

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS
DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA MÉDICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

ROSECLER RIETHMULLER FRANCO

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS EM
PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA**

**PORTO ALEGRE
2010**

Rosecler Riethmuller Franco

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS EM PACIENTES COM
SÍNDROME METABÓLICA**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito para obtenção do Grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

Orientador

Prof. Dr. LUIZ CARLOS BODANESE

Porto alegre

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

F825m	Franco, Rosecler Riethmuller Marcadores inflamatórios e infecciosos em pacientes com síndrome metabólica / Rosecler Riethmuller Franco. – Porto Alegre, 2010. 114 f.: il. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bodanese. 1. SÍNDROME X METABÓLICA. 2. MARCADORES BIOLÓGICOS. 3. INFLAMAÇÃO. 4. INFECÇÃO. 5. CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE. 6. DOENÇAS CARDIOVASCULARES. 7. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Bodanese, Luiz Carlos. II. Título. CDD 616.39 NLM WK 820
-------	---

**Ficha Catalográfica elaborada por
Nívea Bezerra Vasconcelos e Silva CRB 10/1255**

Rosecler Riethmuller Franco

**MARCADORES INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS EM PACIENTES COM
SÍNDROME METABÓLICA**

Aprovada em _____ de _____ de 2010.

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Evelise Moraes Berlesi – UNIJUI-RS

Profª Carla Helena Augustin Schwanke - PUCRS

Profº Marcus Franke – PUCRS

Dr. Mário Wiehe – PUCRS

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por iluminar e abençoar meu caminho permitindo alcançar meu objetivo.

Agradeço do fundo do meu coração, ao meu querido esposo Célio, pelo imenso apoio, ajuda e dedicação a nossa filha Gabriela, principalmente nos momentos em que minha presença era impossível. Dedico este trabalho a ti.

A Luciane, pelos cuidados oferecidos a minha filha e pelas noites dormidas com ela na minha ausência. Muito obrigada.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Carlos Bodanese, pela orientação, apoio, compreensão e pela oportunidade de estarmos trabalhando juntos. Obrigada pela imensa contribuição em minha vida, por me dar esta chance única de aprendizado e de crescimento humano.

À Rosa, Marco e Ellen, muito obrigada pela atenção e ajuda nos momentos que precisei. Um forte abraço.

A empresa ALKA – Tecnologia em Diagnóstico, em especial a Camille, pelo auxílio e esforço na doação de um kit para os testes sorológicos.

A equipe do Laboratório de Imunologia do Hospital São Lucas da PUCRS em especial aos bioquímicos, pela receptividade, imensa ajuda técnica e de apoio para a realização dos testes bioquímicos, fundamentais para o sucesso de meu trabalho.

A todo o Serviço do Ambulatório Cardiometabólico do HSL-PUCRS, em especial ao professor Mário e a Camila pela parceria e colaboração com banco de dados.

À bibliotecária Rosária e demais colegas pelo carinho, disposição e dedicação, sempre me atendendo com o máximo de empenho.

Ao Professor Dr. Mário Wagner pela ajuda na análise estatística e no empenho durante suas aulas, na tentativa de transmitir seus conhecimentos. Professor, o pouco que sei sobre estatística devo a você.

Ao Programa de Pós-graduação, em particular ao Ernesto e a Vanessa pelas orientações e acolhida durante estes dois anos.

À professora e bioquímica Dr^a Marta Duarte, por me receber de braços abertos e pela disposição em realizar as análises dos marcadores inflamatórios. Jamais esquecerei seu carinho e dedicação, sem você meu trabalho não teria sido completo.

Aos meus colegas de mestrado, em especial Luciele, Márcia, Magali, Julia e todos aqueles que de uma forma ou de outra me ajudaram e encheram de alegria o período em que passamos juntos.

À minha colega Ester pela imensa ajuda, companheirismo, doação. Continue sendo sempre meu anjo da guarda e obrigada por cruzar o meu caminho.

À minha querida amiga e fonte inspiradora Evelise, pelo incentivo, amizade, carisma e força. Como diz o ditado: “quando eu crescer quero ser como você.”

À professora e amiga Loiva Beatriz Dallepiane pela confiança, amizade e carinho, meu eterno agradecimento.

À minha família, que sempre me apoiou e me ajudou quando precisei. Sem ela eu não seria quem eu sou e não teria os princípios morais e éticos que tenho.

À minha colega Arlete, pelo trabalho, empenho e dedicação durante minha ausência.

E a todos os mestres e amigos que de uma forma ou de outra contribuíram para a minha caminhada.

MUITO OBRIGADA

“Sonhos: Temos tantos que no início parecem impossíveis. Com o tempo eles parecem improváveis. Quando temos força de vontade, logo eles se tornam inevitáveis.”

Christopher Reeve

RESUMO

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, estando associada com risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e eventos cardiovasculares. Citocinas inflamatórias, como a interleucina 6 (IL6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) que contribuem para a resistência a insulina, afetam a função vascular, causando doença aterosclerótica. Além disso, vários estudos têm associado à presença de agentes infecciosos como a *Chlamydia pneumoniae* com a iniciação e ou progressão da aterosclerose. **Objetivo:** Avaliar os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6) e de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* em pacientes com SM com e sem eventos cardiovasculares. **Material e métodos:** Estudo transversal constituído por 147 indivíduos do ambulatório de risco cardiometabólico do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS, dos quais 100 (68%) com SM sem eventos cardiovasculares e 47(32%) com SM e eventos, sendo 13 (6,11%) com IAM e 10 (4,7%) AVC. O diagnóstico da SM foi determinado pelos critérios do NCEP-ATPIII. Interleucina-6, TNF- α e anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG e IgA foram determinados por ensaio imunoenzimático (Elisa), Proteína C reativa ultra sensível (PCR-us) foi mensurada por nefelometria; colesterol HDL e triglicérides pelo método enzimático colorimétrico. **Resultados:** Do total de participantes, 108 (72,8%) eram do sexo feminino e 39 (26,5%) eram do sexo masculino. A idade média dos sujeitos com eventos foi de $61,26 \pm 8,5$ e de $59,32 \pm 9,9$ para os indivíduos sem eventos. ($p=0,279$). O grupo com SM e sem evento apresentou maior peso, altura, IMC e circunferência abdominal comparado ao grupo com SM com evento. Hipertensão, dislipidemia, Intolerância a glicose e tabagismo predominaram no grupo com eventos cardíacos, sem diferenças estatísticas. IL-6, TNF- α e doença vascular periférica apresentaram níveis maiores nos indivíduos com eventos ($p=0,001$). Observou-se níveis mais elevados de anticorpos IgG para *Chlamydia pneumoniae* no grupo sem eventos, enquanto que IgA foi maior no grupo com eventos quando comparados os dois grupos. Níveis séricos para PCR-us foram semelhantes entre os grupos não apresentando diferenças estatísticas significativas. Com relação ao IAM e o AVC, estes sujeitos apresentaram marcadores inflamatórios significativamente maiores ($p=0,001$), quando comparados aos controles. Marcador de fase aguda (PCR-us) não apresentou diferença significativa, assim como a presença de *Chlamydia* IgG e IgA. Associação positiva foi observada com o uso de estatinas, hipoglicemiantes orais, injetáveis e antiinflamatórios não-esteroidais no grupo com eventos.

Conclusão: Existe associação entre níveis elevados de IL6 e TNF- α com a síndrome metabólica, em pacientes com eventos cardiovasculares, comparados aos sem eventos. A PCR-us não demonstrou ser um marcador de risco para estes eventos. Quando avaliamos os pacientes com SM, com IAM e AVC, verificamos que os níveis de anticorpos IgG e IgA anti-*Chlamydia pneumoniae* não foram estatisticamente significativos quando comparados ao grupo sem eventos cardiovasculares.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, Marcadores Inflamatórios, Marcadores infecciosos, Eventos Cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: The metabolic syndrom (MS) is characterized by a whole of metabolic abnormalities and hemodynamics, being associated with the higher risk from mellitus diabetes type 2 (DM2) and cardiovasculares events. Inflammatory Citokines, as interleucine 6 (IL6) and Necrosis Tumoral Factor- Alpha (NTF- α) that contribute to the resistance of insuline, affect the vascular function, by causing atherosclerosis disease. Besides, many studies have been associated to the presence of infectious agents as *Chlamydia pneumoniae* with initiation and or progression of the atherosclerosis.

Objective: Evaluate the seric levels of the citokines pro-inflammatories (NTF-alpha and IL-6) and the anti-*Chlamydia pneumoniae* antibodies in patients with MS with or without cardiovascular events.

Material and methods: Transversal study constituted by 147 citizens from the risk cardiometabolic policlinic from Cardiology Service at São Lucas Hospital At Pontifícia Universidade Católica from Rio grande do Sul, which 100 (68%) with MS without cardiovascular events and 47(32%) with MS events, being 13 (6,11%) with IMI and 10 (4,7%) BVA. The MS diagnosis was determined by the NCEP-ATPIII criteria. Interleucine-6, NTF- α and anti-*Chlamydia pneumoniae* antibodies IgG and IgA were determined by imunoenzymatic analysis (Elisa), C Protein reactive ultra sensitive (PCR-us) that was mensurated by nefelometry; HDL cholesterol and triglycerides by the enzymatic colorimetric method.

Results: From the total of participants, 108 (72,8%) were from the female sex and 39 (26,5%) were from male sex. The average age of the citizens with events was $61,26 \pm 8,5$ and $59,32 \pm 9,9$ to citizens with no events. ($p=0,279$). The MS group and without event presented higher weight, height, CMI and abdominal circumference compared to the group with MS with event. Hipertension, dislipidemy, glyucose intolerance and tabagysm predominated in the group with cardiac events, without statistic differences. IL-6, NTF- α and periferic vascular disease presented higher levels into citizens with events ($p=0,001$). It was observed more elevated levels of IgG antibodies for *Chlamydia pneumoniae* into the group with no events, while the IgA was higher into the group with events when compared between the two groups. In seric levels to RCP-us were similar between the groups but not presenting significant statistics differences. In relation to IMI and the BVA, these citizens presented iflammatory levels signifcantly higher ($p=0,001$), when compared to the controls. The intense marker fase (PCR-us) did not presented significative difference, as well as the Chlamydia presence IgG and IgA. The positive association was observed with oral hypoglyceminant statins, injectable and anti-inflammatory not steroid in the group with events.

Conclusion: There is the association between IL6 and NTF-alpha with metabolic syndrom in patients with cardiovascular events, compared to the ones without events. The PCR-us did not demonstrade to be na independent risk factor for these events. When we evaluate patients with Ms, with AMI and BVA, we verified that the antibodies levels IgG and IgA anti-*Chlamydia pneumoniae* were not statistically significant when compared to the group without cardiovascular events.

Key words: Metabolic Syndrom, Inflammatory Markers, Infectious Markers, Cardiovascular Events.

