diretos da infecção sobre os macrófagos, o que aumentaria o risco de aterosclerose. Os macrófagos estimulados pela lipossacaridase acumulam mais TG e colesterol éster das lipoproteínas que as células não estimuladas. A infecção de macrófagos derivados de células humanas por *C. pneumoniae* induz à formação de células espumosas na presença de LDL. Portanto, mudanças sinérgicas nas lipoproteínas e células hospedeiras durante a infecção/inflamação promoveriam a aterogênese¹²⁴.

2.7 Efeitos benéficos das alterações dos lipídeos e lipoproteínas

2.7.1 Lipoproteínas e bactérias

A administração de lipoproteínas exógenas a ratos hipolipidêmicos, aumentando a concentração sérica de lipídeos para níveis fisiológicos, reverte a mortalidade para níveis semelhantes aos dos animais-controle. Observados em conjunto, estes estudos em animais provêm fortes evidências de que as lipoproteínas circulantes exercem um papel vital na defesa do hospedeiro durante uma endotoxemia. As lipoproteínas protegem contra os efeitos deletérios da LPS em humanos. Dessas informações pode-se inferir que mais de um componente das

lipoproteínas pode induzir à conjugação e inativação da LPS. A interação entre a LPS e lipoproteína pode envolver os lipídeos, mas proteínas tais como a LBP podem ajudar a catalisar o processo. O metabolismo das lipoproteínas ligadas a LPS é alterado de maneira a desviá-lo da ativação dos monócitos/macrófagos, diminuindo seu efeito tóxico e acelerando seu clearance. O aumento em TG ricos em lipoproteínas e LBP durante a sepsis pode, portanto ser benéfico ao hospedeiro durante a infecção bacteriana¹²⁵.

2.7.2 Lipoproteínas e vírus

Pelo fato de alguns vírus, tais como o rinovírus e hepatite C, usarem o receptor de LDL para entrar nas células, o aumento no VLDL em todas as espécies animais e o aumento do LDL nos roedores pode ajudar a competir com estes ou outros vírus similares pelo ingresso celular, protegendo o hospedeiro contra as infecções virais^{125,126}.

2.7.3 Lipoproteínas e parasitas

As alterações das lipoproteínas nas doenças parasitárias têm complexos mecanismos envolvidos já que foi demonstrada tanto a ação direta do agente quanto processos inflamatórios sistêmicos desencadeados a partir de reação imunológica. Estas modificações podem ser pró-aterogênicas ou conferirem aos hospedeiros mecanismos anti-aterogênicos¹²⁷.

Ratos, resistentes à aterosclerose submetidos à infestação por *T.cruzi* alimentados com dieta rica em gorduras, desenvolveram aterosclerose precoce, fato

que não foi observado nesta mesma espécie de animais quando apenas a dieta hiperlipídica foi administrada. A secreção de IL-6, TNF α e INF γ foi demonstrada em todas as lesões ateroscleróticas sendo, a IL-6 a citocina predominante. Entretanto, não foram identificados quaisquer fragmentos de parasita nas lesões, indicando que o mecanismo desencadeador agiu através de uma via indireta (humoral)¹²⁷.

Por outro lado, ratos susceptíveis a aterosclerose e alimentados com dieta rica em colesterol e triglicerídeos foram infectados com *Schistosoma mansoni* para observar as possíveis alterações nos níveis das lipoproteínas. Este estudo foi idealizado para testar a hipótese da possível adaptação do hospedeiro ao longo do tempo e se esta aparente adaptação poderia conferir efeito anti-aterogênico. O exame do arco aórtico desses ratos indicou que o desenvolvimento da placa aterosclerótica havia sido inibido em 50% naqueles com comprovada infestação, quando comparado ao grupo controle. Numa segunda parte deste estudo, onde as artérias bráquio-cefálicas foram submetidas à avaliação histológica quantitativa, confirmou-se os achados dos resultados preliminares, ou seja, também houve uma diminuição na extensão das lesões ateroscleróticas da ordem de 50%. Mais interessante ainda foi observar, na terceira fase, que os níveis de colesterol total foram, significativamente, reduzidos em 40% nos ratos com infestação patente pelo *S. mansoni*. Especula-se o possível efeito anti-aterogênico no grupo de ratos infestados, provavelmente, pela grande redução nos níveis de lipoproteínas, especialmente do colesterol¹²⁸.

2.8 O complexo IMT: avaliação pelo ultra-som Doppler

As primeiras medidas do complexo miointimal feitas pelo ultra-som (US) foram feitas no fim dos anos 80 do século passado. Neste estudo, os autores mostraram grande equivalência entre as medidas feitas em espécimens através da histopatologia e as obtidas pelo US modo B em tempo real⁸. Esta micro-estrutura anatômica foi definida como a largura entre a íntima/lúmen e a média/adventícia (figura 1). O delineamento desta distância é possível por causa das claras interfaces entre o lúmen vascular anecóico e a íntima ecogênica, e entre a média hipoeecóica e a adventícia ecogênica¹²⁹.

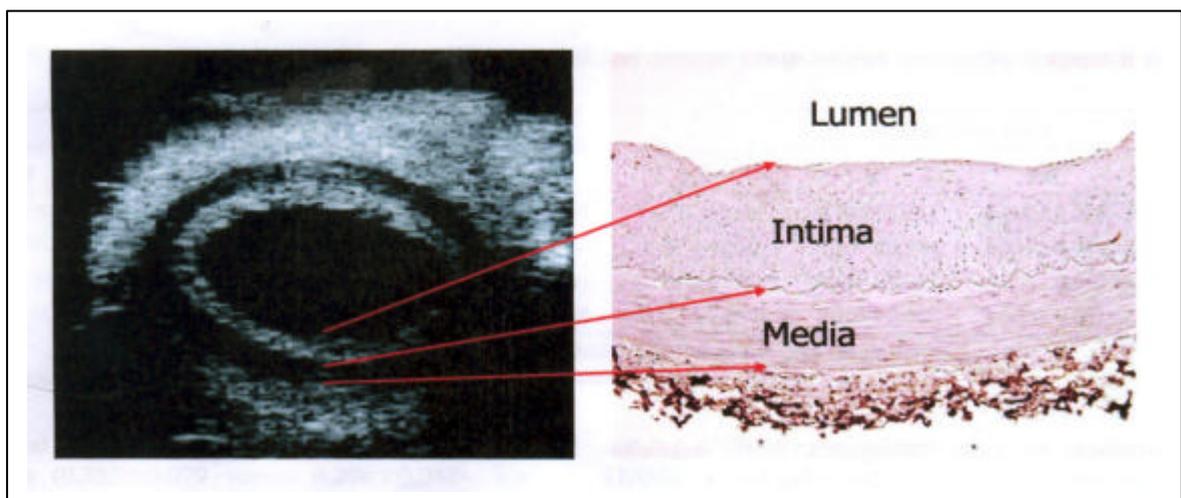


Figura 1. Micro-estrutura anatômica e sua correlação ultrassonográfica. Adaptado de Osika et al.¹³⁰

Os valores médios da espessura do complexo miointimal na população geral variam de 0,4 a 1,0mm. Essa estrutura tem um incremento positivo com a idade da ordem de 0,01 a 0,03mm por ano. A resolução axial teórica de um transdutor de 7MHz (comumente utilizado para realizar estas aferições) é de cerca de 0,3mm¹³¹.

O principal problema no diagnóstico do estado da artéria carótida é a insuficiente precisão das medidas do espessamento da íntima e da média uma vez que isto define toda a confiabilidade do método. Estas duas camadas devem ser claramente separadas porque alguns fatores como a hipertensão causa aumento na camada média e aterosclerose causa hipertrofia na íntima. Portanto, para fins de diagnóstico diferencial é muito importante a clara distinção entre as duas camadas assim como, uma medida precisa do espessamento absoluto¹³².

2.8.1 Métodos disponíveis para avaliar o IMT

2.8.1.1 Ultra-som modo B

O US de alta resolução pode ser usado para medir o IMT em grandes artérias localizadas até 4cm abaixo da pele. A carótida é ideal porque se situa superficialmente, é homogênea e quase sempre livre de placas¹³³. As medidas do IMT, inicialmente realizadas manualmente apresentavam maior variabilidade e menor reprodutibilidade. Sistemas computadorizados mais modernos facilitaram estas aferições e aumentaram a reprodutibilidade. Estas medidas são feitas com a visualização horizontal das artérias numa visão longitudinal. A análise de escala cinza é realizada em cada coluna de pixel perpendicular à parede do vaso. Por interpolação, uma curva contínua é derivada do histograma de valores de densidade cinza. Esta curva é então analisada por um modelo matemático que define a exata posição das interfaces da íntima-lúmen e média-adventícia¹³⁴.

Pelo fato de existirem grandes diferenças entre sístole e diástole no IMT, as imagens são congeladas no final da diástole porque nesta fase as mudanças são

mínimas. As leituras são gravadas e os valores médios são utilizados. Nesse método define-se como placa, e não espessamento, um aumento no IMT de 1,5mm ou mais se projetando na luz vascular¹³⁵.

2.8.1.2 Ecocardiografia transesofágica

Esta modalidade de exame permite excelente visualização da aorta ascendente e descendente proximal. Ela pode ser usada para identificar placas na aorta e para medir o IMT. Porém, em função da necessidade de sedação, invasividade e desconforto associado à deglutição do tubo de endoscopia tem sido indicado como método secundário e não como exame para testes populacionais¹³⁶.

2.8.1.3 Ultra-som intravascular

O ultra-som intravascular (IVUS) pode ser usado durante uma arteriografia. Este é um método preciso de definir placas e carga de ateroma. Existem estudos defendendo seu uso em pacientes de transplante cardíaco, para a liberação de “stents” e em certos pacientes com doença da artéria coronária. Contudo, a arteriografia e IVUS podem carregar um risco real de complicações de até 2% (acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio). Neste método a sonda do U.S. é introduzida através de um catéter-guia e o transdutor é colocado distal à saída de um ramo. Um sistema automático obtém imagens seriadas numa velocidade pré-estabelecida a uma distância padronizada. A despeito das vantagens teóricas do IVUS sobre o modo-B, existem poucos estudos comparando seus resultados¹³⁷.

2.8.1.4 Ressonância nuclear magnética

Esse método de imagem não invasivo tem sido usado para identificar e seriadamente acompanhar a regressão das placas ateroscleróticas em pacientes fazendo uso de medicações anti-lipemiantes mas, não mede o IMT¹³⁸.

2.8.2 Fatores que podem afetar a espessura do complexo miointimal

O complexo miointimal expressa com grande precisão a soma dos fatores de risco a que uma artéria é submetida, portanto ele reflete as mudanças ateroscleróticas e dessa forma pode ser usado para prever o risco cardiovascular¹³.

2.8.2.1 Idade

O envelhecimento é o principal determinante do aumento do IMT, exceto em sujeitos menores de 18 anos sem fatores de risco cardiovasculares^{130,139}. O IMT além de sofrer um incremento positivo com a idade, crescerá a uma média estimada de [IMT em mm = (0,009 x idade em anos)+0,35]¹⁴⁰. Em outro trabalho, realizado com indivíduos saudáveis cujas idades variaram da 2ª até a 11ª década de vida (centenários), pôde-se observar que o IMT cresceu de maneira linear [IMT=(0,009 x idade em anos)+ 0,116]. Nesse estudo também foi observado que o aparecimento de placas sofreu incremento positivo até a 10ª década, mas depois decresceu em indivíduos centenários. Esses autores asseveraram que o espessamento do IMT é um processo difuso e fisiológico¹⁴¹.

2.8.2.2 Gênero

O gênero masculino tem leituras do complexo miointimal maiores e crescimento mais acelerado que o gênero feminino¹⁴². Em pacientes suspeitos de terem doença da artéria coronária (DAC), cujos testes não invasivos foram inconclusivos, submetidos à cinecoronariografia diagnóstica, foram posteriormente estudados quanto ao complexo miointimal para saber se esta ferramenta teria tido valor preditivo. Entre os pacientes que não tinham DAC as mulheres tiveram valores menores que os dos homens. Essa diferença entre gêneros não foi observada nos pacientes que tinham DAC. A análise dos dados mostrou um menor limiar de IMT nas mulheres e que um valor de 1,069 foi altamente preditivo de DAC (sensibilidade 79%, especificidade 90%, valor preditivo positivo 96%). Para o homem o limiar foi um pouco mais elevado e um IMT de 1,153 também foi preditivo para DAC (sensibilidade 66%, especificidade 74%, valor preditivo positivo 93%). Os autores concluem que a medida do IMT foi útil para indicar a angiografia em um subgrupo de pacientes com sintomas atípicos sendo, particularmente, significativa nas mulheres¹⁴³.

2.8.2.3 Índice de massa corporal (IMC)

A morfologia andróide também tem sido relacionada à maior progressão do IMT. A razão pode ser a tendência de existir hiperlipidemia associada ou a outros aspectos da obesidade que possam contribuir para o progresso da aterosclerose tais como a hiperinsulinemia, a resistência à insulina, a presença de citocinas inflamatórias e as alterações do sistema renina-angiotensina¹⁴⁴.

Outro estudo mostrou que o IMT acompanha quase linearmente o aumento de peso corporal. Nesse mesmo trabalho identificou-se que a glicemia em jejum elevada estava independentemente relacionada ao IMT¹⁴⁵.

Pesquisa realizada com 56 crianças pré-púberas obesas demonstrou o grande crescimento do IMT em relação às crianças do grupo controle. Além disso, os níveis de pressão arterial, de triglicérides, insulina, e índice de resistência à insulina também foram mais elevados naquelas. Foi constatado que em 24 crianças onde houve importante perda ponderal observou-se redução significativa no IMT e nos parâmetros bioquímicos. Estes dados sugerem que a correção dos fatores de risco pode reverter as modificações aterogênicas precoces¹⁴⁶.