LISTA DE QUADRO E FIGURAS

Quadro 1	Critérios diagnósticos para a Síndrome metabólica segundo NCEP/ATP III atualizado.....	25
Figura 1	Fisiopatologia da Síndrome metabólica.....	27
Figura 2	Mecanismo de formação das placas ateroscleróticas e suas características.....	34
Figura 3	Ciclo de vida da <i>Chlamydia</i> e método de infecção.....	42
Figura 4	Mecanismo infectante da <i>Chlamydia pneumoniae</i> formando a placa de ateroma	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características gerais dos indivíduos com SM com e sem eventos cardiovasculares.....	59
Tabela 2	Odds ratios ajustados para o uso de medicamentos nos diferentes grupos.....	60
Tabela 3	Comparação entre citocinas inflamatórias e anticorpos anti- <i>Chlamydia pneumoniae</i> entre indivíduos com SM com e sem eventos cardíacos prévios.....	61
Tabela 4	Comparação entre marcadores inflamatórios e anticorpos IgG e IgA para <i>Chlamydia pneumoniae</i> entre pacientes com SM com e sem IAM.....	62
Tabela 5	Comparação entre biomarcadores inflamatórios e positividade para <i>Chlamydia pneumoniae</i> entre sujeitos com SM com e sem AVC	63

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL	Ácidos Graxos Livres
Anti-Cp	Anti - <i>Chlamydia pneumoniae</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Beta2-gpl	Beta 2 glicoproteína I
Circ. Abd.	Circunferência Abdominal
C.	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
pneumoniae	
DAC	Doença Arterial Coronariana
DCV	Doença Cardiovascular
DVP	Doença Vascular Periférica
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
ELISA	Testagem Imunoenzimática - ensaio detector de anticorpos de enzimas
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-C	Lipoproteína de Alta Densidade Colesterol
Hsp	Proteína de Choque Térmico
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
IgA	Imunoglobulina A ou Anticorpo de Fase Aguda
IgG	Imunoglobulina G ou Anticorpo de Memória
IL	Interleucina
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6

Intol. Glicose	Intolerância a Glicose
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MP	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
NCEP-ATPIII	Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation ,and Treatment of High Blood Cholesterol
OxLDL	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
PAI-1	Inibidor-1 Ativador de Plasminogênio
PCR-us	Proteína C Reativa Ultra Sensível
RI	Resistência a Insulina
SOD	Enzima superóxido dismutase
SM	Síndrome Metabólica
Tabag	Tabagismo
TG	Triglicerídeos
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

LISTA DE SÍMBOLOS

nº	Número
%	Porcentagem
Kg	Quilograma
m	Metros
Kg/m²	Quilograma por metro quadrado
Cm	Centímetros
pg/ml	Picograma por mililitro
mg/l	Miligrama por litro
nm	Nanômetros

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 Síndrome metabólica	20
2.1.1 Prevalência da Síndrome metabólica	20
2.1.2 Conceito e critérios de definição	23
2.1.3 Fisiopatologia	25
2.2 Tecido adiposo e Citocinas pró-inflamatórias na Síndrome Metabólica	28
2.3 Aterosclerose e o processo inflamatório	32
2.4 <i>Chlamydia pneumoniae</i>	38
2.5 <i>Chlamydia pneumoniae</i> e aterosclerose	42
3 HIPÓTESES	48
3.1 Hipótese Operacional	48
3.2 Hipótese Conceitual	48
4 OBJETIVOS	49
4.1 Objetivos específicos	49
5 MATERIAL E MÉTODOS	50
5.1 Delineamento do estudo	50
5.2 População e amostra	50
5.2.1 Critérios de inclusão	51
5.2.2 Critérios de exclusão	51
5.3 Variáveis em estudo	52
5.3.1 Variáveis antropométricas	52
5.3.2 Variáveis Bioquímicas	53
5.3.2.1 Perfil lipídico	53
5.3.2.2 Níveis glicêmicos	54
5.3.3 Marcadores inflamatórios	54
5.3.3.1 Interleucina-6 e Fator de necrose tumoral alfa	54

5.3.3.2 Proteína C reativa ultra sensível (PCR-us).....	55
5.3.4 Detecção de anticorpos humanos de <i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG/IgA.....	55
5.4 Análise estatística	56
5.5 Aspectos Éticos.....	57
6 RESULTADOS	58
7 DISCUSSÃO	64
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
9 CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS.....	76
Apêndice A – Carta de Encaminhamento do Artigo da Dissertação – Arquivos Brasileiros de Cardiologia.....	87
Apêndice B – Artigo original da Dissertação	88
ANEXOS	106
ANEXO 1. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS.....	106
ANEXO 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	107
ANEXO 3. Entrevista estruturada.....	110

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte entre adultos em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento. A obesidade se tornou um problema de saúde pública mais importante que a desnutrição, visto que esta condição resulta na perda da qualidade de vida estando relacionada a incidência de doenças cardíacas como hipertensão, doença arterial coronariana e cerebrovascular.¹

A síndrome metabólica (SM), caracterizada por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão, é considerada uma epidemia mundial, em ascensão nas diversas populações e que resulta em eventos cardiovasculares e diabetes tipo 2.² A prevalência da SM aumenta com a idade, principalmente acima dos 60 anos independente do sexo. Nos Estados Unidos, a prevalência é similar entre homens e mulheres brancas na proporção de 25% após os 20 anos de idade, chegando a 43% nos indivíduos com mais de 60 anos, sendo comum em mulheres negras e hispânicas.³

Em estudo de base populacional, da cidade de Vitória, ES, Brasil, em 1.663 indivíduos de amostra randômica da população (25–64 anos), utilizando os critérios do NCEP/ATPIII, a prevalência encontrada de sujeitos com SM foi de 29,8% (IC95 = 28–32%), sem diferença entre sexos, verificando-se aumento progressivo com a idade e de prevalência em mulheres do maior para o menor nível socioeconômico.⁴ Outro estudo realizado em Londrina, PR, a prevalência de SM em mulheres entre 60 e 84 anos foi em torno de 40%. Metade destas mulheres sofreu algum tipo de evento cardiovascular fatal durante os sete anos seguintes do estudo.⁵

A presença da SM está significativamente associada à maior mortalidade cardiovascular, independente de alterações na tolerância a glicose. A resistência a insulina (RI) está relacionada com a disfunção endotelial, constituindo um elo entre a SM e a inflamação.⁶ Diante deste processo inflamatório, ocorre um aumento na circulação de citocinas inflamatórias, caracterizando um estado de inflamação crônica subclínica acompanhada de aumentados níveis da proteína C reativa.⁶

Muitos estudos prospectivos têm demonstrado que o excesso de gordura visceral está mais freqüentemente correlacionada com as características da SM. A gordura visceral desempenha um importante papel na patogênese de doenças cardiovasculares, uma vez que exprime muitos componentes fortemente envolvidos como fatores de risco cardiovasculares, como as citocinas pró-inflamatórias IL-6, PAI-1 e glicocorticóides, enquanto que a gordura subcutânea produziria substâncias protetoras.⁷

Adipocinas como o TNF-alfa e a resistina, secretada pelos adipócitos de indivíduos obesos podem promover a infiltração de macrófagos e o acúmulo de tecido adiposo no espaço subendotelial. O fato de essas citocinas inibirem o efeito da insulina nas células endoteliais, pode ainda contribuir para a resistência a insulina através da limitação de nutrientes induzida pelo aumento do fluxo capilar nutritivo ao músculo, bem como a captação de glicose muscular.⁸

Estudos ainda são necessários serem realizados visando elucidar muitos mecanismos fisiológicos envolvidos na RI, determinando sua suscetibilidade genética, bem como, sua correlação com a SM e o processo inflamatório.

Neste contexto, a disfunção endotelial é definida como o evento inicial de inúmeras doenças de natureza inflamatória ou imune, como as vasculites e a aterosclerose.

A aterosclerose resulta do acúmulo de lipídios, células inflamatórias e elementos fibrosos que se depositam na parede das artérias, sendo responsáveis pela formação de placas ou estrias gordurosas ocasionando a ruptura das mesmas.⁶⁷

Eventos cardíacos resultantes de aterosclerose são considerados a principal causa de morbidade e mortalidade. Predisposições genéticas e fatores de risco ambientais clássicos explicam muito a respeito dos riscos atribuíveis para eventos cardiovasculares na população. Porém outros fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de aterosclerose que podem ser modificados e identificados, ajudam na terapêutica destas doenças. Agentes infecciosos como a *Chlamydia pneumoniae*, têm sido vistos como contribuidores para a patogênese na formação da placa de ateroma.⁹

Para ser causadora de doença crônica, a *C. pneumoniae* necessitaria permanecer por um determinado período de tempo infectando o tecido, estimulando uma resposta inflamatória. Estudos revelam que este agente microbiano se dissemina sistematicamente dos pulmões através do sangue periférico de células mononucleares, localizando-se nas artérias onde infectaria células endoteliais, células da musculatura lisa, monócitos e macrófagos promovendo o processo inflamatório aterogênico.⁹

A *chlamydia pneumoniae*, sendo uma bactéria muito difícil de ser cultivada, é menos caracterizada e avaliada. Ainda se desconhece seu completo envolvimento com doenças cardíacas. Apesar de ter sido encontrada porções de

DNA numa placa aterosclerótica, perguntas permanecem se esta formação se deve a gravidade do processo infeccioso ou se existindo uma placa, este agente favoreça o seu desenvolvimento.¹⁰

Portanto, o aumento da expectativa de vida faz com que nos coloquemos em alerta aos diversos e crescentes fatores de risco na população. Por isso torna-se inevitável a preocupação e imprescindível a realização de estudos mais detalhados sobre o verdadeiro mecanismo que envolve a SM. A avaliação da função endotelial em indivíduos que apresentam esta síndrome nos permitirá ponderar os efeitos dos fatores de risco e das possíveis intervenções terapêuticas.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Síndrome Metabólica

Nos últimos anos, estudos foram desenvolvidos no sentido de entender melhor quais seriam os riscos e a patogênese de uma série de doenças como a obesidade, o diabetes e as doenças cardiovasculares aterotrombóticas, que juntas constituem uma crescente causa da morbimortalidade em todo o mundo.

Necessidades diárias de adaptações visando nossa sobrevivência nos predis põem muitas vezes a estes fatores. Associações genéticas e ambientais tem nos levado a um complexo metabólico e vascular diretamente relacionado ao desenvolvimento destas doenças crônicas, principalmente a obesidade.¹¹

A associação entre os vários fatores de riscos existentes para estas patologias vem estimulando a realização de muitas pesquisas com o objetivo de estabelecer possíveis medidas preventivas e potenciais tratamentos destas doenças e de suas complicações.¹²

Estudos revelam que o surgimento da SM estaria relacionado com fatores genéticos havendo transmissão hereditária, e a resistência a insulina estaria presente em 45% dos indivíduos com parentes que possuem DM tipo 2 em primeiro grau, em relação a 20% dos que não apresentam parentes.¹³

2.1.1 Prevalência da Síndrome Metabólica

A prevalência da síndrome metabólica (SM) varia mundialmente, relacionando-se com a idade, etnicidade das populações estudadas e dos critérios estabelecidos para o seu diagnóstico.¹⁴ Estima-se que ocorra entre 20 a

25% da população geral.¹⁵, sendo esta prevalência ainda maior entre homens e mulheres mais velhos, chegando a 42% entre indivíduos com idade superior a 60 anos.^{16,17} Segundo o National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III, são os norte americanos que apresentam maior prevalência de SM, correspondendo a 60% de mulheres entre 45 e 49 anos de idade e 45% de homens nesta mesma faixa etária, sendo menos comum nos homens afro-mexicanos e mais prevalente em mulheres méxico-americanas.^{14,17}

Na França, um estudo de coorte de 30 a 64 anos de idade, mostra uma prevalência de menos de 10% para ambos os sexos, onde 17,5% apresenta SM na faixa etária de 60 a 64 anos.¹⁴ Índícios apontam para um aumento da taxa de mortalidade em pacientes com SM em 1,5 vezes, e cardiovascular em, aproximadamente 2,5 vezes.

Diante das crescentes taxas de obesidade em todo o mundo, existem fortes indícios de que crescentes também serão os índices de pessoas que apresentarão a SM, inclusive em populações jovens e envelhecidas.

No Brasil, apesar da importância da SM, há falta de dados sobre as características epidemiológicas desta condição em nossa população. Em estudo de base populacional realizado em Vitória, ES, em 2007, utilizando os critérios do NCEP/ATPIII, foram coletados dados socioeconômicos, bioquímicos, antropométricos e hemodinâmicos em 1.663 indivíduos de amostra randômica da população (25–64 anos) de Vitória. A prevalência de SM foi de 29,8% (IC95 = 28–32%), sem diferença entre sexos. De 25 a 34 anos, a prevalência foi 15,8%, alcançando 48,3% na faixa de 55 a 64 anos. Verificou-se aumento progressivo de prevalência em mulheres do maior para o menor nível socioeconômico. O parâmetro da SM mais freqüente em homens foi hipertensão, seguido de

hipertrigliceridemia, baixo HDL - colesterol, hiperglicemia e obesidade abdominal. Nas mulheres, hipertensão em primeiro lugar, seguida do baixo HDL - colesterol, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e hiperglicemia.⁴

Constantes alterações no comportamento metabólico de populações rurais, dentre elas a intolerância a glicose, motivaram um grupo de pesquisadores a desenvolver um estudo da prevalência de SM no distrito rural de Cavunge, semi-árido baiano. Constatou-se entre uma amostra aleatória de base populacional de 240 indivíduos com idade ≥ 25 anos, 102 (42,5%) homens e 138 (57,5%) mulheres, idade média $49,5 \pm 14,9$, que a prevalência bruta de SM foi de 30,0% e, após ajustamento por idade, 24,8%. Frequência de SM foi maior em mulheres (38,4%) com idade ≥ 45 anos (41,4%) que naqueles com idade < 45 anos (15,9%).¹⁸

Em outro estudo transversal, realizado com população de 378 idosos (252 mulheres e 126 homens) em Novo Hamburgo-RS, comparando os três principais critérios diagnósticos para a SM, (NCEP ATP III) (2001), do NCEP ATP III revisado (2005) e da IDF-2005, a prevalência de SM aumentou progressivamente, sendo que o aumento ocorreu em ambos os sexos, com maior prevalência entre as mulheres, com percentuais de 57,1%, 59,9% e 63,5% com os critérios do NCEP ATP III, NCEP ATP III revisado e da IDF, respectivamente.¹⁹

Independente dos critérios para o diagnóstico da SM e dos grupos étnicos pesquisados podemos afirmar que a SM aumenta com o aumento da idade e predomina em mulheres. Porém, nos últimos anos, a prevalência da síndrome metabólica aumentou com a gravidade da obesidade, atingindo 50% em jovens severamente obesos. (odds ratio 1,55), assim como com o aumento da

resistência à insulina, avaliada com o modelo HOMA (odds ratio de 1,12 para cada unidade adicional de resistência à insulina).²⁰

Atualmente vários estudos de base genética e nutricional, nos revelam que apesar da revolução agrícola que apresentou reflexos nos últimos 150 anos e trouxe significativas mudanças em relação ao tipo e ingestão de gorduras e vitaminas, o comportamento alimentar associado ao estresse e sedentarismo pode ser o marco inicial ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos.²⁰

2.1.2 Conceito e Critérios de Definição

O conceito de SM metabólica já existe há pelo menos 80 anos.²¹ Foi primeiramente descrita em 1920 por Kylin, um sueco médico, como alteração na pressão arterial sistêmica associada a hiperglicemia, sendo que, mais tarde, em 1947, chamou a atenção para a adiposidade corporal, o fenótipo de obesidade, que era comumente associada a alterações metabólicas associadas com DM2 e doenças cardiovasculares. Ao longo das últimas décadas, devido ao aumento do número de pessoas com a SM, várias discussões tem surgido no sentido de estabelecer critérios de diagnóstico e definir de forma prática e correta pacientes que apresentam elevado risco de desenvolver não só diabetes, mas também doenças cardiovasculares ateroscleróticas.^{22,23}

REAVEN, em 1988, introduziu o conceito de síndrome X ou síndrome de resistência a insulina (RI), e que atualmente é definida como síndrome metabólica.^{24,25} A definição estabelecida para a SM era a presença de RI, hiperglicemia, HAS, HDL-C baixo e TG elevados.²⁶ Embora a obesidade abdominal não estivesse incluída nestes critérios, sabe-se hoje que ela é considerada um dos principais critérios para a definição da síndrome.²⁷

Em 1998, de acordo com os critérios da OMS, a SM foi definida pelo critério de elevação da glicemia, devendo estar associada com mais duas alterações, seja pela elevação da relação cintura-quadril ou índice de massa corporal (IMC), estabelecendo como ponto de corte valores maiores de 30 kg/m², aumento da pressão arterial e triglicerídeos plasmáticos, diminuição do colesterol HDL ou presença de microalbuminúria.²⁸ Mais tarde o European Group for the study of insulin resistance (EGIR), modificou estes critérios solicitando a presença de hiperinsulinemia, diminuindo os níveis de glicose após teste oral de tolerância a glicose (TOTG) para ≥ 140 mg/dl.²⁹

Com relação à International Diabetes Federation (IDF), esta definiu, em 2004, como critérios para a síndrome metabólica a obesidade central, tendo o valor da circunferência abdominal como marcador imprescindível para o diagnóstico. Além desta circunferência elevada, cujo ponto de corte varia conforme etnia, mais dois pontos seriam necessários para a caracterização: glicemia e pressão arterial elevada, triglicerídeos aumentados, ou HDL diminuído.³⁰

De acordo com os critérios atualizados do NCEP/ATP III^{31,32}, o *Third Report of the National Cholesterol Education Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Cholesterol in Adult Treatment Panel*, o diagnóstico desta síndrome é feito quando existe a presença de 3 ou mais fatores de risco associados como obesidade abdominal (medida pela circunferência abdominal), triglicerídeos, colesterol HDL, além de pressão arterial e glicemia de jejum.³³ (Tabela 1) Nesta definição foi incluída a circunferência abdominal como marcador de obesidade central, sendo excluído o IMC e a relação cintura-quadril. Também a glicemia foi excluída como fator imprescindível passando apenas a servir como

elemento diagnóstico.³⁴ Estes critérios são seguidos atualmente pela Sociedade Brasileira de Cardiologia estratificando os potenciais riscos e metas lipídicas para a prevenção e tratamento da aterosclerose.³⁵

Desta forma, a SM constitui-se, cada vez mais, em uma associação de fatores de risco para eventos cardiovasculares, diretamente relacionada com obesidade e RI, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica³⁶, além de outras manifestações como hiperfibrinogenemia, aumento de PAI-1 e marcadores pró inflamatórios³⁷, freqüentemente presentes no indivíduo obeso.^{38,39}

Quadro 1 - Critérios diagnósticos para a SM segundo NCEP/ATPIII atualizado

Medida	Ponto de Corte
Circunferência Abdominal	Específica do País/ População
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL-Colesterol	< 40 mg/dL (homens) < 50 mg/dL (mulheres)
Pressão Arterial	PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg
Glicemia Jejum	≥ 100 mg/dL

Alberti KG et al. *Circulation* 2009; 120:1640-1645.

2.1.3 Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

Reaven (1988) propôs que a resistência a insulina seria a principal etiologia da diabetes mellitus tipo II, hipertensão e doenças cardiovasculares, recebendo mais tarde, tais anormalidades, várias denominações, entre elas a SM. A maioria das descobertas clínicas a respeito desta síndrome está relacionada à resistência

a insulina, dislipidemia, obesidade central, hipertensão arterial e aterosclerose.² No entanto, acredita-se que diversos eventos estejam associados na gênese da SM que contribuem para a instalação de alterações características, não existindo um fator central responsável por estas anormalidades, mas fatores como predisposições genéticas, obesidade visceral, RI, etc.⁴⁰

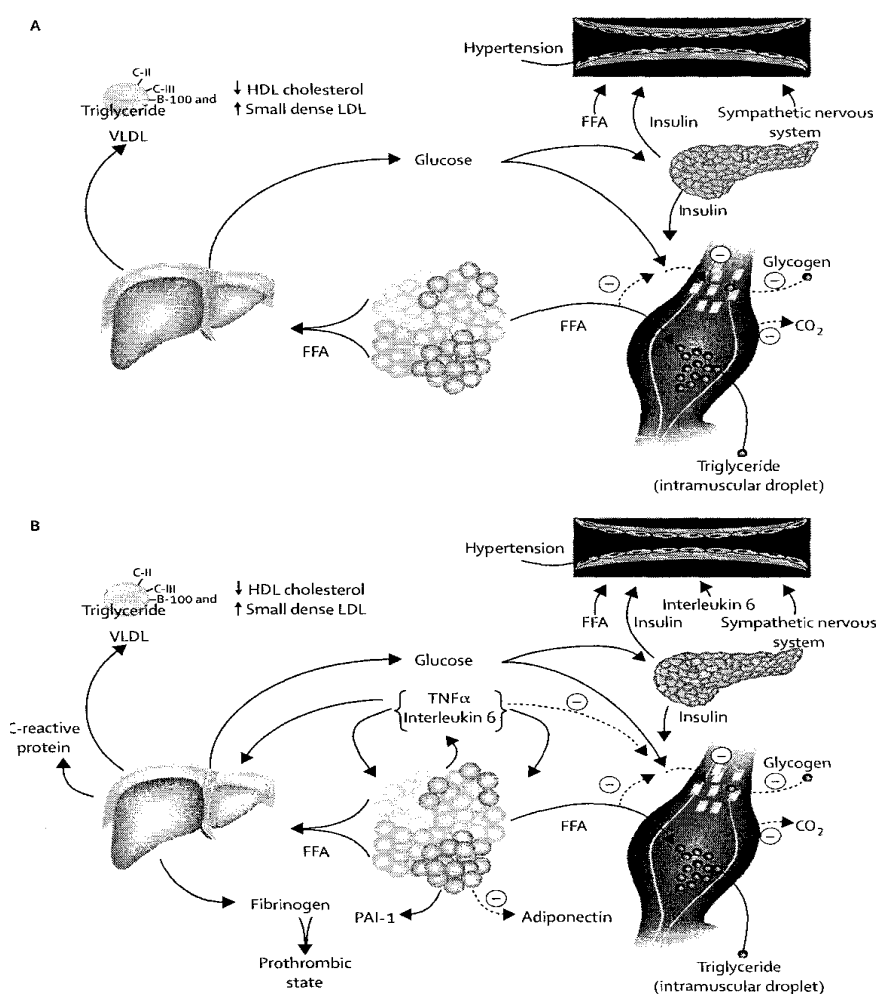
Devido à perda da capacidade inibitória da insulina, ocorre uma contínua migração de ácidos graxos ao fígado, sendo liberados em abundância da massa de tecido adiposo estimulando maior produção de glicose e triglicerídeos no fígado e forte estímulo para síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL),¹⁴ havendo aumento da neoglicogênese hepática e conseqüente hiperinsulinemia compensatória, com posterior resistência a insulina. Com isso, a lipase lipoprotéica reduz sua atividade e favorece um catabolismo mais lento dessas lipoproteínas e de quilomícrons, reduzindo o colesterol das HDL e enriquecendo estas de triglicérides. Além disso, ocorre aumento da LDL, uma vez que as grandes VLDL sofrem hidrólise de triglicérides no fígado e são convertidas em partículas mais densas e aterogênicas de LDL.^{14,41,42,43}

Os ácidos graxos livres (AGL) também reduzem a sensibilidade à insulina no músculo inibindo a captação de glicose, reduzindo-a a partir do glicogênio e aumentando o acúmulo de lipídios nos triglicerídeos (TG).¹⁴ Essa maior mobilização de ácidos graxos na circulação também contribui para maior ativação do sistema nervoso simpático e, por múltiplos mecanismos, determina também disfunção endotelial, aumento de cortisol, retenção de sódio e aumento da pressão arterial (PA) e hiperinsulinemia.

Diante deste estado pró-inflamatório, ocorre um aumento de interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), produzido por adipócitos e

macrófagos derivados dos monócitos resultando em maior resistência a insulina e lipólise dos estoques de tecido adiposo em AGL circulante. As citocinas aumentam ainda a produção hepática de fibrinogênio e a dos adipócitos do inibidor 1 e do ativador do plasminogênio (PAI-1), resultando em um estado pró-trombótico, além do aumento da proteína C reativa-ultra sensível.¹⁴

Figura 1- Fisiopatologia da Síndrome Metabólica



Fonte: WWW.thelancet.com vol 365 April 16, 2005

2.2 Tecido Adiposo e Citocinas Pró-Inflamatórias na SM

Por muito tempo, o tecido adiposo foi considerado apenas um reservatório de energia ou simples armazenador de lipídeos, sendo atualmente reconhecido como órgão controlador deste metabolismo lipídico, da homeostasia vascular, das funções imunológicas e reprodutivas além de desenvolver papel central na gênese da RI.^{24,44,45} É importante distinguir o tecido adiposo visceral do subcutâneo, pois implicam de forma diferente em conexão com as adipocinas no desenvolvimento da SM. A gordura visceral desempenha um papel importante na patogênese de doenças cardiovasculares, uma vez que exprime muitos componentes fortemente envolvidos como fatores de risco cardiovasculares, como a IL-6, PAI-1 e glicocorticóides, enquanto que a gordura subcutânea produz principalmente substâncias protetoras como a leptina e a adiponectina e é menos sensível aos glicocorticóides. Além disso, adipocinas liberadas da gordura visceral tem, através da veia porta, um acesso direto para o fígado, e, portanto, um enorme impacto sobre o processo inflamatório.⁴⁶

De forma semelhante, os adipócitos foram considerados células inertes que armazenavam gordura quando o indivíduo estava saciado e a liberava em momentos de jejum. Vários estudos têm demonstrado que os adipócitos são células endócrinas ativas sendo considerados sítio primário para estoque desta energia corporal principalmente na forma de triglicérides e ácidos graxos, utilizando vias endócrinas (sistêmicas), parácrinas e autócrinas (locais) para secretar múltiplas moléculas bioativas, as chamadas adipocinas ou adipocitocinas.^{47,48,49}