2.8.2.4 Hipertensão arterial

Sabe-se que o crescimento do complexo miointimal não é homogêneo e que dependendo do agente causal a íntima cresce mais (na dislipidemia) ou a média é a maior responsável pelo espessamento do IMT (na hipertensão)¹³².

Pesquisa realizada com crianças hipertensas mostrou que o IMT estava significativamente alterado, e especialmente relacionado à hipertensão sistólica diurna e que estes achados foram independentes do índice de massa corporal¹⁴⁷.

2.8.2.5 Dislipidemia

Estudo têm demonstrado um incremento positivo do IMT com os níveis de colesterol sérico em relação aos níveis de LDL isoladamente¹⁴⁸. Um outro grande

ensaio sobre regressão aterosclerótica (Monitored Atherosclerosis Regression Study) mostrou uma relação positiva entre IMT e triglicérides¹⁴⁹.

2.8.2.6 Radiação Ionizante

A radioterapia para doenças malignas é capaz de promover a aterosclerose¹⁵⁰. Placas significantes e eventos cardiovasculares ocorrem geralmente 5 a 10 anos após o tratamento. Estudo prospectivo realizado em pacientes que sofreram irradiação no pescoço mostrou que o IMT foi aumentado em 21 vezes mais que o grupo controle¹⁵¹.

2.8.2.7 Tabagismo

O exato mecanismo causador do dano à parede vascular e sua relação com o processo aterosclerótico ainda é desconhecido. Também incerto é o lapso de tempo que decorreria entre o início do tabagismo e aquele onde se poderia identificar as mudanças morfológicas e funcionais que ocorrem na parede arterial. A maioria dos trabalhos também mostrou que os danos vasculares são proporcionais à quantidade de cigarros fumados por dia e de sua duração. Os fumantes ativos têm IMT maiores que os inativos e que os fumantes passivos também têm IMT mais elevados que indivíduos controles não fumantes¹⁵².

2.8.2.8 Diabetes Mellitus

Tem sido demonstrado que os pacientes com DM tipo I têm o IMT aumentado, em que pese alguns dados controversos¹⁵³. Com o propósito de identificar os mecanismos pelos os quais o DM pode acelerar a aterosclerose, foram comparadas crianças diabéticas tipo I com um grupo controle com as mesmas características sob o ponto de vista bioquímico e com relação ao complexo miointimal. Os achados deste estudo também foram similares aos da literatura. Os IMT dos pacientes foram maiores que o grupo controle e uma das razões advogadas pelos autores foi a maior oxidação de LDL encontrada naquele grupo¹⁵⁴.

2.8.2.9 Estado humoral (sintomas depressivos)

A associação de sintomas depressivos e doença coronária é antiga, mas os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não são totalmente conhecidos. Com o objetivo de esclarecer esta ligação, foram investigados jovens adultos submetendo-os a estudo do complexo miointimal das carótidas e solicitando que os mesmos respondessem ao Inventário de Depressão de Beck. Concluídas as pesquisas, pôde-se observar um aumento significativo das medidas do complexo miointimal nos mais depressivos (0,63 x 0,57 com $p= 0,03$) que nos pacientes com escores menores de distúrbios do humor e que isto foi estatisticamente significante especialmente no gênero masculino¹⁵⁵.

Num outro trabalho que faz parte do “Projeto Saúde do Coração” pesquisadores já confirmaram hipótese anterior de que sintomas neuro-vegetativos

da depressão são capazes de incrementar positivamente a espessura do complexo miointimal¹⁵⁶.

2.8.2.10 Infecções

Infecções e processos inflamatórios estão associados com importantes alterações no metabolismo dos lipídeos e lipoproteínas. Além do seu papel no transporte de lipídeos, as lipoproteínas participam na imunidade inata, que é a primeira linha de defesa contra microorganismos invasores. Muitas das mudanças nas lipoproteínas, durante a infecção, ajudam a proteger o hospedeiro contra os estímulos nocivos. Entretanto, nos casos de infecção crônica, doenças inflamatórias, obesidade, diabetes, síndrome metabólica e falência cardíaca, as mudanças induzidas por citocinas, na estrutura e função das lipoproteínas, poderiam ser deletérias e contribuir para o desenvolvimento da aterosclerose⁴².

A literatura tem mostrado que o complexo miointimal é um importante marcador estrutural das modificações aterogênicas e que as infecções agudas ou crônicas podem modificá-lo. Estudos com modelos experimentais (ratos e porcos), e em seres humanos (crianças) mostraram que infecções agudas produzidas por *C. pneumoniae* foram capazes de produzir não só modificações funcionais (resposta de relaxamento e fluxo coronário alterado), mas também estruturais que foram expressas pelo aumento na espessura do complexo miointimal¹⁵⁷. Onexo causal pôde ser estabelecido, já que nas crianças onde o tratamento com antibiótico foi realizado, houve diferenças estatísticas significantes nas medidas do IMT¹⁵⁸. Noutra pesquisa feita em crianças hospitalizadas, com doença infecciosa aguda (febre+ PCR > 15mg/%+clínica), evidenciou-se a presença de anticorpos contra LDL

oxidadas e HDL-C; e que o Doppler ultra-som das carótidas, feito na fase aguda e 3 meses após a recuperação clínica, mostrou espessamento miointimal que foi estatisticamente superior nas crianças com infecção quando comparado àquelas do grupo controle. As crianças que receberam tratamento antibiótico tiveram o IMT menor que aquelas não tratadas¹⁵⁹.

Avaliando prospectivamente o impacto da carga infecciosa produzida por *C.pneumoniae*, *H. pylori*, *Citomegalovirus*, *Herpes simplex* tipo 1 e 2, observou-se que quanto maior o número de infecções por diferentes agentes, maior a progressão da aterosclerose carotídea e que estas modificações poderiam ser quantificadas pela espessura do complexo miointimal¹⁴.

Não só as infecções agudas, mas especialmente as crônicas são capazes de produzir alterações aterogênicas. Um grande ensaio populacional (Bruneck) construído para avaliar a relação entre infecções crônicas e o risco de aterosclerose carotídea estudou 826 indivíduos de ambos os gêneros com idade entre 40 e 70 anos, por um período de 5 anos. Ao final do estudo os autores concluíram que as infecções crônicas (respiratórias, urinárias, dentárias e outras) foram responsáveis por sensíveis mudanças no IMT e que estes achados fornecem evidências contundentes da associação entre o processo infeccioso e a aterosclerose¹⁶⁰.

Uma outra infecção que tem sido amplamente estudada, não só pelas modificações lipídicas produzidas pelas drogas anti-retrovirais, mas pela imunodeficiência é a AIDS. Pesquisas realizadas em 148 pacientes portadores do vírus HIV, com tempo médio de infecção de 11 anos e tratamento com drogas inibidoras da protease por três anos mostrou que o IMT não só era mais espesso, mas que a taxa de crescimento era mais expressiva nos indivíduos infectados que nos controles, pareados para os mesmos fatores de risco¹⁶¹. Também, as infecções



da cavidade oral, especialmente as periodontites têm sido correlacionadas com aterosclerose¹⁶²⁻¹⁶⁴.

Tendo como base as informações de que as periodontites poderiam produzir doença vascular, em especial o AVC e o IAM, pesquisadores desenvolveram um grande estudo prospectivo e randomizado envolvendo 1056 indivíduos avaliando criteriosamente a microbiota envolvida nos processos infecciosos, a dosagem dos lipídeos e da PCR, e a medida do complexo miointimal. Concluídas as pesquisas, os autores relataram uma relação positiva entre o IMT e a carga periodontal cumulativa. Estes achados reforçam a hipótese de que as infecções orais podem contribuir para a doença cardiovascular acelerando o desenvolvimento de placas ateroscleróticas¹⁶⁵.



MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Local do estudo

O estudo foi realizado nos Serviços de Cirurgia Geral da Criança, de Gastroenterologia da UFPE e no Serviço de Ultra-sonografia Vascular do Centro Diagnóstico José Rocha de Sá em Recife-Pernambuco.

3.2 Tipo de estudo

Analítico do tipo caso-controle.

3.3 Seleção da amostra

3.3.1 Critérios de inclusão

A amostra foi constituída de três grupos de indivíduos de ambos os gêneros com idades variando de 20 a 60 anos arrolados aleatoriamente nos ambulatórios de Cirurgia Geral da Criança e Gastroenterologia da UFPE.

Grupo I (EHE) - pacientes de ambos os gêneros: sendo seis homens e 14 mulheres, com história clínica e exames laboratoriais positivos para a esquistossomose mansônica hepatoesplênica não operados. Quanto ao grau de instrução, a maioria tinha apenas o 1º grau incompleto (16 pacientes) e apenas dois pacientes completaram o 2º grau. A média de idade foi de 44 anos, o peso médio de



59kg, a altura 1,58m e IMC de 24. Neste grupo não houve pacientes diabéticos, três pacientes eram hipertensos e três fumavam.

Grupo II (EHE-OP) - pacientes de ambos os gêneros: sendo sete homens e 13 mulheres, com história clínica e exames laboratoriais positivos para esquistossomose mansônica hepatoesplênica, já submetidos a esplenectomia total, ligadura da veia gástrica esquerda, e escleroterapia de varizes esofagianas quando apresentaram recidiva hemorrágica. Com relação ao grau de instrução a maioria (16 pacientes) tinha apenas o 1º grau incompleto e apenas dois concluíram o 2º grau. A média de idade foi de 38 anos, o peso médio de 59kg, altura média de 1,56m e IMC de 24. Não houve pacientes diabéticos neste grupo, oito pacientes eram hipertensos e três pacientes fumavam.

Grupo III (Controle) - voluntários de ambos os gêneros: sendo quatro homens e 16 mulheres não portadores de EHE, de mesma faixa etária e condições sócio-econômico-ambientais. Com relação ao grau de instrução, sete pacientes tinham o 2º grau completo e três pacientes tinham o 1º grau completo. O restante tinha apenas o 1º grau incompleto. A média de idade foi de 37 anos, o peso médio foi de 67kg, a altura média foi de 1,58m e o IMC foi de 27. Neste grupo também não houve diabéticos, quatro pacientes eram hipertensos, três pacientes tinham dislipidemia e um paciente fumava.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos todos os indivíduos ou pacientes que tivessem tido hepatite ou fossem usuários regulares de bebida alcoólica.

3.4 Procedimentos técnicos

3.4.1 Avaliação ultrassonográfica

A avaliação ultrassonográfica do complexo miointimal das artérias carótidas foi realizada por um único examinador com equipamento GE Vivid I MFG 2006, Portable, Convex, 8L-RS, Linear (4-10 MHz) conforme descrição feita por Veller et al¹⁶⁶ (figura 2).



Figura 2. Aparelho de ultra-sonografia GE Vivid I.

Com esta técnica, duas linhas ecogênicas paralelas separadas por um espaço anecóico podem ser visualizadas na parede arterial. Como, previamente demonstrado, estas linhas são geradas pelas interfaces sangue-íntima e média-

adventícia. A distância entre estas duas linhas gera um índice confiável do espessamento do complexo miointima⁸ (figura 3).



Figura 3. Imagem ultrassonográfica de corte longitudinal de

Os examinandos foram estudados na posição supina com a cabeça elevada a 15 graus e virada para o lado oposto à sonda do ultra-som. As carótidas comuns foram avaliadas a uma distância de 1 a 3 cm antes de suas bifurcações e as carótidas internas nos seus 2 centímetros iniciais. Todas as medidas foram feitas no momento do exame com as imagens obtidas longitudinalmente com o calibrador automático do equipamento. Doze medidas foram obtidas para cada indivíduo, totalizando 720 aferições. O tempo médio de cada procedimento foi de 15 a 20 minutos (figuras 4 e 5).

A presença de placa aterosclerótica foi definida como um espessamento irregular, localizado, de pelo menos 1,5 mm. O diâmetro luminal foi definido como a média das distâncias medidas entre a porção mais proeminente da linha I de uma

parede arterial e a linha I da parede oposta, no fim da diástole, de três ciclos cardíacos. A parede arterial oposta à sonda (far wall) foi escolhida para as avaliações por sofrer menos interferências na captação das imagens¹⁶⁷ (figuras 6 e 7).