Os adipócitos localizados na região intra-abdominal são mais insulino-resistentes, produzem maior quantidade de citocinas, entre elas a IL-6 e PAI-1 e capturam maior proporção de triglicerídeos quando comparados com os adipócitos subcutâneos.^{7,50} Estas adipocinas tem a capacidade de afetar o metabolismo glicêmico e lipídico predispondo ao desenvolvimento de um processo inflamatório e conseqüentemente ao desenvolvimento de diabetes e da aterosclerose.⁵¹

Uma das teorias propostas para elucidar a relação da gordura visceral com a resistência a insulina sugere que o influxo de ácidos graxos liberados pela adiposidade intra-abdominal na circulação portal seria responsável pela maior síntese de TG, aumento da neoglicogênese hepática e conseqüentemente pela hiperinsulinemia compensatória, e posterior RI, mas não certamente a única. Além disso, pacientes com SM apresentam acúmulo intramuscular de lipídeos, comprometendo a captação de glicose muscular. Além da ação dessas substâncias secretadas pelo adipócito, sobre a sensibilidade a insulina, também é possível observar a influência que exerce sobre os vasos, controle do apetite e dos níveis pressóricos aumentando os riscos de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.⁴⁰

Portanto, o aumento do consumo calórico provoca o armazenamento dos ácidos graxos que ultrapassando seus limites não conseguem penetrar nas células adiposas e acabam desenvolvendo resistência a insulina, resultando em uma grande quantidade de ácidos graxos e níveis elevados de insulina na corrente sangüínea.⁵²

Em condições inflamatórias, substâncias como TNF- α , IL-6 e o PAI-1, são secretadas pelo tecido adiposo, em alto nível, principalmente pelos adipócitos

intra-abdominais em indivíduos obesos.^{53,49} Estas substâncias merecem atenção especial, pois constituem um elo entre a resistência a insulina e a disfunção endotelial, período que antecede ao desenvolvimento de aterosclerose e que tem sido relatado por indivíduos que apresentam DM2 e por obesos não diabéticos.^{54,55}

A Interleucina -6 é uma citocina pró-inflamatória, secretada principalmente por adipócitos¹² que apresenta efeito pró-trombótico em respostas agudas e na ação metabólica de carboidratos e lipídios. Ela aumenta a lipólise, inibe a lipase lipoproteica e aumenta a liberação de ácidos graxos livres e glicerol, e redução da expressão do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1) e glutatión (GLUT-4) nos tecidos muscular e hepático. Níveis séricos de IL-6 estariam associados com a circunferência da cintura onde pessoas com obesidade central, teriam mais chances de desenvolver a SM devido ao maior estoque de gordura. Mulheres com IMC > 28 Kg/m² apresentaram níveis de IL-6 quatro vezes maiores do que mulheres com IMC inferior, levando a um risco relativo quatro vezes maiores para hiperinsulinemia.⁵³

Além disso, sua expressão aumentada parece estar relacionada à supressão de leptina e estimulação da produção de proteína-C reativa.⁵⁶ Indivíduos com níveis aumentados de PCR-us, também apresentaram valores aumentados de IL-6, o mesmo acontecendo com indivíduos com doença cardíaca. Isso se torna um indicativo de que níveis aumentados de IL-6 poderiam predizer morbidade em pessoas saudáveis e mortalidade em pessoas que apresentassem algum evento cardiovascular.⁵³

Semelhante a IL-6, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), é uma citosina que age diretamente no adipócito, promovendo indução de apoptose, inibição da

lipogênese, via inibição da expressão da lipase lipoprotéica (LLP), do GLUT-4 e da acetil CoA sintetase, bem como aumento da lipólise. O TNF- α também está envolvido no processo inflamatório da aterogênese, participando da migração de monócitos e sua conversão em macrófagos na parede endotelial. Em humanos obesos, há forte correlação inversa entre TNF- α e metabolismo de glicose, devido à supressão pelo TNF- α da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do receptor insulina substrato-1 (IRS-1) e a atividade do receptor insulina quinase (PI3K), o que resulta em redução de síntese e translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana e conseqüente diminuição na captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina.⁵⁶ Estudos revelam que pessoas com peso elevado apresentam níveis de TNF- α mais elevados do que pessoas com peso normal. O TNF- α é secretado por adipócitos, macrófagos, células musculares lisas, esqueléticas e endoteliais.^{57,58}

O TNF- α induz apoptose de células espumosas, o que determina aumento do conteúdo necrótico e de lipídios extracelulares no núcleo da lesão. TNF- α e IL-1 aumentam a formação de IL-6 pelas células musculares lisas, citocina responsável pela secreção de pentraxinas, como a proteína C reativa e marcador inflamatório.⁵⁹ Por apresentar correlação com os componentes da SM, poderá prever risco para doenças cardiovasculares, mesmo sendo um marcador independente para o infarto agudo do miocárdio.⁵⁷

Da mesma forma, a PCR-us é definida como uma proteína de fase aguda além de ser considerada um marcador inflamatório e independente preditor de risco para doenças cardiovasculares.⁵⁶ O tecido adiposo abdominal tem sido considerado preditor de elevadas concentrações PCR-us devido à significativa expressão desta proteína nos depósitos de gordura abdominal, visceral e

subcutâneo em populações brancas, negras e hispânicas.⁵⁶ A PCR-us é sintetizada principalmente pelo fígado, mas as adipocinas e o tecido arterial também a sintetizam, sendo regulada predominantemente pela citocinas IL-6, TNF- α e a IL-1.⁵³

Os níveis de PCR-us normalmente encontram-se aumentados em resposta as infecções ativas, processos inflamatórios agudos e situações crônicas inflamatórias como a aterosclerose, em que seus níveis triplicam na presença de risco de doenças vasculares periféricas.¹² Na patogênese da aterosclerose atuam inibindo a transcrição da óxido-nítrico-sintase endotelial nas células endoteliais, a captação de colesterol pelos macrófagos bem como, estimulando os monócitos a produzir IL-6 e TNF- α .⁶⁰ A PCR-us estimula ainda a expressão e a atividade do PAI-1 em células endoteliais provocando a elevação destes níveis na diabetes e na SM através da estimulação dos monócitos nestas células, aumentando em paralelo também os seus níveis.⁵³

2.3 Aterosclerose e o Processo Inflamatório

Aterosclerose é considerada uma doença multifatorial, lenta e progressiva, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares específicas,⁶¹ caracterizada pelo acúmulo de lipídios, células inflamatórias e componentes fibrosos que se depositam nas paredes das artérias, sendo responsáveis pela formação de placas ou estrias gordurosas, ocasionando a ruptura das mesmas.⁶² Estudos revelam que a aorta e as artérias coronárias e cerebrais se constituem nos principais alvos para o desenvolvimento da aterosclerose, tendo como conseqüências a isquemia cerebral, o infarto do miocárdio, sendo a causa

primária de doença arterial coronariana (DAC), responsável por aproximadamente 50% das mortes nos pacientes ocidentais.^{63,64,65}

Estas manifestações agudas, normalmente ocorrem por desestabilização da placa aterosclerótica, com redução significativa e abrupta da luz do vaso devida à formação local do trombo, constituindo-se uma das principais responsáveis pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares.⁶⁶

De acordo com a literatura, a evolução da doença aterosclerótica se caracterizaria em duas fases interdependentes; a primeira chamada de aterosclerótica, que se constituiria na formação anatômica da lesão sob influências de fatores de risco aterogênicos, de evolução lenta ao longo dos anos sem grandes tragédias clínicas. E a segunda, chamada de fase trombótica, com formação aguda de trombo sobre a placa, resultando em eventos agudos coronariano como infarto, angina instável e morte súbita.⁶⁷

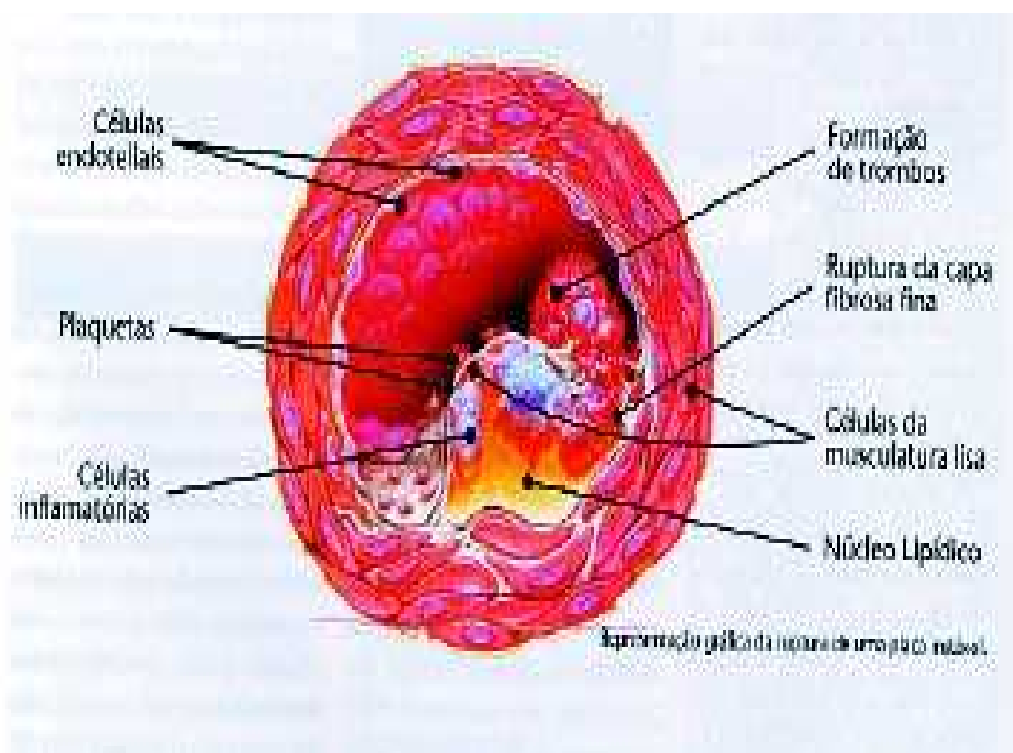
Considerada doença patológica do envelhecimento, a aterosclerose normalmente se manifesta em indivíduos adultos, com incidência aumentada a partir dos 45 anos. No entanto, este processo tem apresentado uma crescente prevalência em estudos realizados em população composta por adultos jovens, em que é possível o encontro de placas ateroscleróticas em até 40% destes indivíduos,⁶⁸ levando a reflexão de que a formação destas placas inicia-se ainda na adolescência com manifestações clínicas na vida adulta.

Apesar das inovações terapêuticas visando à redução dos níveis de colesterol, as doenças cardiovasculares persistem como uma das principais causas de mortalidade no mundo, sendo considerada a principal nos Estados Unidos da América e responsável por mais da metade dos óbitos em países desenvolvidos, de acordo com a Associação Americana de Cardiologia.⁶⁹

A aterosclerose, sendo uma doença progressiva que envolve diversos fatores de risco genético-ambientais, ainda é considerada uma patologia complexa, pois envolve inúmeras interações de mecanismos celulares e moleculares específicos dificultando o entendimento com relação às causas do desenvolvimento da placa de ateroma.⁶⁵

Estudos sobre a aterosclerose humana sugerem que a presença da estria gordurosa representa a lesão inicial da placa aterosclerótica, podendo ser observada desde a infância sendo considerada como puramente inflamatória e constituída de monócitos e linfócitos T.²³

Figura 2 - Mecanismo de formação das placas ateroscleróticas e suas características.