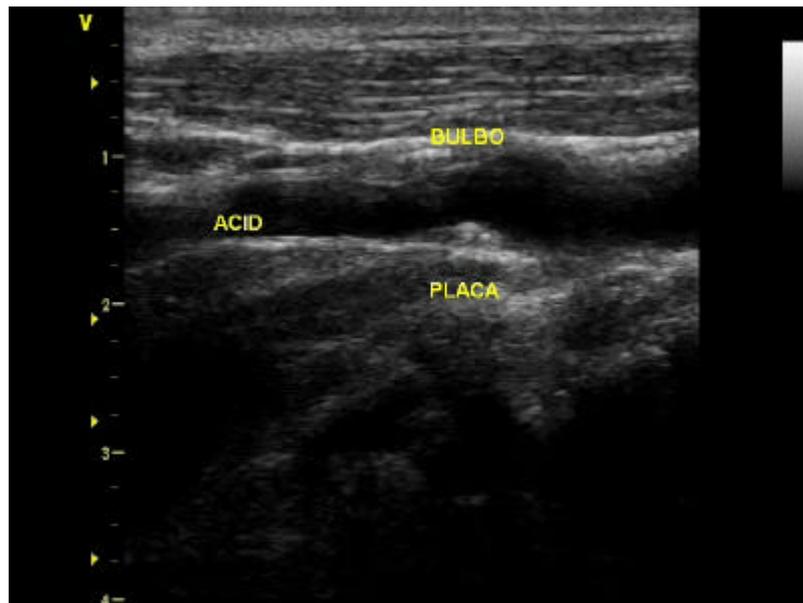


Figura 4. Imagem ultrassonográfica de corte longitudinal de artéria carótida interna e bulbo mostrando presença de placa (EHE-OP)

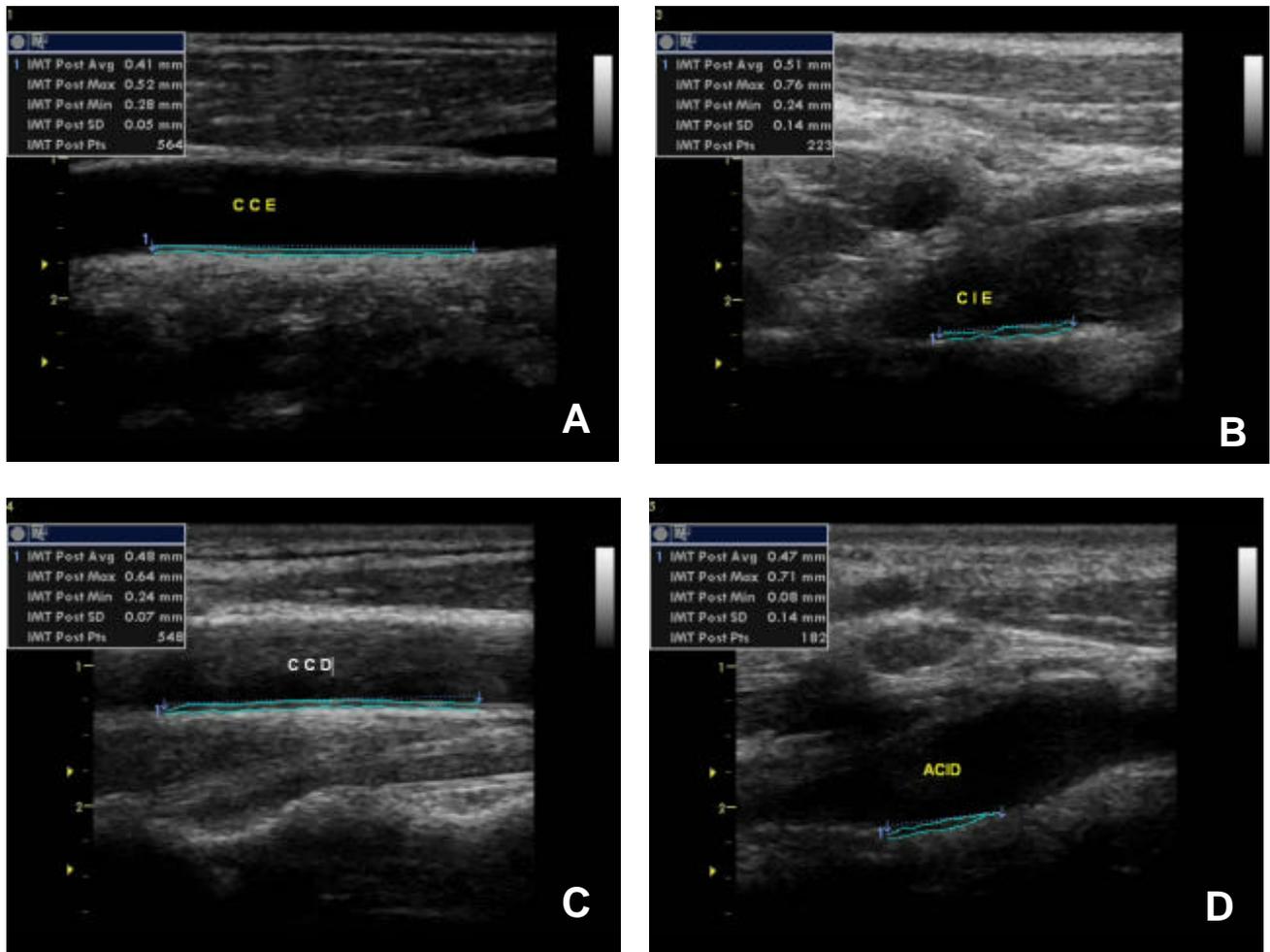


Figura 5. Medidas do complexo mioíntimal das carótidas comum e interna esquerdas (A e B) e direitas (C e D) de pacientes não operados (EHE-NO).

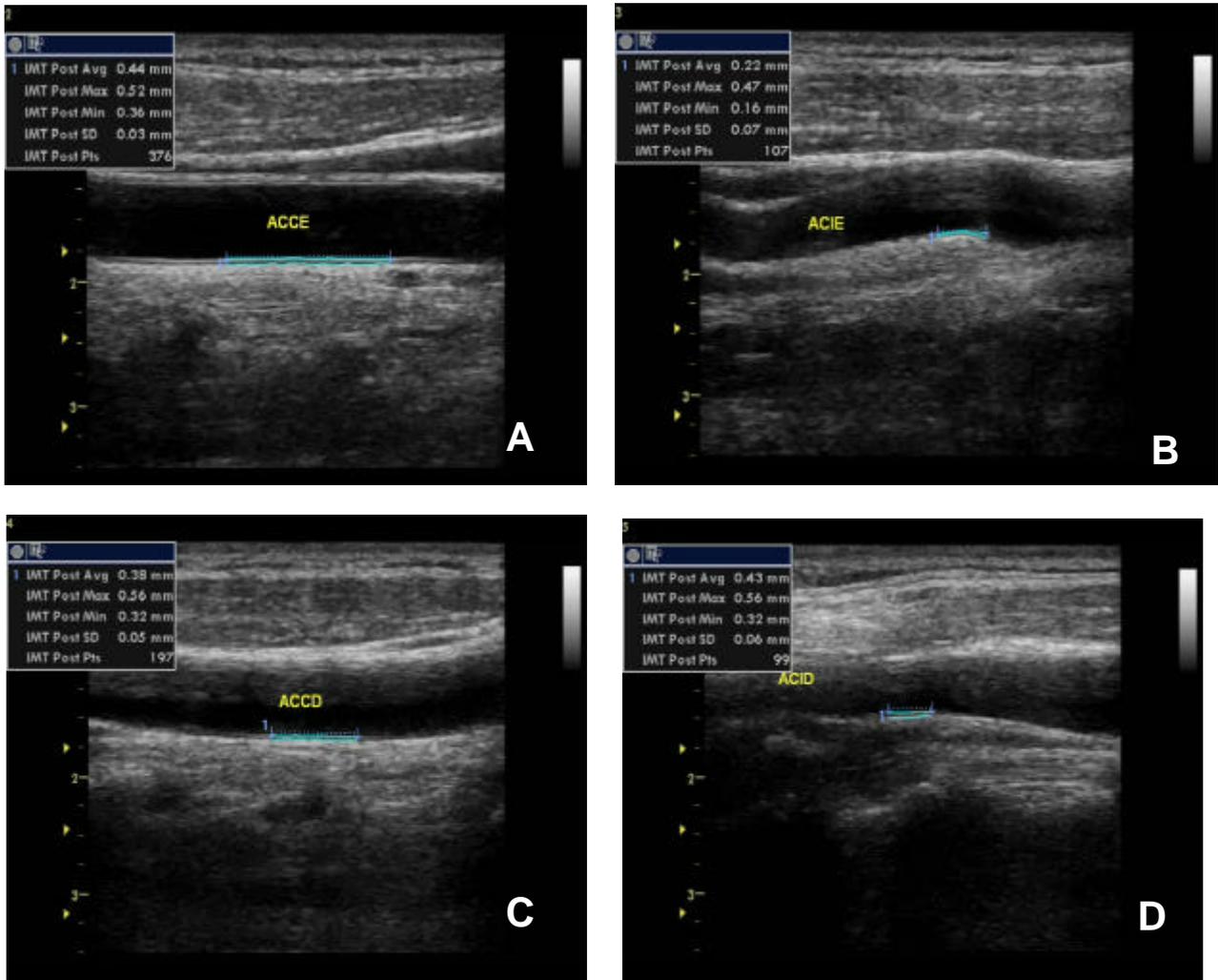


Figura 6. Medidas do complexo miointimal das carótidas comum e interna esquerdas (A e B) e direitas (C e D) de pacientes operados (EHE-OP).

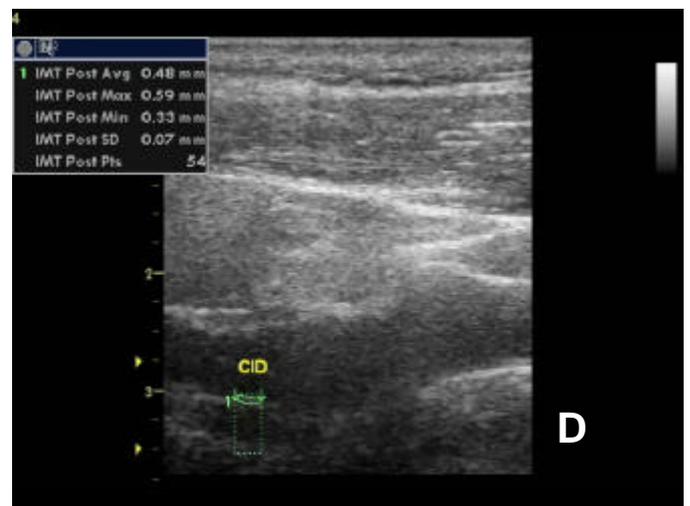
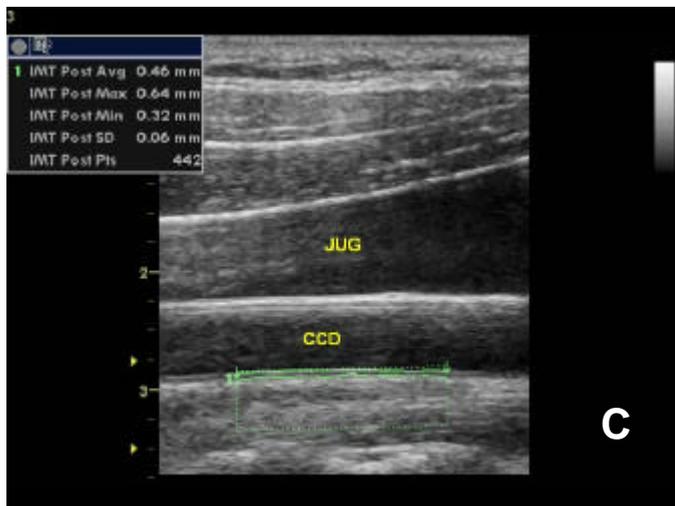
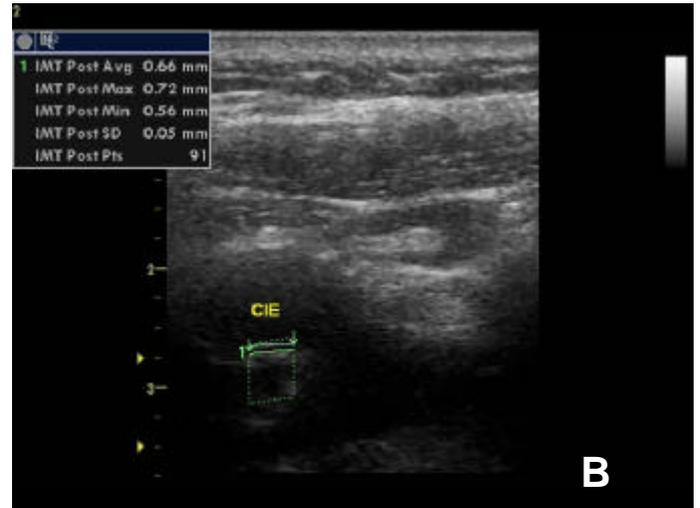
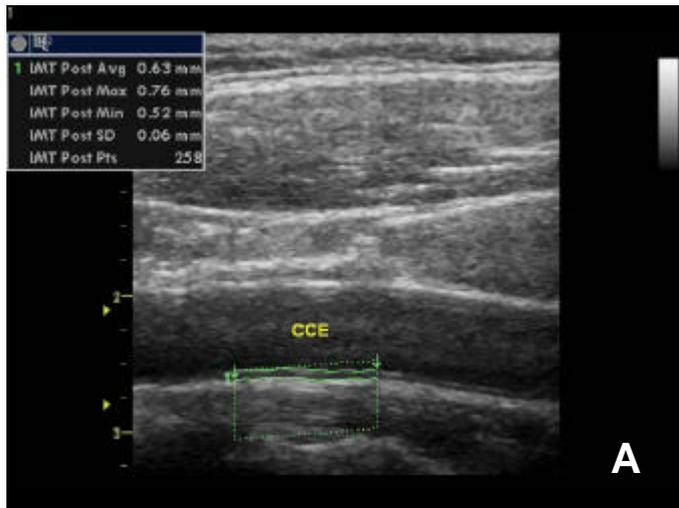


Figura 7. Medidas do complexo miointimal das carótidas comum e interna esquerdas (A e B) e direitas (C e D) de pacientes do arupo controle.

3.5 Procedimentos analíticos

Os resultados das variáveis qualitativas foram expressos por suas frequências absoluta e relativa. Os resultados das variáveis quantitativas foram expressos por suas médias e desvios- padrão.

Foram utilizados os testes estatísticos: Qui-quadrado de Pearson ou Exato de Fisher (quando as condições para utilização do primeiro não foram verificadas). Os testes F (ANOVA) ou o Kruskal-Wallis; t-Student ou o Wilcoxon de Postos Sinalizados; e o Mann-Whitney foram usados para estatística inferencial.

Para a verificação da hipótese de normalidade utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov e a hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene. O teste F (ANOVA) foi escolhido para a comparação entre os três grupos no caso dos dados apresentarem distribuição normal em cada grupo e o teste Kruskal-Wallis no caso de pelo menos um dos grupos não apresentar distribuição normal.