A hipercolesterolemia promove o acúmulo de partículas de LDL na camada íntima, pois se ligam aos componentes da matriz extracelular, chamados proteoglicanos, prolongando o tempo de permanência das partículas ricas em lipídios dentro da parede arterial. As partículas retidas e acumuladas podem sofrer modificações oxidativas, pois o seqüestro dentro da íntima separa as lipoproteínas dos antioxidantes plasmáticos e favorece esta modificação. Como consequência deste processo, lipoproteínas modificadas, desencadeiam uma resposta inflamatória local (figura 2) responsável pela sinalização das etapas subseqüentes na formação da lesão. A expressão aumentada de várias moléculas de adesão para leucócitos recruta monócitos para o local de uma lesão arterial incipiente. Leucócitos migrarão para a íntima, se transformarão em macrófagos e posteriormente em células espumosas.⁶⁸

A progressão das estrias gordurosas para lesões arteriais complexas requer a infiltração de células inflamatórias e também a proliferação de células musculares lisas produtoras de matriz extracelular, a qual constitui o maior volume do ateroma avançado. Embora a proliferação de células musculares lisas ocorra de forma gradual, pequenas rupturas de placas em formação podem gerar surtos proliferativos desencadeados pela trombina ou pelo PDGF (*platelet derived growth factor*). Os macrófagos também proliferam nas placas de ateroma, e tal proliferação é potencializada por mitógenos e co-mitógenos como o M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*).⁷⁰

Em conjunto, tais alterações das células musculares lisas, aceleram a transformação da estria gordurosa em uma lesão mais fibrosa rica em matriz extracelular e células musculares lisas. Além dos mediadores produzidos

localmente, derivados da coagulação sanguínea e trombose, provavelmente contribuem para a evolução e complicação dos ateromas.⁶⁸

O colesterol que se acumula em células espumosas derivadas de macrófagos provem de lipoproteínas circulantes e precisa ser modificado antes de sua captação pelos macrófagos e sua oxidação representa tal processo.⁷⁰ Lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL) não-modificada ou nativa e, talvez, LDL minimamente modificada, são removidas da circulação pelos receptores de LDL situados nas células endoteliais e monócitos-macrófagos.⁷¹ Atribui-se uma ação mais aterogênica a lipoproteína de baixa densidade oxidada (OxLDL) que a LDL nativa, tornando-as elementos centrais na patogênese da aterosclerose.⁷²

Estudos evidenciam que a OxLDL apresenta importante papel patogênico para o desenvolvimento das doenças ateroscleróticas, independente dos fatores de risco cardiovasculares tradicionais, atuando como agente quimiotático pró-inflamatório para macrófagos e linfócitos T, sendo citotóxico para células endoteliais e estimulando a liberação de mediadores solúveis pró-inflamatórios.⁷³ Além disso, altas concentrações de OxLDL estariam associadas com o aumento da incidência da SM e de outros fatores como obesidade abdominal, resistência a insulina e hipertrigliceridemia.⁷⁴ Associações dos níveis aumentados de OxLDL juntamente com fatores de risco cardiovasculares e polimorfismos genéticos da enzima SOD2 foram observadas por Gottlieb et al, principalmente em pacientes com DM2.⁷⁵ De acordo com Kobayashi et al,⁷⁶ OxLDL se liga à beta2-gpl, e que este complexo formado pode ser encontrado na circulação periférica de pacientes com inúmeras doenças inflamatórias crônicas e autoimunes, tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES), Síndrome antifosfolipídica (SAF), doença renal

crônica, diabetes mellitus, assim como em alguns pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Estudo de base populacional envolvendo 586 homens e mulheres na Espanha demonstrou que quanto maior é a medida da circunferência abdominal maiores as concentrações de OxLDL independente do índice de massa corporal (IMC).⁷⁷

Anti-OxLDL, anti-aPL, anti-beta2GPI, anticorpos anti-HSP, entre outros, tem sido encontrados em pacientes com síndrome antifosfolipídica e aterosclerose. Disfunção epitelial, estresse oxidativo, aumento de células de adesão molecular e ativações da placa são comumente encontradas em ambas as doenças, sendo os macrófagos, as células dendríticas, a ativação de células T, e a interação CD40-CD40 considerados mecanismos destas alterações.⁷⁸

Nestas condições, macrófagos sob estresse oxidativo produzem IL-1 e IL-6, que estimulam a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima formando a capa fibrosa do ateroma. O rompimento da placa aterosclerótica, que gera instabilidade vascular e estado pró-trombótico, pode decorrer do acúmulo de macrófagos e células T no núcleo do ateroma, por apoptose das células musculares lisas.⁷⁹

Como mencionado anteriormente, a SM é considerada uma complexa desordem metabólica e hemodinâmica associada à obesidade, dislipidemia, hipertensão e resistência a insulina, sendo fator de risco para o desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, o estresse oxidativo aumenta com os fatores de risco anteriormente citados, sendo considerado desencadeador no processo de aterosclerose. Evidências apontam que a SM está associada com altas frações e altos níveis de OxLDL. Hiperinsulinemia, independente dos níveis lipídicos também foram associados ao aumento da

oxidação da LDL. O acúmulo destas lipoproteínas leva a ativação e indução da formação da placa de ateroma. Dislipidemia e RI em obesos deficientes de receptor LDL foi associado ao aumentado estresse oxidativo, com aumentada infiltração de macrófagos, acúmulo de OxLDL na aorta, acelerando o processo de aterosclerose.⁸⁰

Mais estudos são necessários para elucidar este complexo mecanismo. Além desses efeitos cardiovasculares e metabólicos, a inflamação crônica de baixo grau de obesidade também pode desempenhar um papel em outras doenças inflamatórias, tais como doenças comuns e doenças inflamatórias intestinais. O tecido adiposo e as adipocinas já não podem ser considerados completamente inocentes na artrite porque modulam a expressão local de citocinas sinoviais e da matriz de enzimas degradantes. Contudo, o tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo do sistema endócrino, relacionado com o desenvolvimento da SM, inflamação e aterosclerose. A obesidade e o excesso de gordura visceral em particular estão associados com RI, hiperglicemia, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial, bem como estados pró-trombótico e pró-inflamatórios.

2.4 *Chlamydia Pneumoniae*

Anteriormente conhecida por TWAR, a *chlamydia pneumoniae* pertencente à família Chlamydiaceae e gênero Chlamydophyla, é um patógeno intracelular obrigatório, gram- negativo, imóvel, transmitido por contato interpessoal causando infecções das vias aéreas superiores e pneumonia.⁸¹ São capazes de infectar animais de sangue quente e frio e vários tipos de células, até as células

microglias do cérebro. Sintetiza energia de trifosfato de adenosina (ATP) e utiliza a célula hospedeira para obter energia.^{82,83}

A prevalência de anticorpos para a *Chlamydia pneumoniae* é de 50% para adultos acima de 20 anos e de 70% para idosos acima de 60 anos, acometendo 10% da população que adquiriram pneumonia e 5% de faringite, bronquite e sinusite, podendo manter estado crônico ou latente.^{84,85}

O primeiro isolamento deste patógeno ocorreu nos olhos de crianças no ano de 1965, em um estudo para vacina de tracoma no Taiwan, em 1983 foi isolada pela primeira vez do trato respiratório de estudantes com faringite da Universidade de Washington, sendo considerada uma espécie em 1989.^{86,114}

Até os anos 60 foram considerados vírus devido ao pequeno tamanho e do parasitismo intracelular obrigatório. Possuem parede celular, ribossomos procarióticos típicos, RNA, DNA e funções metabólicas que confirmam sua natureza bacteriana.⁸¹

Infecção por *C. pneumoniae* parece ser mais comum em fumantes do que em não-fumantes: o estimado risco relativo de soro positividade para *C. pneumoniae* na Finlândia é de 1,5. A presença de anticorpos IgG e IgA sugestivas de infecção crônica por este microrganismo aumenta com a idade até 28%, e os marcadores da infecção são mais comum em fumantes e ex-fumantes do que nos não fumantes em todas as idades.⁸⁷

Nos EUA a infecção por *Chlamydia pneumoniae* é considerada como causa comum de pneumonia comunitária. Normalmente tem início com faringite, seguida de disfonia e tosse persistente. Seu diagnóstico se baseia no quadro clínico e radiológico, podendo ser confirmados através de exames laboratoriais por isolamento do microrganismo nas secreções respiratórias ou no sangue

realizado nas duas primeiras semanas da doença. Devido ao elevado risco de contaminação deste microrganismo durante o seu isolamento devemos dar preferência à pesquisa de anticorpos no soro pela técnica de fixação do complemento. Os títulos podem apresentar-se até⁸⁸ quatro vezes maiores a partir da segunda semana da doença. Pneumonias virais comprometem principalmente as crianças.⁸⁸

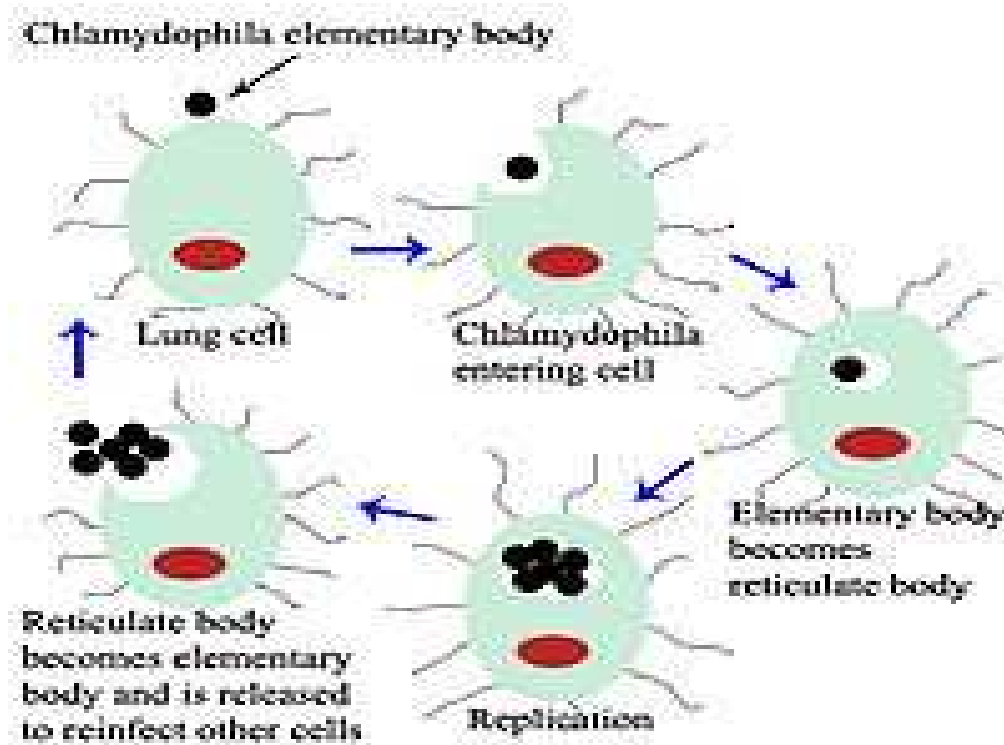
Possuem um ciclo de desenvolvimento único (Figura 3), formando uma forma metabolicamente inativa, mas altamente infecciosa denominada de corpúsculo elementar (CE), e outra metabolicamente ativa, mas não infecciosa designada de corpúsculo reticular (CR).

Tal como um esporo, o CE é resistente a fatores ambientais extremos. Esta capacidade deve-se em grande parte, ligações proteicas da sua membrana externa, com elevada percentagem de pontes dissulfito. Estas bactérias são incapazes de se replicar na forma de CE, mas são muito infecciosas, podendo facilmente aderir a receptores na célula hospedeira, e estimular a sua endocitose. Por sua vez, os CR são a forma replicativa da bactéria, mas porque a sua estrutura proteica na membrana externa é mais reduzida, esta forma é particularmente sensível a variações osmóticas, requerendo uma localização intracelular. Seu ciclo de vida começa na forma de CE, de dimensões reduzidas, e a infecção de uma célula hospedeira susceptível. Os CE ligam-se a receptores ainda desconhecidos que permitem a sua internalização. Posteriormente impedem a formação dos fagolisossomas, inibindo a junção dos vacúolos onde foram endocitados e os lisossomas da célula hospedeira. Esta propriedade de inibição da formação do fagolisossoma é extremamente importante para a capacidade replicativa das bactérias deste gênero, e está intimamente ligada a

manutenção de uma membrana externa intacta. Num período de 6 a 8 horas depois da entrada da bactéria, os CE reorganizam-se em CR, maiores e ativos. Estes últimos sintetizam o seu próprio DNA e RNA. Porém, é necessário ter em mente, que as bactérias do género *Chlamydia* são parasitas energéticos, utilizando o ATP (adenosina trifosfato) da célula hospedeira para toda a sua atividade metabólica. Os CR seguem em divisão binária, por cerca de 24 horas. A visualização histológica com a correta coloração permite visualizar o fagossoma repleto de CR, o que se veio a denominar de inclusão, que caracteristicamente empurra o núcleo da célula hospedeira para um pólo.