O teste t-Student para a comparação entre os lados (direito e esquerdo) para as medidas correspondentes foi utilizado no caso da variável, “diferença entre os lados”, apresentar distribuição normal e o teste de Wilcoxon de Postos Sinalizados no caso contrário.

Os dados foram digitados e contingenciados numa planilha Excel.

Para a obtenção dos cálculos estatísticos utilizou-se 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 5,0%.



3.6 Procedimentos éticos

O protocolo utilizado neste estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde, UFPE (Anexo 1). Os indivíduos foram informados, em linguagem acessível, que estariam participando de uma pesquisa clínica e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2). Nos casos de menores de 18 anos, os pais assinaram o termo autorizando a sua participação na pesquisa.

RESULTADOS

4.1 Doenças associadas e tabagismo

Nenhum dos 60 pacientes tinha diabetes e a doença associada mais freqüente foi a hipertensão arterial com 40,0% no grupo operado, 20,0% no grupo controle e 15,0% no grupo não operado. O hábito do tabagismo foi verificado em 15,0% dos pacientes do grupo operado, 15,0% do grupo não operado e em um (5,0%) paciente do grupo controle e não se comprovou diferença significativa entre os grupos para nenhuma das variáveis ($p > 0,05$).

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

Doenças associadas	Grupos						Grupo total	Valor de p	
	EHE		EHE-OP		Controle				
	n	%	n	%	n	%			
Diabetes	-	-	-	-	-	-	-	-	**
HAS	3	15,0	8	40,0	4	20,0	15	25,0	$p^{(1)} = 0,155$
Dislipidemia	-	-	-	-	3	15,0	3	5,0	$p^{(2)} = 0,100$
Tabagismo	3	15,0	3	15,0	1	5,0	7	11,7	$p^{(2)} = 0,680$
BASE ⁽³⁾	20	-	20	-	20	-	60	-	

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

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): 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 do IMT nas carótidas comum e interna conforme o lado

Na tabela 2 apresentam-se a média e o desvio-padrão das medidas do IMT máximo, mínimo e médio das carótidas comuns conforme o lado e o grupo, e na tabela 4 apresentam-se os mesmos parâmetros para as carótidas internas.

Dos dados da tabela 2 não se observou diferença estatística entre os grupos nos lados direito e esquerdo, nem diferença significativa entre os lados para nenhum dos grupos e nem para nenhuma das medidas analisadas: máxima, mínima e média na carótida comum ($p > 0,05$).

Entretanto, destaca-se que as médias das medidas do IMT máximo, mínimo e médio tiveram correspondências mais elevadas no grupo de não operados que no grupo controle, sendo que a maior diferença entre os grupos em relação às médias do **IMT máximo** foi 0,09mm no lado direito (CCD-máxima) (0,81mm no lado direito no grupo não operado x 0,72mm no grupo controle); para a medida do **IMT mínimo** a maior diferença foi 0,09mm no lado esquerdo (CCE-mínima) e entre os grupos não operados e controle (0,53mm x 0,44mm respectivamente) a maior diferença do **IMT médio** foi 0,09 mm no lado direito (CCD-direito) entre os grupos não operados e controle (0,66 mm x 0,57 mm respectivamente).

As médias das medidas do lado direito foram iguais ou um pouco mais elevadas do que as medidas do lado esquerdo e as maiores diferenças foram: 0,06mm no grupo controle para a medida do IMT máximo (0,81mm x 0,75mm respectivamente); 0,01mm nos grupos operados e controle para a medida do IMT mínimo; 0,03mm no grupo não operado para a medida do IMT médio (0,66mm x 0,63mm respectivamente).

Tabela 2. Média e desvio padrão das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida comum conforme o grupo.

Variável	Grupos		
	EHE	EHE –OP	Controle
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
? CCD – máxima	0,81 ± 0,22	0,77 ± 0,38	0,72 ± 0,16
CCE – máxima	0,75 ± 0,14	0,73 ± 0,20	0,71 ± 0,13
Valor de p	p⁽³⁾ = 0,299	p⁽³⁾ = 0,877	p⁽⁴⁾ = 0,819
? CCD – mínima	0,53 ± 0,20	0,46 ± 0,25	0,45 ± 0,13
CCE – mínima	0,53 ± 0,16	0,45 ± 0,20	0,44 ± 0,14
Valor de p	p⁽³⁾ = 1,000	P⁽⁴⁾ = 0,849	p⁽⁴⁾ = 0,718
? CCD – média	0,66 ± 0,18	0,59 ± 0,28	0,57 ± 0,11
CCE – média	0,63 ± 0,13	0,58 ± 0,28	0,56 ± 0,11
Valor de p	p⁽³⁾ = 0,601	P⁽³⁾ = 0,408	p⁽⁴⁾ = 0,605

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

(2): Através do teste F (ANOVA).

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

(4): Através do teste t-Student.

Na tabela 3 apresentam-se as freqüências das medidas do IMT da carótida comum com valores superiores a 1,5 mm (placa). Destes achados verificou-se uma placa na medida do IMT máximo e uma placa na medida do IMT médio no grupo operado.

Tabela 3. Freqüências das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida comum com valor superior a 1,5mm conforme o lado e o grupo.

Variável	Grupos			
	EHE	EHE-OP	Controle	Grupo total
	n	n	n	n
? CCD – máxima	-	1	-	1
CCE – máxima	-	-	-	-
? CCD – mínima	-	-	-	-
CCE – mínima	-	-	-	-
? CCD – média	-	1	-	1
CCE – média	-	-	-	-

Da tabela 4, não se observou diferença significativa entre os grupos nos lados direito e esquerdo, e nem diferença significativa entre os lados para nenhum dos grupos e nem para nenhuma das medidas analisadas ($p > 0,05$) na carótida interna.

Entretanto, destaca-se que, com exceção das medidas do IMT mínimo no grupo de operados as médias do lado direito foram mais elevadas do que as medidas do lado esquerdo, sendo que as maiores diferenças entre os lados foram no grupo de não operados: 0,12 para a medida do IMT máximo (0,90mm x 0,78mm); 0,07 para a medida do IMT mínimo (0,56mm x 0,49mm) e 0,09 para a medida do IMT médio no grupo (0,73mm x 0,64mm).

Entre os grupos, a maior diferença em relação às médias do **IMT máximo** foi 0,06mm no lado esquerdo/CIE-máxima (0,84mm no grupo operado x 0,78mm no grupo não operado); para o **IMT mínimo** a maior diferença foi 0,08mm no lado direito/CID-mínima entre os grupos não operados e operados (0,56mm e 0,48mm respectivamente) e para a medida do **IMT médio** a maior diferença foi 0,07mm no lado direito/CID-direita entre o grupo de operados com cada um dos outros grupos (0,73mm no grupo operado x 0,66mm nos outros dois grupos).

Tabela 4. Média e desvio padrão das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida interna conforme o lado e o grupo.

Variável	Grupos		
	EHE	EHE -OP	Controle
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP
? CID – máxima	0,90 ± 0,23	0,89 ± 0,49	0,90 ± 0,30
CIE – máxima	0,78 ± 0,21	0,84 ± 0,34	0,81 ± 0,23
Valor de p	p⁽³⁾ = 0,354	p⁽⁴⁾ = 0,590	P⁽⁴⁾ = 0,268
? CID – mínima	0,56 ± 0,23	0,48 ± 0,32	0,55 ± 0,18
CIE – mínima	0,49 ± 0,24	0,51 ± 0,26	0,52 ± 0,19
Valor de p	p⁽³⁾ = 0,593	p⁽⁴⁾ = 0,660	p⁽³⁾ = 0,468
? CID – média	0,73 ± 0,19	0,66 ± 0,37	0,73 ± 0,19
CIE – média	0,64 ± 0,20	0,65 ± 0,27	0,67 ± 0,19
Valor de p	p⁽³⁾ = 0,263	p⁽³⁾ = 0,556	p⁽⁴⁾ = 0,279

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

(2): Através do teste F (ANOVA).

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

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

Na tabela 5 apresentam-se as freqüências das medidas do IMT da carótida interna com placa (valores superiores a 1,5mm). Desta tabela verificou-se a presença de duas placas no grupo de operados no lado direito, uma do lado esquerdo na medida do IMT máximo, uma placa no lado direito e uma no lado esquerdo no valor na medida do IMT médio.

Tabela 5. Freqüências das medidas do IMT máximo, mínimo e médio da carótida interna com valor superior a 1,5mm (placa) conforme o lado e o grupo.

Variável	Grupos			Grupo total
	EHE	EHE-OP	Controle	
	n	n	n	
? CID – máxima	-	2	-	2
CIE – máxima	-	1	-	1
? CID – mínima	-	-	-	-
CIE – mínima	-	-	-	-
? CID – média	-	1	-	1
CIE – média	-	1	-	1

Na tabela 6 apresentam-se os valores da correlação entre a idade e cada uma das medidas do IMT máximo para a carótida *comum* e carótida *interna* conforme o grupo.

Desta tabela observou-se que todas as correlações foram positivas indicando que as medidas do IMT máximo tendem a aumentar com a idade, sendo que no grupo não operado nenhuma correlação se mostra significativa.

A correlação no grupo de operados com CCD máxima e no grupo controle com a CCE máxima não foram significantes; a maior correlação com a idade foi 0,650 no grupo controle com a CID máxima.

Tabela 6. Correlação de Pearson entre idade e o IMT máximo conforme o lado e grupo.

Medida	Grupos		
	EHE	EHE-OP	Controle
	r (p)	r (p)	r (p)
? CCD – máxima	0,142 (0,549)	0,358 (0,122)	0,534 (0,015*)
? CCE – máxima	0,166 (0,485)	0,568 (0,009*)	0,332 (0,152)
? CID – máxima	0,044 (0,854)	0,564 (0,010*)	0,650 (0,002*)
? CIE – máxima	0,306 (0,189)	0,456 (0,043*)	0,481 (0,032*)

(*): Correlação significativa a 5,0%.

A tabela 7 mostra que as médias da medida do IMT máximo da carótida comum foram mais elevadas entre os pacientes hipertensos do que os não hipertensos em qualquer um dos grupos.

Com exceção do grupo dos não operados, as médias das medidas do IMT máximo da carótida interna foram mais elevadas entre os hipertensos do que entre os não hipertensos.

Diferenças significantes ao nível de 5,0% foram registradas para CCE máxima no grupo de não operados; com exceção de CIE máxima no grupo dos pacientes operados; para CCD máxima e CIE máxima no grupo controle.

Tabela 7. Média e desvio padrão das medidas do IMT máximo com relação à presença ou não de hipertensão conforme o grupo.

Medida	HAS	Grupos		
		EHE (3/17) Média ± DP	EHE-OP (8/12) Média ± DP	Controle (4/16) Média ± DP
? CCD – máxima	Sim	1,01 ± 0,29	1,00 ± 0,52	0,93 ± 0,08
	Não	0,77 ± 0,20	0,61 ± 0,11	0,67 ± 0,13
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,122	p⁽¹⁾ = 0,011*	p⁽¹⁾ = 0,012*
? CCE – máxima	Sim	0,89 ± 0,12	0,84 ± 0,22	0,82 ± 0,13
	Não	0,72 ± 0,13	0,65 ± 0,14	0,68 ± 0,12
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,037*	p⁽¹⁾ = 0,039*	p⁽¹⁾ = 0,096
? CID – máxima	Sim	0,89 ± 0,25	1,12 ± 0,59	1,01 ± 0,21
	Não	0,90 ± 0,24	0,74 ± 0,35	0,87 ± 0,32
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,915	p⁽¹⁾ = 0,037*	p⁽¹⁾ = 0,107
? CIE – máxima	Sim	0,78 ± 0,28	1,03 ± 0,43	1,17 ± 0,11
	Não	0,78 ± 0,20	0,71 ± 0,18	0,73 ± 0,15
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,669	p⁽¹⁾ = 0,070	p⁽¹⁾ = 0,002*

(*) – Diferença significativa a 5,0%.

(1): Através do teste de Mann-Whitney.

Obs: os números entre parênteses representam o número de pacientes com e sem hipertensão respectivamente em cada grupo.

A tabela 8 mostra que as médias das medidas do IMT máximo da carótida comum e da carótida interna foram correspondentemente mais elevadas entre os pacientes com algum fator de risco (hipertensão, dislipidemia e tabagismo) do que entre os que não tinham fatores de risco em qualquer um dos grupos, entretanto diferenças significantes só foram registradas para CCD máxima no grupo operado e CCE máxima e CIE máxima no grupo controle ($p < 0,05$).

Tabela 8. Média e desvio padrão das medidas máximas segundo o fator de risco e o grupo

Medida	Fator de risco	Grupos		
		EHE (5/15) Média ± DP	EHE-OP (10/10) Média ± DP	Controle (6/14) Média ± DP
? CCD – máxima	Sim	0,88 ± 0,27	0,93 ± 0,49	0,81 ± 0,20
	Não	0,78 ± 0,21	0,61 ± 0,12	0,68 ± 0,13
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,429	p⁽¹⁾ = 0,031*	p⁽¹⁾ = 0,227
? CCE – máxima	Sim	0,81 ± 0,14	0,80 ± 0,22	0,81 ± 0,12
	Não	0,73 ± 0,13	0,65 ± 0,15	0,67 ± 0,11
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,253	p⁽¹⁾ = 0,079	p⁽¹⁾ = 0,042*
? CID – máxima	Sim	0,97 ± 0,25	1,02 ± 0,57	1,01 ± 0,25
	Não	0,87 ± 0,23	0,76 ± 0,37	0,85 ± 0,31
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,356	p⁽¹⁾ = 0,172	p⁽¹⁾ = 0,089
? CIE – máxima	Sim	0,77 ± 0,23	0,97 ± 0,43	1,02 ± 0,24
	Não	0,79 ± 0,21	0,70 ± 0,16	0,73 ± 0,16
Valor de p		p⁽¹⁾ = 0,567	p⁽¹⁾ = 0,140	p⁽¹⁾ = 0,018*

(*) – Diferença significativa a 5,0%.