Em seguida, os CR reorganizam-se novamente em CE, lisando a célula e libertando os CE. Desta forma verifica-se destruição do tecido, neste caso epitelial, que com o tempo, e não tratado, é substituído por epitélio alterado.^{89,90}

Figura 3- Ciclo de vida da Chlamydia e método de infecção



Fonte: JAMA. 2002;288:2724-2731.

2.5 *Chlamydia pneumoniae* e Aterosclerose

Atualmente, doenças cardiovasculares resultantes de aterosclerose são a principal causa de morbimortalidade entre a população. Predisposição genética e fatores de risco ambientais clássicos contribuem para o desenvolvimento desses eventos na população, no entanto, outros fatores identificáveis e modificáveis podem ser importantes terapêuticamente.⁹¹

Agentes infecciosos tais como a *chlamydia pneumoniae*, têm sido propostos como contribuidores na patogênese da aterosclerose. Aproximadamente 100 anos atrás William Osler observou uma importante relação entre inflamação e infecção por patógenos e aterosclerose. Infecções crônicas ou recorrentes encontram-se atualmente associadas a vários fatores de risco para

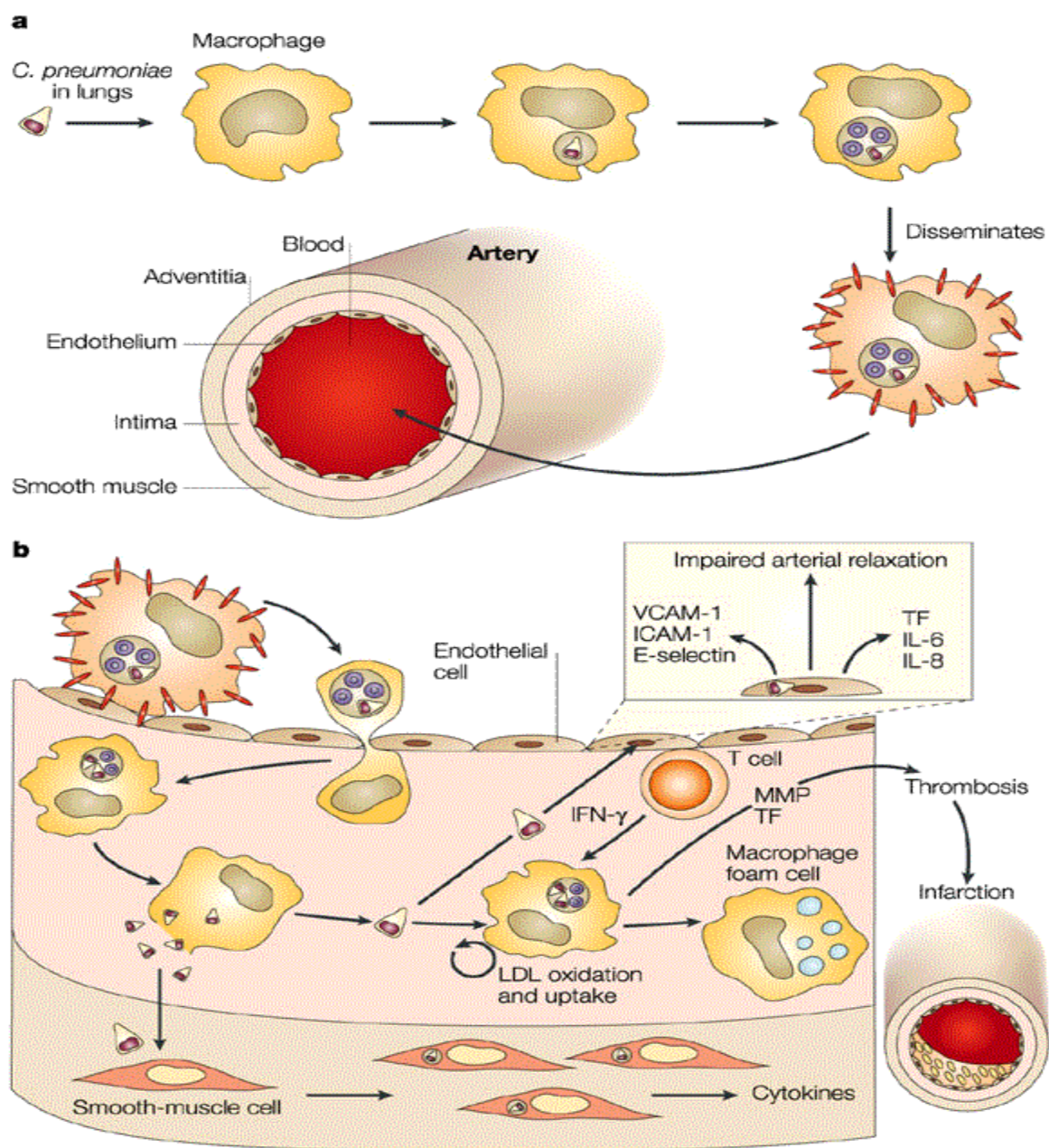
aterosclerose como hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, fumo, stress, obesidade e fatores genéticos.

Patógenos como citomegalovírus (CMV), herpes vírus simples (HVS), *Helicobacter pylori* e hepatite A são exemplos de agentes patogênicos que podem ou não estar associados com aterosclerose. Mas nenhuma outra⁹² associação aparente tem gerado mais atenção que a infecção por *Chlamydia pneumoniae*.⁹²

Estudos revelam que a *Chlamydia pneumoniae* está envolvida em todos os estágios do processo de formação da lesão aterosclerótica, desde o dano inflamatório inicial até a ruptura da placa, podendo infectar todas as células envolvidas no processo de ateroma, incluindo células endoteliais, células do músculo liso, macrófagos, monócitos e linfócitos TCD3.^{93,94}

Este agente patogênico infectando as células endoteliais (figura 4), promove uma estimulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas de adesão, aderindo os leucócitos que migrarão para dentro do vaso, iniciando a formação da lesão.⁹²

Figura 4- Mecanismo infectante da *Chlamydia pneumoniae* formando a placa de ateroma



Nature Reviews | Microbiology

A *C. pneumoniae* é englobada por um macrófago alveolar no pulmão da pessoa infectada. Após, se diferencia para formar um corpo reticulado, que replica para produzir uma inclusão madura. Monócitos circulantes são infectados e se

aderem ao endotélio das artérias adjacentes, migrando entre as células endoteliais para a íntima. Infecção de outros tipos de células, incluindo macrófagos arteriais, captação de lipoproteínas de baixa densidade e oxidação do colesterol auxiliam no aparecimento de células espumosas, um marcador precoce de lesões ateroscleróticas. Infecção de células endoteliais leva à produção de fator tecidual (TF), células moleculares de adesão vascular (VCAM-1), molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1), IL-6 e IL-8. A produção de citocinas por infecção das células musculares lisas pode afetar a biologia de ateroma. Infecção de macrófagos induz a produção de metaloproteinase de matriz (MMP) e a expressão do TF, o que leva à desestabilização da placa e formação de trombo. Esta última podendo resultar em infarto do miocárdio.¹¹⁴

Esta exposição à *Chlamydia pneumoniae* pode induzir os macrófagos a aumentarem a quantidade de LDL, formando as células espumosas, sendo esta formação provocada por LPS chlamydial (lipopolissacarídeo) e cHsp60 chlamydial (proteína 60 de choque térmico), que induzem a oxidação da LDL dentro da neo-íntima.^{95,96} Além disso, este patógeno pode provocar a desestabilização da placa. A cHsp60 estimula os macrófagos a produzirem degradantes da matriz-metaproteinase que enfraquece a placa e as cHsp60 também aumentam a regulação do fator tecidual, pró-coagulante, e PAI-1 (inibidor de ativação do plasminogênio) pelas células do endotélio e da musculatura lisa, aumentando a probabilidade de trombose e ruptura da placa de ateroma, apesar da cHsp60 ter função pró-inflamatória no ateroma.⁹⁷

Desde a década de 80, vários estudos começaram a serem desenvolvidos mostrando a associação entre *Chlamydia pneumoniae* e aterosclerose.

Um estudo de caso-controle realizado na Finlândia mostrou que 50% de 40 homens com IAM e 68% de 30 homens com angina pectoris, tinham anticorpos IgA e IgG elevados para o patógeno, enquanto que dos 41 pacientes controles, apenas 7% eram positivos para a bactéria em estudo.⁹⁸

Pesquisas *in vitro* mostram a relação entre a patogenia e sua associação com a *Chlamydia pneumoniae* e a formação do ateroma, em que a bactéria apresenta capacidade de replicação nas células endoteliais, células do músculo liso e nos macrófagos.^{99,100}

A suscetibilidade de infecção a monócito-macrófago de indivíduos saudáveis por *C. pneumoniae* *in vitro* sugere que as pessoas cujos macrófagos não restringem o crescimento deste patógeno são mais vulneráveis à infecção crônica por esse agente.¹⁰¹ Macrófagos infectados com *C. pneumoniae* promoveriam melhor aderência dos fagócitos mononucleares no endotélio do que macrófagos não infectados, causando a progressão da aterosclerose.¹⁰²

Em estudo envolvendo ratos observou que macrófagos infectados com *C. pneumoniae* aderiram melhor do que macrófagos não infectados, o que demonstra que existe uma hipótese de que *C. pneumoniae* promove a aderência dos fagócitos mononucleares no endotélio, promovendo a progressão da aterosclerose.¹⁰² Campbell et al, mostrou em seus experimentos que a *Chlamydia pneumoniae* possui um tropismo pelo tecido vascular acelerando o desenvolvimento de aterosclerose em ratos hiperlipidêmicos, enquanto que coelhos somente desenvolviam esta lesão quando consumiam uma dieta hiperlipidêmica.^{103,104,105}

Ensaio clínico utilizando antibióticos em pacientes com doença coronariana, também evidenciam a ligação da *Chlamydia pneumoniae* e

aterosclerose. Gupta *et al*, administrou de 3 a 6 dias placebo ou 500mg de azitromicina, observando em 18 meses uma diminuição de eventos cardiovasculares, bem como uma redução da carga de anticorpos para *C. pneumoniae*.¹⁰⁶

Porém, algumas pesquisas apontam pouca ou nenhuma associação entre *C. pneumoniae* e doenças cardíacas, mostrando títulos de IgG (OR: 1.15, IC95%: 0,97 – 1,36) ou IgA (OR: 1.25, IC95%: 1.03 – 1,53) para a bactéria.¹⁰⁷

Na SM a condição pró-inflamatória evidencia um aumento nos níveis de IL-6, TNF- α e PCR-us,¹⁰⁸ propiciando maior ocorrência de doenças cardiovasculares e doença arterial coronariana nestes pacientes. Nesta condição inflamatória, agentes infecciosos como herpes vírus simples tipo 1 (HSV-1), citomegalovírus (CMV), e *chlamydia pneumoniae* poderiam contribuir para a aceleração do desenvolvimento da aterosclerose por mecanismos tais como hipercoagulação, aumento da produção de moléculas de adesão e aumento da proteína de fase aguda. Portanto, a inflamação crônica subclínica é reconhecida como parte da síndrome da resistência a insulina e sua disfunção inflamatória prevê o desenvolvimento desta resistência e DM2.¹⁰⁹

3 HIPÓTESES

3.1 Hipótese operacional

Os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e de anticorpos *anti-Chlamydia pneumoniae* não diferem em pacientes com SM com e sem eventos cardiovasculares prévios.

3.2 Hipótese Conceitual

Os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e de anticorpos *anti-Chlamydia pneumoniae* diferem em pacientes com SM com e sem eventos cardiovasculares prévios.

4 OBJETIVOS

Avaliar os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6) e de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* em pacientes com SM com e sem evento cardiovasculares.

4.1 Específicos

- Verificar a associação dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios (fator de necrose tumoral- α , interleucina-6 e proteína C reativa ultra sensível) nos indivíduos com síndrome metabólica, com e sem eventos cardiovasculares;
- Verificar a associação dos marcadores infecciosos (anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae*) nos indivíduos com síndrome metabólica, com e sem eventos cardiovasculares;

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 Delineamento:

Estudo do tipo transversal envolvendo pacientes com Síndrome metabólica com e sem eventos cardiovasculares.