(1): Através do teste de Mann-Whitney.

Obs: os números entre parênteses representam o número de pacientes com e sem fatores de risco (HAS, dislipidemia e hábito de tabagismo) respectivamente em cada grupo.

As associações entre o aumento da média das espessuras do complexo miointimal com os fatores de risco (idade, hipertensão arterial e tabagismo) tenderam a se manifestar nos indivíduos do grupo controle e nos portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica já tratados clínica e cirurgicamente.



Os pacientes não tratados com cirurgia não evidenciaram esse comportamento, sugerindo que a esquistossomose na sua forma hepatoesplênica possa ter “efeito protetor” no fenômeno da aterogênese em humanos.

DISCUSSÃO

5.1 Aspectos relacionados à esquistossomose

5.1.1 Epidemiologia

Apesar da grande quantidade de ações no sentido de controlar a esquistossomose, incluídas aí, as medidas contra os hospedeiros intermediários; a melhoria das condições higiênicas e sanitárias da população exposta; a melhor distribuição de água potável; do tratamento medicamentoso intensivo individual ou em massa nas áreas de alta prevalência e proteção contra a penetração das cercárias do *S. mansoni*, o registro de casos novos ainda é elevado e mantém o estado de Pernambuco como área de grande endemicidade no país²¹.

É importante observar que além das dificuldades de natureza biológica (ausência de vacina eficaz, resistência do hospedeiro intermediário aos moluscidas) existem outros obstáculos que requerem decisão política e investimentos públicos não disponíveis²¹.

Outro aspecto fundamental que interfere no controle efetivo da doença é o baixo nível de escolaridade dos indivíduos expostos. A necessidade de trabalhar, beber a água ou praticar atividades de lazer, como tomar banho de rio e pescar, os expõem a re-infestações. Em que pese os fatos mencionados anteriormente, tem-se observado uma diminuição nas formas graves da doença²¹.

Sem dúvida que uma melhoria na educação básica e melhor distribuição de renda para os indivíduos das regiões endêmicas poderiam se constituir em medidas eficazes para o controle desta endemia.

5.1.2 Forma clínica estudada

A decisão de estudar a forma grave da doença baseou-se em informações de trabalhos anteriores mostrando que lesões hepáticas produzidas neste estágio modificam de forma evidente o perfil lipídico e que após tratamento cirúrgico da hipertensão porta há uma tendência à normalização destas alterações^{16,17,28-30}. Como, estas modificações lipídicas estão ligadas a maior ou menor grau de lesão das células endoteliais, o U.S. Doppler já usado para estudar o complexo miointimal das carótidas em outras infecções, pode ser usado para avaliar se estas alterações da EHE interferem na espessura do complexo miointimal em seres humanos.

5.1.3 Patogênese da aterosclerose

Desde a metade do século passado são conhecidas as relações das lipoproteínas com a aterosclerose^{36,37}. Entretanto, foram necessários vários anos até que se pudesse entender a associação entre os achados bioquímicos e as lesões estruturais encontradas na parede, especialmente no endotélio vascular. A participação de células como linfócitos, macrófagos e monócitos é decisiva no componente inflamatório dessa doença.

Hipertensão, dislipidemia, diabetes e tabagismo, através de diferentes mecanismos, constituem-se em fatores de risco já amplamente associados à aterogênese.

5.1.4 A relação das infecções com a aterosclerose

São muito complexas as interfaces da aterosclerose com as infecções. Isto se deve aos variados mecanismos usados pelos agentes infecciosos e às diferentes formas de resposta do organismo.

A infecção e inflamação induzem à resposta de fase aguda que por sua vez produz múltiplas alterações nos lipídeos e proteínas. Estas alterações inicialmente protegem o hospedeiro contra os efeitos danosos de bactérias, vírus e parasitas, entretanto, se prolongadas podem contribuir para a aterogênese⁴².

Existem marcadas alterações no metabolismo do colesterol total, HDL e no seu transporte reverso, durante o curso de uma infecção. As respostas diferentes entre as espécies animais ainda não são totalmente entendidas, mas sabe-se de experimentos, que as LPS e citocinas diminuem os níveis séricos de colesterol total em primatas, e produzem efeitos diversos nos roedores⁷¹.

Vários estudos epidemiológicos têm sugerido que a incidência de DAC e AVC é mais elevada em pacientes com infecções crônicas⁹⁵⁻¹⁰⁰. Algumas lesões seriam produzidas diretamente pelo agente infeccioso como no caso da *C. pneumoniae* e *Cytomegalovirus*, ao passo que noutras seriam desencadeadas por mecanismos humorais como no caso do *H. pylori* e infecções crônicas do aparelho urinário, respiratório e da cavidade oral^{97,98}.

Em função da aterosclerose, per si, ser uma doença inflamatória e as infecções causarem uma mudança pró-aterogênica nas lipoproteínas, cria-se um ciclo que tende a agravar as lesões ateroscleróticas¹⁰⁵.

Em certas situações, de infecções por bactérias, pode-se observar efeitos benéficos das alterações no metabolismo das lipoproteínas. A conjugação de LPS

às lipoproteínas protege animais de experimento contra hipotensão, febre induzida pela LPS e morte.

Com relação às infestações por parasitas observa-se o desencadeamento de complexos mecanismos já que foi demonstrada tanto a ação direta do próprio agente ou reações imunológicas iniciadas em função de sua presença¹²⁷.

Em alguns experimentos ratos resistentes à aterosclerose desenvolveram placas ateroscleróticas precoces quando infestados por *T. cruzi*. Em outros, ratos susceptíveis à aterosclerose apresentaram menos desenvolvimento de lesões ateroscleróticas quando infestados por *S. mansoni*¹²⁸. Baseados neste achados experimentais aqueles autores sugeriram que a infecção por *S. mansoni* produziu efeito protetor contra a aterosclerose^{127,128}.

5.2 Materiais e métodos

5.2.1 Tamanho da amostra

Como não havia relato na literatura da medida do IMT de carótidas de portadores de esquistossomose, como método de imagem para avaliação do impacto desta doença no comportamento da aterogênese, decidimos estudar 40 voluntários portadores de EHE, e 20 controles saudáveis. Esta decisão foi baseada em pesquisas envolvendo o estudo do IMT em outros processos infecciosos¹⁵⁷⁻¹⁵⁹.

Como as diferenças entre as médias e dos desvios-padrão das medidas do IMT encontradas entre os grupos foram muito pequenas, o tamanho da amostra terminou se mostrando reduzido para que se pudessem observar diferenças estatisticamente significantes. Apesar destas limitações, houve concordância dos nossos achados com a literatura, com relação aos fatores de risco já conhecidos.

5.2.2 Características da amostra

A inclusão de indivíduos na faixa etária de 20-60 anos foi feita no sentido de evitar pessoas muito jovens, onde a aterogênese ainda não fosse manifesta ou indivíduos idosos, onde os fenômenos da aterosclerose já fossem previsíveis.

Apesar de haver predomínio do gênero feminino este fator não teve significância estatística. Ficou patente também o baixo nível de escolaridade e que esse achado é similar aos da literatura. A média de idade oscilou entre 36 e 44 anos também sendo homogênea entre os grupos. O peso e IMC discretamente mais elevados no grupo controle não teve diferença significativa.

Ao excluir pacientes com hepatite e alcoólatras evitamos duas importantes variáveis de confusão, já que estas entidades interferem diretamente na função hepática. Diabetes, outra doença que produz uma aceleração na aterogênese, não foi encontrada em qualquer dos indivíduos.

5.3 Ferramenta de pesquisa selecionada (US com Doppler)

A tentativa de identificar marcadores precoces da aterosclerose tem sido objeto de vários estudos na literatura recente. O índice-tornozelo braço, usado desde a década de 70 pelos cirurgiões vasculares para avaliar o fluxo de sangue para os membros inferiores, foi introduzido no armamentário dos cardiologistas e estudiosos da aterogênese, como marcador de aterosclerose difusa¹⁶⁸.

A distensibilidade da artéria braquial, reserva de fluxo coronário, análise da onda de pulso, velocidade da onda de pulso e pletismografia têm sido outros

métodos usados para identificar a disfunção endotelial e também considerados identificadores de risco para a doença cardiovascular¹.

A escolha do U.S. Doppler para medir o espessamento do IMT, foi baseada em evidência de outros autores acerca da sensibilidade, reprodutibilidade e confiabilidade desta ferramenta, especialmente na sua grande capacidade preditiva de eventos cardiovasculares, especialmente o AVC e o IAM⁹⁻¹¹.

Alguns autores propuseram o critério de validação dos marcadores substitutos ("surrogate markers") para análise de conclusões clínicas. Eles estipularam três condições para a determinação da validade: a *primeira* é que o marcador deveria ser mais sensível e prontamente disponível (sensibilidade e disponibilidade) que as conclusões clínicas, além de ser fácil de avaliar (conveniente), de preferência com métodos não-invasivos. *Segunda*, a relação causal entre o marcador e as conclusões clínicas (proximidade) deveria ser estabelecida em bases epidemiológicas, fisiopatológicas, e estudos clínicos. É um pré-requisito que pacientes com e sem a doença vascular exibam diferenças nas medidas do marcador (especificidade). *Terceira*, em estudos de intervenção, benefícios clínicos previstos (pesquisa de benefícios) deveriam ser antevistos das mudanças observadas nos marcadores. Este último argumento implica que não é só a questão tempo/custo que favorece o desenvolvimento do marcador¹⁶⁹. Além disso, outros métodos diagnósticos para medir o IMT tais como o eco trans-esofágico, o ultra-som intravascular e RNM além de mais caros e mais invasivos, não se mostraram adequados para estudos populacionais ("Screening")^{137,138}.

O exame com U.S. Doppler foi eficaz em medir os parâmetros pré-determinados (CCD, CID, CCE, CIE) em todos os pacientes. Os voluntários não relataram qualquer incômodo durante o procedimento e não houve complicação

relacionada ao método. A realização dos exames foi rápida (+/- 15-20min) e por ser realizado com calibrador automático torna-se minimamente examinador dependente¹⁶⁹. Foram aceitos como limites de normalidade as medidas do IMT entre 0,4mm e 1,0mm e superiores a 1,5mm foram considerados como placa.

Os resultados ficam prontos imediatamente para serem impressos, ou serem gravados automaticamente em HD ou CD-rom para eventuais e futuras comparações.

Eventuais questionamentos sobre perda de sensibilidade deste tipo de aparelho já foram devidamente respondidos em trabalho comparando-os aos equipamentos convencionais (clinic-based machines)¹⁷⁰.

5.4 Vaso a ser estudado

A escolha da artéria carótida foi feita em função de suas características topográficas que garante fácil acesso ao examinador; de suas características anatômicas por ser superficial e ter curso mais ou menos retilíneo no segmento cervical; além de ser um vaso com grande quantidade de fibras elásticas que responde precocemente ao “stress” hemodinâmico^{11,12}.

5.5 Fatores que podem interferir no espessamento do IMT

Estudo, em populações de várias idades, mostrou que o IMT cresceria a uma média de: [IMTmm = 0,009 x idade+0,35], ou seja, é um fenômeno biológico que pode ser quantificado objetivamente¹⁴⁰.

Com relação ao gênero observou-se que as leituras do IMT em homens são maiores e crescem mais rápido que nas mulheres¹⁴³. O aumento de massa corporal também está associado ao aumento do IMT. A hipertensão e a dislipidemia são outras variáveis que guardam íntima relação como crescimento do IMT¹⁴⁹.

A radiação, tabagismo, diabetes, estados depressivos e as infecções também tiveram suas interferências comprovadas no incremento positivo do IMT^{14,150-165}.

5.6 Resultados

5.6.1 Doenças associadas

Apesar de terem sido encontrados três hipertensos e três tabagistas no grupo não operado; oito hipertensos e três tabagistas no grupo operado; quatro hipertensos, três dislipidêmicos e um tabagista no grupo controle não houve diferenças estatisticamente significantes entre eles, dessa forma a amostra, para estes fatores de risco, tende a ser homogênea.

5.6.2 Medidas do IMT

Não se observou diferença significativa nas medidas do IMT na carótidas comuns com relação aos lados (direito e esquerdo) e nem entre os grupos para os parâmetros de IMT máximo, médio e mínimo

Com relação às tabelas 3 e 5 observamos que foram encontradas sete medidas de IMT > 1,5mm, em dois pacientes, no grupo de não operados e nenhuma no grupo operado ou controle.



No que diz respeito à idade observou-se maior correlação com as médias do IMT nos grupos de operados e controle que no grupo não operado (onde a correlação de Pearson foi muito baixa)

A hipertensão também esteve mais associada ao aumento das médias do IMT nos grupos não operados e controle.

Em que pese não tenha havido diferenças estatisticamente significantes observou-se que as médias das medidas do IMT das carótidas comum e interna foram correspondentemente mais elevadas entre os pacientes com algum fator de risco (hipertensão, idade e tabagismo) especialmente no grupos de operados e controles mas, este comportamento não foi evidenciado no grupo de não operados.



CONCLUSÕES

A avaliação do complexo miointimal das carótidas de portadores de esquistossomose mansônica hepatoesplênica com o ultra-som Doppler permite concluir:

- ? O espessamento miointimal das carótidas dos pacientes tratados cirurgicamente, assim como dos indivíduos controle confirmou associação com os fatores de risco para aterosclerose: (idade, hipertensão arterial e tabagismo); contudo, não se observou este comportamento nos pacientes não operados, o que permite sugerir que a esquistossomose mansônica hepatoesplênica sem tratamento cirúrgico pode conferir “efeito protetor” contra a aterogênese em seres humanos.