5.2 População e amostra:

A população do estudo foi constituída por indivíduos pertencentes ao banco de dados e atendida regularmente no Ambulatório Cardiometabólico do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Estes participantes foram selecionados de acordo com os critérios do NCEP-ATP III para SM, independentemente de sexo ou raça, e mediante consentimento informado próprio ou de parente próximo.

Para um nível de significância de 5% e poder estatístico de 90% e para comparar proporção de 60% de ocorrência de positividade para a bactéria estudada entre os indivíduos com SM com algum evento cardíaco versus 40% nos indivíduos do grupo de pacientes com SM sem evento cardíaco diagnosticado, foi estimado um tamanho amostral de 100 indivíduos com SM sem eventos cardiovasculares e 100 indivíduos com SM com eventos cardiovasculares (Acidente vascular cerebral e Infarto).

5.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com e sem eventos cardiovasculares, que aceitaram participar da pesquisa, responderam a entrevista estruturada de avaliação sócio-demográfica, clínica e de histórico familiar (anexo 3), além de corresponderem aos critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP III para a SM.

- Circunferência abdominal: Homens: ≥ 102 cm e mulheres: ≥ 88 cm
- Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg.
- Triglicerídeos ≥ 150 mg/dL;
- Glicemia em jejum ≥ 100 mg/dL;
- HDL-colesterol: Homens: < 40 mg/dL e Mulheres: < 50 mg/dL

5.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo sujeitos com idade inferior a 18 anos, gestantes, os obesos mórbidos ($IMC \geq 40$ Kg/m²) e todos aqueles que estivessem em tratamento para doenças da tireóide, inflamatórias crônicas, reumatismais, hepáticas e neoplásicas. Também foram excluídos aqueles pacientes que não concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

5.3 Variáveis do estudo

5.3.1 Variáveis antropométricas

O Índice de massa corporal (IMC) foi calculado através do índice de Quetelet, dividindo-se o peso (Kg) pela altura elevada ao quadrado (m^2). Para a pesagem, o indivíduo foi orientado a ficar descalço, com o mínimo de roupas possível e com os pés no centro da balança. Para a avaliação da estatura, solicitou-se sua permanência na posição anatômica. Foram considerados normais valores entre 18,5 a 24,9 com baixo risco de co-morbidades; entre 25 a 29,9, sobrepeso; de 30,0 a 34,9 obesidade de grau I, moderado risco de co-morbidades; de 35,0 a 39,9 obesidade de grau II; e maior ou igual a 40 Kg/m^2 , obesidade de grau III com alto e altíssimo risco de co-morbidades, respectivamente.¹¹⁰

A circunferência abdominal (CA) foi medida com o auxílio de fita métrica (cm), em posição vertical, na metade da distância entre a crista íliaca e o rebordo costal inferior, com abdome relaxado. Foram considerados indivíduos com obesidade abdominal e predispostos a riscos cardiovasculares, os homens com $CA \geq 102$ cm e mulheres ≥ 88 cm.¹¹¹

A medida da pressão arterial (PA) foi realizada por técnicos especializados que orientaram o paciente a permanecer pelo menos cinco minutos em repouso antes da aferição, enquanto questionavam os mesmos sobre seu conhecimento a respeito da proibição do uso de cigarros, ingestão de cafeína e realização de atividade física pelo menos 60 minutos antes da avaliação.¹¹¹ O aparelho utilizado

foi manômetros aneróides, cuidadosamente calibrados, contra manômetros de mercúrio e utilização de manguito apropriado ao tamanho do braço do paciente. A aferição foi realizada com o paciente sentado, com o braço estendido, com manômetro colocado 2 a 3 cm acima da fossa cubital e palma da mão para cima. A pressão arterial foi registrada com variação de 2 mmHg. Foi considerada normal a pressão arterial <130/85 mmHg Para classificação e aferição dos níveis pressóricos seguiu-se os critérios definidos pelo *VII Joint National Committee*.^{111,112}

5.3.2 Variáveis Bioquímicas

Amostras de sangue dos pacientes que concordaram em participar do estudo foram coletadas após jejum de 12 horas sendo imediatamente centrifugadas para a obtenção de soro e plasma que foram estocados em freezer a -80°C para a posterior realização das dosagens laboratoriais. As análises bioquímicas para avaliação do perfil lipídico, anticorpos anti *Chlamydia pneumoniae* IgG e IgA e PCR-us foram realizadas no laboratório de Imunologia do Hospital São Lucas da PUC/RS. As análises laboratoriais dos marcadores inflamatórios IL-6 e TNF-alfa, foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas LabMed Ltda de Santa Maria/RS.

5.3.2.1 Perfil lipídico

O HDL colesterol (high density lipoprotein), foi mensurado utilizando-se a técnica de precipitação com heparina-Mn²⁺ de Gildez, através de incubação e

centrifugação da mistura (centrífuga refrigerada Model RB-18II, Tomy Seiko Co. Ltda, Japan). Em seguida, retirou-se uma alíquota do sobrenadante (100 Microlitros) para quantificação das partículas de HDL-co pela técnica enzimática colorimétrica para colesterol.⁷²

Os Triglicerídeos (TG) foram obtidos pelo método enzimático padronizado utilizando reagentes Ortho-Clinical Diagnostics® em analisador automático (vitros 950® dry chemistry system; Johnson & Johnson, Rochester, NY, USA).⁷²

5.3.2.2 Níveis glicêmicos

A dosagem de glicose foi realizada através de método enzimático, utilizando reagentes Ortho-Clinical Diagnostics® em um analisador automático (Vitros 950® dry chemistry system; Johnson & Johnson, Rochester, NY, USA).

5.3.3 Marcadores Inflamatórios

5.3.3.1 Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α)

A concentração destes marcadores foi determinada por ELISA através de kits reagentes imunológicos específicos para humanos, marca eBioscience (Human IL-6 (Interleukin-6) ELISA – www.ebioscience.com.br). A sensibilidade e a curva padrão estabelecida para a IL-6 foram, respectivamente, 2 pg/ml e 2-200 pg/ml, enquanto que para o TNF-alfa a sensibilidade foi de 4 pg/ml e a curva padrão de 4-500 pg/ml.

5.3.3.2 Proteína C reativa – ultra sensível (PCR-us)

A determinação quantitativa da PCR-us foi executada utilizando-se o reagente hsCRP VITROS Chemistry Products em conjunção com o kit calibrador 17 VITROS Chemistry Products e o calibrador 1 FS VITROS Chemistry Products nos sistemas químicos VITROS 5,1 FS; cuja precisão dentro do laboratório foi calculada utilizando um único lote de reagentes com um analisador e calibração semanal e especificidade determinada testando várias substâncias com PCR-us em concentração de 3 mg/l, utilizando protocolos pré estabelecidos e sensibilidade analítica de 0,02. Para a interpretação dos resultados foram utilizadas as normas recomendadas pelos U.S. Centers for Disease Control and Prevention e pela American Heart Association para a avaliação do risco de doença coronariana em adultos. Esta norma estabelece como baixo risco de doença coronariana valores de PCR-us abaixo de 1,0 mg/L; para médio risco valores entre 1,0 a < 3,0 e para alto risco valores entre 3,0 a 10,0, sendo os valores acima de 10,0 considerados como não determinantes, pois podem constituir uma indicação de outra fonte de inflamação ou de infecção.

5.3.4 Detecção de anticorpos humanos de *Chlamydia pneumoniae* IgG/IgA

Sua determinação quantitativa foi realizada através de ensaio imunoenzimático (ELISA), e para a obtenção dos resultados utilizou-se a curva padrão e a tabela de valores, com as quais a atividade de anticorpo presente poderia ser atribuída a cada valor OD existente na preparação do teste. Na tabela de avaliação estava indicado o valor teórico do soro padrão, assim como a sua

gama de validade. Além disso, o valor médio OD do soro padrão deveria encontrar-se dentro da gama de validade indicada no certificado de controle de qualidade específico para o lote, após a dedução do valor vazio do substrato. Os resultados foram obtidos através da absorvância das amostras, avaliadas por espectrofotometria com comprimento de onda de 405 nm.

5.4 Análise estatística

A análise dos dados obtidos foi realizada utilizando-se o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para *Windows*, versão 12.0. Foi utilizado o teste *t* de Student para comparar as médias das variáveis entre os indivíduos com SM com e sem eventos cardiovasculares. A comparação dos dados assimétricos de amostras independentes foi feita através do teste de *Mann Whitney*. A associação entre as variáveis categóricas foi calculada pelo teste do qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de Fischer. Para verificar a independência das variáveis foi utilizada a análise de regressão logística pelo método de *Backward Conditional*. Para estimar o grau de associação entre categorias de medicamentos utilizados e eventos, odds ratios (OR) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados. As associações das variáveis foram mostradas através de tabelas. Todos os testes foram considerados estatisticamente significativos quando o $p < 0,05$.

5.5 Aspectos Éticos

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio grande do Sul – PUCRS, protocolo nº 09/04724.

Os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2), de acordo com a resolução 196/96 do conselho Nacional de Saúde, que estabelece as normativas envolvendo a Pesquisa com seres Humanos.

6 RESULTADOS

A amostra global do estudo foi de 147 indivíduos, dos quais 100 (68%) com SM sem eventos cardiovasculares e 47(32%) com SM e eventos, onde 13 (6,11%) tiveram IAM e 10 (4,7%) AVC. Do total de participantes, 108 (72,8%) eram do sexo feminino e 39 (26,5%) eram do sexo masculino ($p=0,017$). A idade média dos sujeitos com eventos foi de $61,26 \pm 8,5$ e de $59,32 \pm 9,92$ para os indivíduos sem eventos, não demonstrando diferença estatística entre os grupos ($p=0,279$).

Na tabela 1, observamos as características gerais dos sujeitos do estudo. Variáveis como peso, altura, IMC e circunferência abdominal apresentaram médias mais elevadas no grupo sem eventos. Quanto ao histórico familiar e fatores de risco (HAS, dislipidemia, Intolerância a glicose e tabagismo), houve predomínio no grupo com SM e eventos cardíacos, não demonstrando diferenças estatísticas. Doença vascular periférica, tabagismo prévio e a variável sexo foram estatisticamente significativos entre os grupos.

Tabela 1 – Características gerais dos indivíduos com SM com e sem eventos cardiovasculares

Variáveis	SM com evento	SM sem evento	P
Idade (anos)	n=47 61,3 ± 8,5	n=97 59,3 ± 9,9	0,279
Sexo (nº %)	n=47	n=99	
Feminino	28 (59,6)	79 (79,8)	0,017
Raça (nº %)	n=38	n=84	
Cor Branca	32 (84,2)	65 (77,4)	0,533
Peso (Kg)	n=44 79,3 ± 14,5	n=81 83,2 ± 16,8	0,206
Altura (m)	n=43 1,58 ± 0,10	n=78 1,59 ± 0,08	0,885
IMC (Kg/m ²)	n=43 31,6 ± 5,5	n=78 33,1 ± 6,0	0,163
Circ Abd (cm)	n=43 104,0 ± 11,2	n=79 108,3 ± 15,1	0,106
HAS (nº %)	n=47 43 (91,5)	n=97 84 (86,6)	0,564
Dislipidemia (nº %)	35 (74,5)	71 (73,2)	1,00
Intol. Glicose (nº %)	20 (42,6)	31 (32,0)	0,289
Tabag. Atual (nº %)	3 (6,4)	3 (3,1)	0,392
Tabag. Prévio (nº %)	n=47 25 (53,2)	n=96 32 (33,3)	0,036
DVP (nº %)	n=47 10 (21,3)	n=97 2 (2,1)	< 0,001

SM: Síndrome metabólica; n: número amostral; IMC: Índice de massa corporal; Circ Abd: circunferência abdominal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; Intol.glicose: intolerância a glicose; Tabag: Tabagismo; DVP: doença vascular periférica.

Após ajustes, análise de regressão logística foi realizada obtendo-se OR para as diferentes classes medicamentosas em conjunto com os grupos SM com eventos e SM sem eventos cardíacos. Associação positiva foi observada com o uso de beta-bloqueadores, estatinas, hipoglicemiantes orais, injetáveis e antiinflamatórios não- esteroidais, demonstrando que pacientes com SM com eventos são tratados de forma mais efetiva, pois estão sujeitos a maior risco. Resultados desta análise podem ser verificados na tabela 2.