REFERÊNCIAS

1. Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006; 2(1): 19-30.
2. Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Makittorko N, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid intima-media thickness in adulthood: The cardiovascular risk in young Finns study. *JAMA.* 2003; 290(17): 2277-83.
3. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338(23):1650-6.
4. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R, Irace C, Covetti G, Di Costanzo A, et al. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14(7):1075-9.
5. Mahoney LT, Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting tracking of coronary heart disease risk factors in children: The Muscatine Study. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 623(1):120-32.
6. Porkka KVK, Viikari JSA, Taimela S, Dahl M, Åkerblom HK. Tracking and predictiveness of serum lipid and lipoprotein measurements in childhood: A 12- year follow-up: The cardiovascular risk in young Finns study. *Am J Epidemiol.* 1994; 140(12):1096-110.
7. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid

- arteries. The Vascular Aging Study (EVA). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16(10):310-6.
8. 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):1399-1406.
 9. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults: the Atherosclerotic Risk Factors in Communities (ARIC) study. *Stroke.* 1995; 26(3):386-91.
 10. Allan PI, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FGR. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease; the Edinburgh Artery Study. *Stroke.* 1997; 28(2):348-53.
 11. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation.* 1997; 96(9):1432-37.
 12. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999; 30(4):841-50.
 13. Baldassarre D, Amato Mauro, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerotic risk factors. *Stroke.* 2000; 31(10):2426-38.

14. Espínola-Klein C, Hans-Jürgen R, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Rippin G, et al. Are morphological or functional changes in the carotid artery wall associated with *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, Cytomegavirus, or Herpes simplex virus infection? *Stroke*. 2002; 31(9):2127-38.
15. WHO. World Health Organization. *The Control of Schistosomiasis*, Technical Report Series; 1993. p.86.
16. Barbosa CS. Esquistossomose em Pernambuco: determinantes bioecológicos e sócio-culturais em comunidade agrícola [Tese de Doutorado]. Recife: Escola Nacional de Saúde Pública.1996.
17. Brandt CT, Maciel DT, Caneca AOF. Esplenose associada ao tratamento cirúrgico da hipertensão porta esquistossomótica na criança: avaliação de 10 anos. *An Fac Med Univ Fed Pernamb*. 1999; 44(1):15-20.
18. Kelner S, Ferreira PR, Dantas A, Correa-Lima F, Souza AP, Porto Carreiro Jr JC, et al. Ligadura de varizes esôfago-gástricas na hipertensão porta esquistossomótica: avaliação de 25 anos. *Rev Col Bras Cir*. 1982; 9(4):140-6.
19. Lacerda CM, Ramos H, Raia S, Kelner S. Fisiopatologia da hipertensão porta esquistossomótica e efeitos da esplenectomia com ligadura de varizes de esôfago. *Acta Cir Bras*. 1993; 8(3):113-7.
20. Gillet MPT, Coêlho LCBB. The effect of splenectomy on plasma phosphatidylcholine-cholesterol acyltransferase activity and blood lipids in human schistosomiasis mansoni. *Bioch Soc Trans*. 1979; 7(5):988-990.

21. Coura JR, Amaral RS. Epidemiological and control aspects of schistosomiasis in brazilian endemic areas. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004; 99(Suppl.1):13-9.
22. Coutinho A. Fatores relacionados com o desenvolvimento das formas clínicas da esquistossomose mansônica. Rev Assoc Med Bras. 1979; 25(12):185-8.
23. Tonelli E, Andrade GMQ, Martins MA. Esquistossomose mansônica. In: Toneli E. Doenças infecciosas na infância. Rio de Janeiro: Ed. Medsi; 1987. p.817-32.
24. Prata A, Bina JC. Development of the hepatosplenic form of schistosomiasis. Gaz Med Bahia.1968; 68(1):49-60.
25. Bassily S, Farid Z, Higashi GJ, Kamel IA, El-Masry NA Watten RH. Chronic hepatitis B antigenemia in patients with hepatosplenic schistosomiasis. J Trop Med Hyg. 1979; 82(11-12): 248-51.
26. Domingues ALC, Domingues LAW. Forma intestinal, hepatointestinal e hepatoesplênica. In: Esquistossomose Mansônica. Recife: Ed. Universitária; 1994. p.91-109.
27. Assad-Khalil, Lachine N, Sidrak M, Amara F, Jacotot B, Fahmy MH. Immuno-metabolic factors in schistosomal hepatic fibrosis modulating atherogenesis. Ann Biol Clin. 1992; 50(10-11):697-701.
28. Lima LMV, Sena LM, Stewart B, Owen JS, Dolphin PJ. An evaluation of marmoset *Callitrix jacchus* (sagui) as an experimental model for the dyslipoproteinemia of human Schistosomiasis mansoni. Bioch Bioph Acta. 1998; 1393(1):235-43.



29. Silva SN, Oliveira KF, Brandt CT, Lima VLM. A lipid study of schistosomotic young people underwent surgical treatment. *Acta Cir. Bras.* 2002; 17(4):251-7.
30. Gillet MPT, Owen JS, Coutinho A. A plasma free and sterified cholesterol in Schistosomiasis mansoni. *Lancet.* 1976; 36(3): 971-6.
31. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1976; 295(7): 369-77.
32. Gotto AM Jr. Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(7): 1219-24.
33. Gofman JW, Lindgren F. The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis. *Science.* 1950; 111(2877):166-71.
34. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990. *Nature.* 1993; 362(8):801-9.
35. Casteli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease: the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol.* 1988; 4(Suppl A): 5A-10A.
36. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-years follow-up of the seven countries study. *JAMA.* 1995; 27(4): 131-6.
37. Lipids Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary primary Prevention Trial results I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA.* 1984; 251(3): 351-64.
38. Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2003; 10(2):63-71.



39. Strawn WB, Ferrario E. New understanding of atherosclerosis: is the lipid theory debunked? In: Int. Academy of Cardiology. 3rd World Congress on Heart Disease. 2003.
40. Capron L. Pathogenesis of atherosclerosis: Un update on the three main theories. *Ann Cardiol Angeiol.* 1989; 38(10):631-4.
41. Tegos TJ, Kalodiki E, Sabetai MM, Nicolaidis AN. The genesis of atherosclerosis and risk factors: a review. *Angiology.* 2001; 52(2):89-98.
42. Khovindhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis.* 2000; 81(Suppl.3):462-72.
43. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340(6):448-54.
44. Hardardóttir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin on lipid metabolism. *Biochem Soc Trans.* 1995; 23(4):1013-8.
45. Gallin JI, Kaye D, O'Leary WM. Serum lipids in infection. *N Engl Med.* 1969; 281(20):1081-6.
46. Sammalkorpi K, Valtonen V, Kerttula Y, Nikkila E, Taskinen MR. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infection. *Metabolism.* 1988; 37(9):859-65.
47. Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglycerides clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(5):1045-52.

48. Argilés JM, Lopez-Soriano FJ, Evans RD, Williamson DH. Interleukin-1 and lipid metabolism in the rat. *Biochem J.* 1989; 259(3):673–8.
49. Memon RA, Grunfeld C, Moser AH, Feingold KR. Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglycerides metabolism in mice. *Endocrinology.* 1993; 132(5):2246-53.
50. Evans RD, Ilic V, Williamson DH. Effects of platelet-activating factor on lipid metabolism in rats in vivo. Origin of the hypertriglyceridaemia. *Biochem J.* 1991; 280(2):541-3.
51. Feingold KR, Soued M, Staprans I, Gavin LA, Donahue ME, Huang BJ, et al. Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest.* 1989; 83(4):1116-21.
52. Evans RD, Williamson DH. Comparison of effects of platelet-activating factor and tumor necrosis factor-alpha on lipid metabolism in adrenalectomized rats in vivo. *Biochim Biophys Acta.* 1991; 1086(10):191-6.
53. Feingold KR, Soued M, Serio MK, Adi S, Moser AH, Grunfeld C. The effect of diet on tumor necrosis factor stimulation of hepatic lipogenesis. *Metabolism.* 1990;39(6):623-632.
54. Feingold KR, Adi S, Staprans AH, Moser R, Neese JA, Verdier W, et al. Diet affects the mechanisms by which TNF stimulates hepatic triglyceride production. *Am J Physiol.* 1990; 259(2):E177-E184.
55. 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.

56. Funk JL, Moser AH, Grunfeld C, Feingold KR. Parathyroid hormone-related protein is induced in the adult liver during endotoxemia and stimulates the hepatic acute phase response. *Endocrinology*. 1997; 138(7):2665-73.
57. Grunfeld C, Soued M, Adi S, Moser AH, Fiers W, Dinarello CA, et al. Interleukin-4 inhibits stimulation of hepatic lipogenesis by tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6 but not by interferon-alpha. *Cancer Res*. 1991; 51(1):2803-7.
58. Doerrler W, Feingold KR, Grunfeld C. Cytokines induce catabolic effects in cultured adipocytes by multiple mechanisms. *Cytokine*. 1994; 25(6):478-84.
59. Zhang HH, Halbleib M, Ahmad F, Manganiello VC, Greenberg AS. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*. 2002; 51(10):2929-35.
60. Greenberg AS, Shen WJ, Muliro K, Patel S, Souza SC, Roth RA, et al. Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem*. 2001; 276(48):456-61.
61. Beutler B, Cerami A. Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*. 1986; 320(6063):584-8.
62. Patton JS, Shepard HM, Wilking H, Lewis G, Aggarwal BB, Eessalu TE, et al. Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3 L1 cells. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1986; 83(21):8313-7.
63. Feingold KR, Marshal M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C. Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Atheroscler Thromb*. 1994;14(11):1866-72.

64. Grunfeld C, Gulli R, Moser AH, Gavin LA, Feingold KR. Effect of tumor necrosis factor administration in vivo on lipoprotein lipase activity in various tissues of the rat. *J Lipid Res.* 1989; 30(4):579-85.
65. Feingold KR, Grunfeld C. Tumor necrosis factor factor-alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest.* 1987; 80(1):184-90.
66. Chajek-Shaul T, Friedman G, Stein O, Shiloni E, Etienne J, Stein Y. Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats. *Biochim Biophys Acta.* 1989; 1001(3):316-24.
67. Feingold KR, Soued M, Adi S, Staprans I, Shigenaga J, Doerrler W, et al. Tumor necrosis factor increased hepatic very-low-density lipoprotein production and increased serum triglyceride levels in diabetic rats. *Diabetes.* 1990; 39(12):1589-74.
68. Feingold KR, Hardardottir I, Memon R, Krul EJ, Moser AH, Taylor JM, et al. Effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoproteins in Syrian hamsters. *J Lipid Res.* 1993; 34(12): 2147-58.
69. Feingold 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.
70. Nonogaki K, Pan XM, Moser AH, Staprans I, Feingold KR, Grunfeld C. Keratinocyte growth factor increases fatty acid mobilization and hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology.* 1995; 136(10):4278-84.
71. Feingold KR, Soued M, Serio MK, Moser AH, Dinarello CA, Grunfeld C. Multiple cytokines stimulate hepatic lipid synthesis in vivo. *Endocrinology.* 1989; 125(1):267-74.

72. Auerbach BJ, Parks JS. Lipoprotein abnormalities associated with lipopolysaccharidase-induced lecithin-cholesterol acyl-transferase and lipase deficiency. *J Biol Chem.* 1989; 264(17):10264-70.
73. Ettinger WH, Miller LD, Albers JJ, Smith TK, Parks JS. Lipopolysaccharidase and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin-cholesterol acyltransferase in Cynomolgus monkeys. *J Lipid Res.* 1990; 31(6):1099-107.
74. Malmendier CL, Lontie JF, Sculier JP, Dubois DY. Modifications of plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins in advanced cancer patients treated with recombinant interleukin-2 and autologous lymphokines-activated killer cells. *Atherosclerosis.* 1998; 73(2-3):173-80.
75. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, Parks JS, Sigmon RC, Smith TK, et al. Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14(1): 8-13.
76. Schectman G, Kaul S, Mueller RA, Borden EC, Kissebah AH. The effect of interferon on the metabolism of LDLs. *Arterioscler Thromb.* 1992; 12(9): 1053-62.
77. Russel DW. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annual Rev Biochem.* 2003; 72(16):137-74.
78. Scanu AM. Lipoprotein(a) and the atherothrombotic process: mechanistics insights and clinical implications. *Curr Atheroscler.* 2003; 5(1):106-13.
79. Karabina SA, Elisaf MC, Goudevenos J, Siamopoulos KC, Sideris D, Tselepis AD. PAF-acetylhydrolase activity of Lp(a) before and during Cu(2+)-induced oxidative modification in vitro. *Atherosclerosis.* 1996; 125(1):121-34.

80. Maeda S, Abe A, Seishima M, Makino K, Noma A, Kawade M. Transient changes of serum lipoprotein(a) as an acute phase protein. *Atherosclerosis*. 1989; 78(2-3):145-50.
81. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on concentration and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J. Lipid Res*. 1989; 30(1): 39-49.
82. Pruzanski W, Stefanski E, de Beer FC, de Beer MC, Ravandi A, Kuksis A. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res*. 2000; 41(7): 1035-47.
83. Ishida T, Choi S, Kundu RK, Hirata K, Rubin EM, Cooper ED, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level. *J Clin Invest*. 2003; 111(3):347-55.
84. Jin W, Milar JS, Broedl U, Glick JM, Rader DJ. Inhibition of endothelial lipase causes increased HDL cholesterol levels in vivo. *J Clin Invest*. 2003; 111(3):357-62.
85. Jin W, Sun GS, Marchadier D, Octaviani E, Glick JM, Rader DJ. Endothelial cells secrete triglyceride lipase and phospholipase activities in response to cytokines as a result of endothelial lipase. *Circ Res*. 2003; 92(6): 644-50.
86. Fielding CJ, Fielding PE. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. *J Lipid Res*. 1995; 36(1): 211-28.
87. Khovidhunkit W, Shinegaga JK, Moser HJ, Feingold KR, Grunfeld C. Cholesterol efflux by acute-phase high density lipoprotein. Role of lecithin cholesterol acyl transferase. *J Lipid Res*. 2001; 42(6): 967-75.

88. Memon RA, Holleran WM, Moser AH, Seki T, Ushida Y, Fuller, et al. Endotoxin and cytokines increase hepatic sphingolipid biosynthesis and produce lipoproteins enriched in ceramides and sphingomyelin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18(8):1257-65.
89. Memon RA, Holleran WM, Uchida Y, Moser HA, Ichikawa S, Hirabayashi Y, et al. Regulation of glycosphingolipid metabolism in liver during the acute phase response. *J Biol Chem.* 1999; 274(28):19707-13.
90. Xia P, Gamble JR, Rye KA, Wang L, Hii CS, Cockerill P, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces adhesion molecule expression through the sphingosine kinase pathway. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 95(24):14196-201.
91. Wong ML, Xie B, Beatini N, Phu P, Marathe S, Johns A, et al. Acute systemic inflammation up-regulates secretory sphingomyelinase in vivo: a possible link between inflammatory cytokines and atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci.* 2000; 97(15):8681-6.
92. Drobnik W, Liebisch G, Audebert FX, Frohlich D, Gluck T, Vogel P, et al. Plasma ceramide and lysophosphatidylcholine inversely correlate with mortality in sepsis patients. *J Lipid Res.* 2003; 44(4):754-61.
93. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and reestenosis, an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation.* 1997; 96(11):4095-103.
94. Epstein SE, Zhou YF, Zho J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation.* 1999; 100(4):E20-E28.
95. Becker AE, de Boer OJ, van Der Wal AC. The role of inflammation and infection in coronary artery disease. *Annu Rev Med.* 2001; 52(1):289-97.



96. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Disease. Ann Intern Med. 1992; 116(4): 273-78.
97. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, Levy J, Toosy T, Strachan D et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. Br Heart J. 1994; 71(5):437-9.
98. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ. 1993; 306(6879):688-91.
99. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet. 1996; 348(9027):567-72.
100. Monson R, Hall AP. Mortality among arthritics. J Chronic Dis. 1976; 29(7):459-67.
101. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. Br J Dermatology. 1978; 99(5):469-75.
102. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. N Engl J Med. 2003; 349(25):2407-15.
103. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? Eur Heart J. 2002; 23(11):831-4.
104. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2002; 5(5):551-9.

105. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. 2000; 148(2): 209-14.
106. Havel RJ. Remnant lipoproteins as therapeutic targets. *Curr Opin Lipidol*. 2000; 11(6):615-20.
107. Malloy MJ, Kane JP. A risk factor for atherosclerosis: Triglyceride-rich lipoproteins. *Adv Intern Med*. 2001; 47(1):111-36.
108. Ginsberg HN. New perspectives on atherosclerosis: role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *Circulation*. 2002; 106(16):2137-42.
109. Gianturco SH, Eskin SG, Navarro LT. Abnormal effects of hypertriacylglycerolemic very low-density lipoproteins on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase activity and viability of cultured bovine aortic endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 1980; 618(1):143-52.
110. Gianturco SH, Ramprasad MP, Song R, Li R, Brown ML, Bradley WA. Apolipoprotein B-48 or its B-100 equivalent mediates the binding of triglyceride-rich lipoproteins to their unique human monocyte-macrophage receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18(6): 9688-76.
111. Redgrave TG, Rakic V, Mortimer BC, Mamo JC. Effects of sphingomyelin and phosphatidylcholine acyl chains on clearance of triacylglycerol-rich lipoproteins from plasma. Studies with lipid emulsion in rats. *Biochim Biophys Acta*. 1992; 1126(1):65-72.
112. Feingold KR, Krauss RM, Pang M, Doerrler W, Jensen P, Grunfeld C. The hypertriglyceridemia of acquired immunodeficiency syndrome is associated

- with an increased prevalence of low-density lipoprotein subclass pattern B. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(6):1423-27.
113. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low-density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. 1991; 32(11):1741-53.
114. [Hurt-Camejo E](#), [Camejo G](#), [Rosengren B](#), [Lopez F](#), [Wiklund O](#), [Bondjers G](#) . Differential uptake of proteoglycan-selected subfraction of low-density lipoprotein by human macrophages. *J Lipid Res.* 1990; 31(8):1387-98.
115. [Steinberg D](#), [Parthasarathy S](#), [Carew TE](#), [Khoo JC](#), [Witztum JL](#). Beyond Cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med.* 1989; 320(14):915-24.
116. [Memon RA](#), [Staprans I](#), [Noor M](#), [Holleran WM](#), [Uchida Y](#), [Moser AH](#), et al. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(6):1536-42.
117. [Khovidhunkit W](#), [Moser AH](#), [Shigenaga JK](#), [Grunfeld C](#). Cholesterol efflux by acute-phase high-density lipoprotein. Role of lecithin cholesterol acyltransferase. *J Lipid Res.* 2001; 42(6):967-75.
118. [Artl A](#), [Marsche G](#), [Lestavel S](#), [Sattler W](#), [Malle E](#). Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(3):763-72.
119. [Pussinen PJ](#), [Jauhiainen M](#), [Vilkuna-Rautiainen T](#), [Sundvall J](#), [Vesanen M](#), [Mattila K](#), et al. Periondontitis decreases the antiatherogenic potency of high-density lipoprotein. *J Lipid Res.* 2004; 45(1):139-47.



120. Kunitake ST, Jarvis MR, Hamilton RL, Kane JP. Binding of transition metals by apolipoprotein A-1 containing plasma lipoproteins: inhibition of oxidation of low-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1992; 89(15):6993-7.
121. Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature.* 1998; 394(6690): 284-7.
122. 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 cells cultures. *J Clin Invest.* 1995; 96(6): 2758-67.
123. Van Lenten BJ, Wagner AC, Nayak DP, Hama S, Navab M, Fogelman AM. High-density lipoprotein loses its anti-inflammatory properties during acute influenza infection. *Circulation.* 2001;103(18): 2283-8.
124. Kalayoglu MV, Byrne GI. A *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophages foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun.* 1998; 66(11):5067-72.
125. Hofer F, Gruenberger M, Kowalski H, Machat H, Huettinger M, Kuechler M, et al. Members of the low-density lipoprotein receptor family mediate cell entry of a minor-group common cold virus. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 1999; 91(1):1839-1842.
126. Monazahian M, Bohme I, Bonk S, Koch A, Scholz C, Grethe S, et al. Low-density lipoprotein receptor as a candidate receptor for hepatitis C virus. *J Med Virol.* 1999; 57(3):223-9.

127. Sunnemark D, Harris RA, Frostegard J, Orn A. Induction of early atherosclerosis in CBA/J mice by combination of *Trypanosoma cruzi* infection and a high cholesterol diet. *Atherosclerosis*. 2000; 153(2):273-82.
128. Doenhoff M.J, Stanley RG, Griffiths, Jackson CL. An anti-atherogenic effect of *Schistosomiasis mansoni* infection in mice associated with a parasite-induced lowering of blood total cholesterol. *Parasitology*. 2003;(9)337-50
129. Montauban van Swijndregt AD, The SH, Gussenhoven EJ, et al. An in vitro evaluation of the pattern of the near and far walls thickness in the carotid arteries using B-mode ultrasound. *Med Biol*. 1996; 22(8):1007-15.
130. Osika W, Dangardt F, Grönros J, Lundstan Ulf, Myredal A, Johansson M, et al. Increasing peripheral artery intima-media thickness from childhood to seniority. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(3):671-6.
131. Jegelevicius D, Lukosevicius. Ultrasonic measurement of human carotid artery wall intima-media thickness. *Ultragarsas*. 2002; 2(43):43-7.
132. Rodriguez-Macias KA, Lind L, Naessen T. Thicker carotid intima layer and thinner media layer in subjects with cardiovascular diseases. An investigation using noninvasive high-frequency ultrasound. *Atherosclerosis*. 2006; 189(2):393-400.
133. Linhart A, Gariépy J, Massonneau M, Dauszat M. Carotid intima-media thickness: The ultimate surrogate end-point of cardiovascular involvement in atherosclerosis. *Applied Radiology*. 2000;29(3):25-39.
134. Wendelhag I, Liang Q, Gustavsson T, [Wikstrand J](#). A new automated computerized analyzing system simplifies readings and reduces the

- variability in ultrasound measurement of intima-media thickness. *Stroke*. 1997;28(11):2195-200.
135. Labropoulos N, Ashraf Mansour M, Kang SS, Oh DS, Buckman J, Baker WH. Viscoelastic properties of normal and atherosclerotic arteries. *Eur J Vasc Endovasc Surgery*. 2000; 19(3):221-5.
136. Belhassen L, Carville C, Pelle G, Monin JL, Teiger E, Duval-Moulin AM, et al. Evaluation of carotid artery and aortic intima-media thickness measurement for exclusion of significant coronary atherosclerosis in patients scheduled for heart valve surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(7):1139-44.
137. Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, Baglini R, Amoroso G, Merelli A, et al. Coronary angioplasty in women. Risk factors and sex-related differences in coronary anatomy evaluated with intravascular ultrasonography. *Italian Heart Journal*. 2002; 3(1):71-7.
138. Helft G, Worthley SG, Fuster V, Fayad ZA, Zaman AG, Corti R, et al. Progression and regression of atherosclerotic lesions: Monitoring with serial noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002; 105(8):993-8.
139. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents, and adults from Stanislaus Cohort: Effect of age, sex, anthropometry, and blood pressure. *J Hypertens*. 1998; 16(11):1593-602.
140. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, et al. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart and Vessel*. 2004; 19(4):189-95.

141. Homma S, Hirose , Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid Plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke*. 2001; 32(4):830-5.
142. Bojic M, Djuric D, Petrovic J, Popovic Z, Tasic N, Petrovic B, et al. The effect of gender on vasomotor function of the vascular endothelium and cardiovascular remodeling during aging. *Srp Arh Celk Lek*. 1999; 127(3-4):101-108.
143. Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, Pieniazek P, Musialek P, Sokolowski A. Gender differences in carotid intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1217-1222.
144. Engeli S, Negrel R, Sharma AM. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue rennin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000; 35(6):1270-7.
145. Wunsch R, Souza G, Reinehr T. Intima-media thickness in obesity: relation to hypertension and dyslipidaemia. *Arch Disease Childhood*. 2005; 90:1097-104.
146. Wunsch R, Souza G, Toschke M, Reinher T. Intima-media thickness in obese children before and after weight loss. *Pediatrics*. 2006; 118(6):2334-40.
147. Lande MB, Carson NL, Roy J, Meagher C. Effects of childhood primary hypertension on carotid intima-media thickness. A matched controlled group. *Hypertension*. 2006; 48(1):40-51.
148. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, et al. Systolic and blood pressure (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolemic hypertensive patients of the Plaque



- Hypertension Lipid Lowering Italian Study. Phyllis Study Group. *J Hypertens.* 2001; 19(1):79-88.
149. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu C, Liu C, et al. Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy: a randomized controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124(6):548-56.
150. Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, Kruse J, Russel NS, Gijbels M, et al. Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in Apo-E mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathology.* 2006; 168(2):649-658.
151. Muzzaffar K, Collins SL, Labropoulos N. A prospective study of the effects of radiation on carotid artery. *Laryngoscope.* 2000; 110(1):1811-4.
152. Jovelic S, Hajdukovic Z, Jovelic A, Raden S. Cigarette smoking in military pilots and intima-media thickness of the carotid arteries. *Vojnosanit Pregl.* 2005; 62(5):365-70.
153. Peppas-Patrikiou M, Scordili M, Antoniou A, Giannaki M, Dracopoulou M, Dacou-Voutekakis C. Carotid atherosclerosis in adolescents and young adults with IDDM: relation to urinary endothelin, albumin, free cortisol and others factors. *Diabetes Care.* 1998; 21(6):1004-7.
154. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Rönemaa T, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2002; 51(2): 493-8.
155. Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Kivimäki M, Pulkki L, Puttonen S, Heponiemi T, et al. Depressive symptoms and carotid artery intima-media

- thickness in young adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychosomatic Medicine*. 2005; 67(4):561-7.
156. Stewart JC, Janicki DL, Muldoon MF, Sutton-Tyrrell K, Kamarck TW. Negative emotions and 3-year progression of subclinical atherosclerosis. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(2):225-33.
157. Liuba P. Arterial injury due to infections in early life: a possible link in coronary heart disease Functional and structural studies in animals and children. [Doctoral Dissertation]; Lund University: Lund, Sweden. 2002.
158. Leinonen M, Saikku. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(1)11-17.
159. Liuba P, Persson J, Luoma J, Ylä-Hertuala 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. *European Heart Journal*. 2002; 24(6):515-21.
160. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, et al. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: Prospective Results From a Large Population Study. *Circulation*. 2001; 103(3):1064-72.
161. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation*. 2004; 109(1):1603-8.
162. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Bugge F, Kaiser C, et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke*. 2004; 35:496-501.

163. Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willet WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke*. 2003; 34(1):47-52.
164. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Bolden-Albala B, Jacobs DRJ, Papapanou PN, et al. Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. (INVEST). *Stroke*. 2003; 34(9):2120-5.
165. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Bolden-Albala B, Jacobs DRJ, Sacco RL, et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness. The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. (INVEST). *Circulation*. 2005;111(5):576-82.
166. Veller MG, Fisher CM, Nicolaidis AN, Renton S, Geroulakos G, Stafford NJ, et al. Measurement of the ultrasonic intima-media complex thickness in normal subjects. *J Vasc Surg*. 1993; 17(4):719-23.
167. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1993;13(4):482-6.
168. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA, Cushman M, Mittelmark M, Polak JF, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research. Ankle-arm Index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19(3):538-45.



169. Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M. Surrogate endpoints: their utility for evaluating therapeutic efficacy in clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 43(3): 235-44.
170. Magnussen CG, Fryer J, Laakkonen M, Raitakari OT. Evaluating the use of a portable ultrasound machine to quantify intima-media thickness and flow-mediated dilation: Agreement between measurements from two ultrasound machines. *Ultrasound Med Biol.* 2006; 33(9): 1323-9.



ANEXOS

Anexo 1



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".

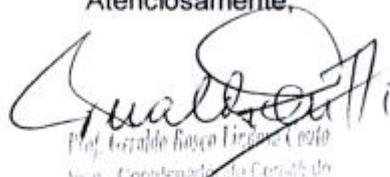
Senhor (a) Pesquisador (a):

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 Herculano Costa
Vice-Coordenador do Comitê de
Ética em Pesquisa - CEP/CCS/UFPE

Ao
Prof. Dr. Carlos Teixeira Brandt
Departamento de Cirurgia



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ ID: _____ estou ciente que assinando este documento, após esclarecimentos, autorizo meu (minha) filho(a) menor (_____) a participar como voluntário da pesquisa: Complexo miointimal das carótidas comuns e internas em portadores de esquistossomose: Avaliação ultrassonográfica. do Dr. André Valença Guimarães, com o objetivo de conclusão de sua tese de doutorado junto à Universidade Federal de Pernambuco.

Fui informado sobre:

1. Será realizado um exame de ultra-som dos vasos do pescoço. 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 outras estruturas do pescoço (tireóide, gânglios) 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



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____ ID: _____ estou
ciente de que assinando este documento, após esclarecimentos, serei voluntário da
pesquisa: Complexo miointimal das carótidas comuns e internas em portadores de
esquistossomose: avaliação ultrassonográfica, do Dr. André Valença Guimarães,
com o objetivo de conclusão de sua tese de doutorado junto à Universidade Federal
de Pernambuco.

Fui informado sobre:

6. Será realizado um exame de ultra-som dos vasos do pescoço. Este exame não dói, não há risco de contaminação e dura em média 15 a 20 minutos.
7. Dos benefícios: poderá ser descoberta alguma alteração nestes vasos, ou em outras estruturas do pescoço (tireóide, gânglios) cujo diagnóstico precoce poderá permitir o encaminhamento às clínicas especializadas para tratamento específico. Além disso, poderá beneficiar outros pacientes com os mesmos achados.
8. Que o meu nome poderá ser retirado da pesquisa a qualquer momento, sem danos para o seu atendimento.
9. Que não haverá qualquer custo ou despesa a pagar.
10. Que, tanto o pesquisador quanto a instituição, responsabilizar-se-ão pela minha saúde, caso ocorram eventos não previsíveis em decorrência da pesquisa.

Recife, de 200 .

voluntário

responsável

testemunha



Anexo 3

FOLHA DE DADOS DA PESQUISA DO DOUTORADO I

Avaliação das medidas do complexo miointimal das carótidas

Operado Não Operado Controle

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: _____

ESCOLARIDADE: _____

IDADE _____ PESO _____ ALT _____

DM() HAS () TABAGISMO() IMC = _____

MEDIDAS DO COMPLEXO MIOINTIMAL

DIREITA

CC mx _____ mi _____ me _____ dp _____ Cl mx _____ mi _____ me _____ dp _____

ESQUERDA

CC mx _____ mi _____ me _____ dp _____ Cl mx _____ mi _____ me _____ dp _____



Anexo 4

tabagismo		ccd max	ccd min	ccd med	ccd dp	cid mx	cid min	cid med	cid dp	cce max	cce min	cce med	cce dp	cie max	cie min	cie med	cie dp
sim	não	1.00	0.52	0.74	0.11	0.62	0.38	0.50	0.07	0.92	0.56	0.75	0.10	0.53	0.32	0.49	0.07
não	não	0.52	0.36	0.46	0.04	0.64	0.24	0.51	0.09	0.60	0.32	0.51	0.08	0.64	0.36	0.51	0.08
não	não	0.91	0.48	0.62	0.06	1.20	0.25	0.93	0.27	0.72	0.48	0.62	0.06	1.16	0.56	0.81	0.15
não	não	0.60	0.60	0.70		0.80	0.70	0.73		0.90	0.80	0.85		0.90	0.80	0.83	
não	não	0.60	0.48	0.50	0.05	0.67	0.63	0.58	0.06	0.64	0.48	0.57	0.04	0.79	0.48	0.63	0.07
não	não	1.30	0.90	1.10		1.10	0.80	0.90		1.00	0.60	0.80		1.10	0.80	0.90	
não	não	0.80	0.70	0.70		1.20	0.80	1.00		0.80	0.70	0.70		0.90	0.80	0.85	
não	não	0.90	0.70	0.80		0.80	0.60	0.70		0.90	0.60	0.70		0.90	0.60	0.80	
não	não	0.60	0.15	0.45	0.09	1.29	0.55	0.66	0.16	0.56	0.40	0.52	0.03	0.56	0.36	0.57	0.09
sim	não	0.60	0.24	0.44	0.09	1.28	0.95	1.12	0.11	0.68	0.36	0.48	0.08	0.60	0.24	0.49	0.08
não	não	0.90	0.60	0.70		0.90	0.60	0.60		0.90	0.70	0.80		1.00	0.80	0.90	
não	não	0.72	0.43	0.59	0.06	0.95	0.67	0.88	0.08	0.76	0.24	0.52	0.12	0.60	0.23	0.49	0.09
não	não	1.00	0.70	0.80		0.60	0.50	0.50		0.70	0.50	0.60		0.80	0.60	0.60	
não	não	0.64	0.24	0.48	0.07	0.70	0.08	0.47	0.14	0.52	0.28	0.41	0.05	0.76	0.24	0.51	0.14
não	não	1.30	0.80	1.00		0.60	0.70	0.70		0.70	0.60	0.60		0.90	0.70	0.80	
sim	não	0.80	0.70	0.70		0.90	0.70	0.80		0.70	0.70	0.60		0.90	0.90	0.90	
não	não	0.52	0.32	0.44	0.04	0.60	0.28	0.51	0.07	0.56	0.32	0.43		0.52	0.31	0.46	
não	não	0.70	0.60	0.60		1.10	0.70	0.90		0.70	0.60	0.60		0.70	0.60	0.60	
não	não	0.80	0.60	0.70	0.03	0.90	0.40	0.65	0.03	0.90	0.60	0.75	0.02	0.80	0.30	0.55	0.06
não	não	0.70	0.50	0.60	0.02	0.90	0.40	0.65		0.80	0.60	0.70		0.80	0.40	0.60	
tabagismo		ccd max	ccd min	ccd med	ccd dp	cid mx	cid min	cid med	cid dp	cce max	cce min	cce med	cce dp	cie max	cie min	cie med	cie dp
sim	não	0.68	0.36	0.57	0.07	0.79	0.24	0.63	0.12	1.00	0.52	0.72	0.12	0.93	0.49	0.75	0.13
não	não	0.64	0.44	0.53	0.06	1.04	0.45	0.88	0.17	1.00	0.56	0.71	0.07	1.80	1.23	1.63	0.17
não	não	0.95	0.40	0.58	0.11	0.95	0.22	0.62	0.16	0.40	0.55	0.06	0.72	0.32	0.58	0.09	
não	não	0.67	.40	0.49	0.07	1.68	0.29	1.12	0.41	0.68	0.40	0.59	0.06	0.56	0.39	0.48	0.04
não	não	0.64	0.52	0.63	0.09	0.99	0.44	0.69	0.15	0.88	0.68	0.78	0.04	0.64	0.48	0.57	0.05
não	não	1.20	0.90	1.00		1.10	1.00	1.00		1.20	0.90	1.00		0.90	0.70	0.80	
não	não	0.90	0.70	0.80		1.10	0.90	1.00		0.90	0.60	0.70		1.30	0.90	1.00	
não	não	2.20	1.20	1.60		2.50	1.40	1.80		0.80	0.70	0.70		1.40	0.70	1.00	
não	não	0.52	0.24	0.38	0.07	0.51	0.28	0.41	0.06	0.52	0.28	0.37	0.04	0.56	0.40	0.49	0.05
não	não	0.60	0.44	0.53	0.05	0.99	0.44	0.66	0.11	0.56	0.36	0.44	0.05	0.63	0.27	0.53	0.07
sim	não	0.68	0.32	0.49	0.08	0.88	0.36	0.59	0.14	0.60	0.08	0.41	0.10	0.98	0.38	0.69	0.15
não	não	0.70	0.60	0.60		0.70	0.50	0.60		0.60	0.60	0.60		0.80	0.80	0.80	
não	não	0.60	0.28	0.46	0.07	0.60	0.34	0.50	0.07	0.52	0.20	0.41	0.07	0.48	0.32	0.40	0.05
sim	não	0.56	0.28	0.43	0.07	0.45	0.67	0.24	0.15	0.63	0.35	0.41	0.06	0.47	0.32	0.43	0.07
não	não	0.70	0.60	0.60		0.90	0.70	0.70		0.90	0.60	0.70		0.80	0.60	0.70	
não	não	0.52	0.32	0.49	0.05	0.60	0.32	0.42	0.09	0.52	0.20	0.36	0.08	0.59	0.40	0.48	0.05
não	não	0.48	0.20	0.35	0.06	0.48	0.04	0.24	0.16	0.52	0.41	0.48	0.02	0.76	0.20	0.36	0.13
não	não	0.60	0.40	0.50		0.50	0.50	0.50		0.80	0.50	0.70		1.00	0.70	0.80	
não	não	0.48	0.32	0.42	0.03	0.60	0.32	0.48	0.01	0.60	0.28	0.45	0.07	0.85	0.35	0.57	0.12
não	não	0.64	0.20	0.39	0.12	0.48	0.16	0.19	0.11	0.60	0.36	0.47	0.06	0.59	0.20	0.37	0.11
tabagismo		ccd max	ccd min	ccd med	ccd dp	cid mx	cid min	cid med	cid dp	cce max	cce min	cce med	cce dp	cie max	cie min	cie med	cie dp
não	não	1.00	0.40	0.63	0.17	1.08	0.36	0.62	0.25	0.48	0.32	0.40	0.03	0.60	0.30	0.46	0.07
não	não	0.64	0.32	0.46	0.08	0.59	0.33	0.48	0.07	0.76	0.52	0.63	0.06	0.72	0.36	0.66	0.05
não	não	0.80	0.36	0.60	0.09	0.76	0.30	0.63	0.11	0.80	0.48	0.65	0.06	1.24	1.00	1.06	0.08
não	não	0.52	0.27	0.37	0.07	0.72	0.32	0.56	0.11	0.68	0.28	0.43	0.08	0.70	0.40	0.51	0.06
não	não	0.90	0.60	0.70		0.90	0.60	0.70	0.80	0.80	0.60	0.70		0.80	0.60	0.70	
não	não	0.60	0.32	0.46	0.06	0.64	0.59	0.66	0.08	0.52	0.28	0.38	0.06	0.52	0.20	0.41	0.07
não	não	0.80	0.70	0.73		0.70	0.60	0.66		0.70	0.60	0.66		0.90	0.50	0.70	
sim	não	0.50	0.50	0.50		0.70	0.60	0.63		0.70	0.50	0.56		0.80	0.70	0.76	
não	não	0.64	0.24	0.46	0.09	0.67	0.28	0.56	0.20	0.76	0.12	0.37	0.12	0.62	0.36	0.47	0.07
não	não	0.70	0.50	0.56		0.70	0.70	0.70		0.60	0.40	0.50		1.00	0.60	0.76	
não	não	0.60	0.50	0.56		0.90	0.60	0.63		0.60	0.60	0.60		0.80	0.40	0.50	
não	não	0.60	0.50	0.56		0.60	0.50	0.56		0.60	0.30	0.43		0.50	0.50	0.50	
não	não	0.60	0.50	0.53		0.60	0.50	0.53		0.70	0.60	0.63		0.70	0.60	0.63	
não	não	0.70	0.60	0.63		0.70	0.70	0.70		0.80	0.70	0.73		0.70	0.60	0.66	
não	sim	0.96	0.56	0.76	0.09	1.12	0.76	0.97	0.09	1.00	0.44	0.65	0.18	1.27	0.87	1.12	0.10
não	sim	0.63	0.24	0.48	0.10	1.31	0.48	1.01	0.20	0.90	0.39	0.54	0.14	0.66	0.43	0.55	0.04
não	não	0.96	0.44	0.65	0.15	1.24	0.89	1.07	0.09	0.80	0.44	0.63	0.09	1.03	0.39	0.71	0.23
não	sim	0.98	0.48	0.72	0.17	0.92	0.64	0.76	0.06	0.68	0.32	0.51	0.08	1.12	0.64	0.89	0.15
não	não	0.60	0.40	0.51	0.06	1.82	0.62	1.19	0.30	0.72	0.40	0.58	0.05	0.96	0.40	0.77	0.20
não	não	0.66	0.52	0.60	0.04	0.88	0.47	0.73	0.13	0.72	0.48	0.63	0.07	0.84	0.35	0.62	0.12



Normatização

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