Tabela 2 - Odds ratios ajustados para o uso de medicamentos nos diferentes grupos

Medicamentos	SM	SM	OR	IC 95%	P
	Com evento n=97	Sem evento N=47			
Diurético (nº %)	32 (68,1%)	72 (74,2%)	1,67	0,63-4,46	0,440
Beta-bloqueado (nº %)	38 (80,9%)	62 (63,9%)	0,57	0,20-1,52	0,039
IECA (nº %)	36 (76,6%)	56 (57,7%)	0,84	0,29-2,41	0,027
BCa (nº %)	8 (27,6%)	21 (21,6%)	0,88	0,27-2,82	0,516
BAT-1 (nº %)	3 (6,4%)	9 (9,3%)	2,25	0,37-13,55	0,556
Insulina (nº %)	15 (31,9%)	6 (6,2%)	0,12	0,04-0,38	<0,001
Glibenclamida (nº %)	17 (36,2%)	17 (17,5%)	0,31	0,13-0,76	0,014
Metformina (nº %)	29 (61,7%)	36 (37,1%)	0,74	0,30-1,87	0,005
AAS (nº %)	36 (76,6%)	46 (47,4%)	0,68	0,26-1,93	<0,001
Sinvastatina (nº %)	39 (83%)	42 (43,3%)	0,19	0,08-0,48	<0,001

SM: Síndrome metabólica; n: número amostral; IECA: Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; BCa: Bloqueadores dos canais de cálcio BAT-1: Bloqueadores dos receptores AT-1; AAS: Ácido acetil salicílico.

Posteriormente, marcadores inflamatórios e infecciosos e anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* foram comparados aos grupos com SM com e sem

eventos cardíacos prévios. De acordo com a tabela 3, IL-6 e TNF-alfa apresentaram níveis significativamente maiores nos indivíduos com eventos ($p=0,001$); já para a presença de anticorpos IgG para *Chlamydia pneumoniae* observou-se níveis mais elevados de positividade no grupo sem eventos (63%), enquanto que a IgA para o grupo com eventos (13%). Níveis séricos de PCR-us foram semelhantes entre os grupos não apresentando diferenças estatísticas.

Tabela 3 – Comparação entre citocinas inflamatórias e anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* em indivíduos com SM com e sem eventos cardíacos prévios

Variáveis	SM	SM	P
	com evento n=46	sem evento n=100	
IL-6 (pg/ml)	165,0 ± 16,3	106,6 ± 21,3	< 0,001
TNF-α (pg/ml)	216,4 ± 25,3	135,6 ± 12,1	< 0,001
PCR-us (Mg/l)	0,31 (0,01-2,00)	0,32 (0,03-20,30)	0,339
<i>C. pneumoniae</i> (nº %)	IgG		<0,001
	Positivo	22 (47,8)	
	Limítrofe	14 (30,4)	
	Negativo	10 (21,7)	
<i>C. pneumoniae</i> (nº %)	IgA		0,307
	Positivo	6 (13,0)	
	Limítrofe	1 (2,2)	
	Negativo	39 (84,8)	

SM: Síndrome metabólica; n: número amostral; IL-6: Interleucina 6; TNF-α: Fator de necrose tumoral-alfa; PCR-us: Proteína C reativa - ultra sensível; *C. pneumoniae*: *Chlamydia pneumoniae*; IgG: imunoglobulina G; IgA: Imunoglobulina A.

Diante da importância em comparar os grupos com SM, com e sem eventos cardiovasculares, foi realizada uma análise entre variáveis inflamatórias e infecciosas associadas a dois eventos cardiovasculares, o IAM e o AVC.

A tabela 4 apresenta o comportamento dos marcadores inflamatórios e a positividade para anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG e IgA dos indivíduos com SM com IAM comparados com indivíduos com SM sem eventos. Um total de 13 sujeitos compõe o grupo dos portadores de SM e IAM. A média de idade destes indivíduos foi de $56,31 \pm 10,4$ anos, sendo 6 (46,2%) do sexo feminino e 7(53,8%) do sexo masculino. Níveis inflamatórios foram significativamente maiores ($p=0,001$) quando comparados aos controles. Marcador de fase aguda (PCR-us) assim como a presença de anticorpos anti- *Chlamydia* IgG e IgA predominaram nos pacientes com IAM, não havendo diferença significativa.

Tabela 4 – Comparação entre marcadores inflamatórios e anticorpos IgG e IgA para *Chlamydia pneumoniae* entre pacientes com SM com e sem IAM

Variáveis	SM	SM	P
	com IAM n=13	Sem evento n=130	
IL-6 (pg/ml)	164,08 \pm 17,5	121,97 \pm 32,4	< 0,001
TNF- α (pg/ml)	208,2 \pm 25,8	156,84 \pm 40,1	< 0,001
PCR-us (mg/l)	0,34 (0,01-1,06)	0,31 (0,01-20,30)	0,649
<i>C. pneumoniae</i> (nº %)	IgG		0,417
	Positivo	8 (61,5)	75 (57,7)
	Limítrofe	3 (23,1)	17 (13,1)
	Negativo	2 (15,4)	38 (29,2)
<i>C. pneumoniae</i> (nº %)	IgA		0,168
	Positivo	3 (23,1)	9 (6,9)
	Limítrofe	0 (0,0)	6 (4,6)
	Negativo	10 (76,9)	115 (88,5)

SM: Síndrome metabólica; n: número amostral; IAM: Infarto agudo do miocárdio; IL-6: Interleucina 6; TNF- α : Fator de necrose tumoral-alfa; PCR-us: Proteína C reativa - ultra sensível; *C. pneumoniae*: *Chlamydia pneumoniae*; IgG: imunoglobulina G; IgA: Imunoglobulina A.

Análogo aos dados anteriores, a tabela 5 apresenta a mesma comparação entre as variáveis, mas com relação a indivíduos com AVC, totalizando 10 sujeitos neste grupo sendo comparados ao grupo controle. A média de idade destes indivíduos foi de $64,6 \pm 7,6$ anos, sendo 7 (70,0%) do sexo feminino e 3(30,0) do sexo masculino. Semelhante ao que ocorreu com os sujeitos com IAM, os biomarcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α), foram significativamente maiores em comparação aos que não apresentaram nenhum evento. Manteve-se também a proporção de positividade para anticorpos anti- *Chlamydia* IgG e IgA e PCR-us, semelhante ao ocorrido com os sujeitos com IAM, não mostrando-se significativa entre os grupos.

Tabela 5- Comparação entre biomarcadores inflamatórios e positividade para *Chlamydia pneumoniae* em sujeitos com SM com e sem AVC.

Variáveis	SM	SM	P
	com AVC n=10	sem evento n=133	
IL-6, pg/ml	166,80 \pm 16,08	122,71 \pm 32,53	< 0,001
TNF- α , pg/ml	227,10 \pm 27,65	156,58 \pm 38,34	< 0,001
PCR-us, mg/l	0,29 (0,06-1,19)	0,32 (0,01-20,30)	0,704
<i>C. pneumoniae</i> , nº %	IgG		0,805
	Positivo	6 (60,0)	77 (57,9)
	Limítrofe	2 (20,0)	18 (13,5)
	Negativo	2 (20)	38 (28,6)
<i>C. pneumoniae</i> , nº %	IgA		0,248
	Positivo	2 (20,0)	10 (7,5)
	Limítrofe	0 (0,0)	6 (4,5)
	Negativo	8 (80,0)	117 (88,0)

SM: Síndrome metabólica; n: número amostral; AVC: Acidente vascular cerebral; IL-6: Interleucina 6; TNF- α : Fator de necrose tumoral-alfa; PCR-us: Proteína C reativa - ultra sensível; *C. pneumoniae*: *Chlamydia pneumoniae*; IgG: imunoglobulina G; IgA: Imunoglobulina A.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α e IL-6, e de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* em pacientes com SM com e sem eventos cardiovasculares, em especial IAM e AVC. Os resultados mais expressivos e descritos anteriormente, estão relacionados com os marcadores inflamatórios em pacientes com eventos e anticorpos IgG para *C. pneumoniae* quando comparados os grupos com e sem eventos, estatisticamente significativos.

A SM é definida como uma constelação de fatores de risco de origem metabólica que promove o desenvolvimento de aterosclerose, doenças vasculares e DM2. Porém, o maior desafio para os pesquisadores está em saber se a SM realmente é preditora de alterações cardiovasculares, além de seus componentes individuais, ou se há um processo patológico subjacente que liga todos os fatores metabólicos.¹¹³ Fatores de risco associados à reação inflamatória e a resposta imunológica em conjunto, são os principais requisitos que levam ao processo aterosclerótico.¹¹³

Desde a década de 80 quando se demonstrou pela primeira vez a associação entre infecção e aterosclerose, vários agentes infecciosos foram investigados sendo a *Chlamydia pneumoniae* um dos patógenos que apresentava maiores evidências na presença de doença aterosclerótica estável, no IAM e no AVC. Um estudo prévio, revisando artigos publicados entre janeiro de 1966 e outubro de 2002, observaram que a *chlamydia pneumoniae* possui associação

com aterosclerose através de estudos soropidemiológicos e patológicos, mostrando elevados títulos deste agente e evidências de lesão aterosclerótica.¹¹⁴

No entanto, resultados de vários estudos se mostraram contraditórios quando testaram os efeitos na diminuição de eventos cardiovasculares de antibióticos anti-*Chlamydia pneumoniae* (anti-Cp), colocando em dúvida a presença de infecção e de doenças aterosclerótica.¹¹⁵ Desta forma, a principal dúvida entre os estudos é com relação à verdadeira ação do agente infeccioso, se haveria iniciação ou contribuição deste patógeno na formação ou evolução da placa.

Como pode ser observado em nossa análise, quando comparamos indivíduos com SM, com e sem eventos, houve um predomínio de positividade de imunoglobulina da classe G em ambos os grupos, porém com maior percentual nos sujeitos sem eventos cardiovasculares, mostrando-se estatisticamente significativos. Esses resultados podem ter sido apenas por chance, isto é, ao acaso, tendo em vista o pequeno número de pacientes com eventos na amostra avaliada. Além disso, quando associamos a variável IgG com IAM e AVC as proporções de positividade se mantiveram semelhantes, com predomínio no grupo com eventos, porém sem significância estatística. Com relação a IgA, obtivemos maior positividade nos pacientes com evento em todas as associações, sem significância estatísticas.

Segundo Maia et al., a IgG, é uma imunoglobulina que tem uma vida média de 20 a 30 dias e é o anticorpo que melhor expressa a atividade do processo infeccioso, em decorrência de reinfecções prévias. A presença deste evento poderia estar restrita apenas aos mecanismos de instabilidade da placa, pois o

grupo sem eventos poderia estar com um processo aterosclerótico em andamento.¹¹⁵

Neste estudo, a maioria dos pacientes eram obesos, seguido de pacientes que estavam com sobrepeso e os marcadores inflamatórios mostraram-se elevados, conferindo desta forma associação entre estas variáveis e medidas antropométricas como o IMC e o perímetro abdominal, características importantes presentes na SM.

Entretanto, vários estudos propõem verificar a relação dos anticorpos contra *Chlamydia pneumoniae* com a ocorrência ou não de eventos cardiovasculares. Não está claro na literatura se a *C. pneumoniae* seria um fator de risco para aterosclerose. Ustunsoy et al.,¹¹⁶ avaliou esta relação medindo a soroprevalência de anticorpos IgG em pacientes que foram submetidos a cirurgia para aterosclerose periférica versus pacientes saudáveis. Foi encontrada 60% de soroprevalência de IgG para *C. pneumoniae* no grupo em estudo e 40% no grupo controle. Resultados semelhantes foram obtidos em nosso estudo quando avaliamos pacientes com IAM (61,5%) e AVC (60%).

Associação também foi encontrada em estudo de soroprevalência realizada com pacientes com idade inferior a 45 anos, no sul da Índia, acometidos de derrame agudo isquêmico. Foi encontrada uma positividade de anticorpos IgG para *C. pneumoniae* de 27,5% e de 5% de anticorpos IgA nos mesmos pacientes, sempre comparados a um grupo controle.¹¹⁷ Em nossa pesquisa foram encontrados valores bem superiores para os pacientes com AVC em comparação aos pacientes com SM sem evento.

Em contradição, um estudo preliminar para verificar a associação de soropositividade de *C. pneumoniae* com doença arterial isquêmica em análise

multivariada, observou que não existe essa associação principalmente depois de ajustar para sexo, idade (OR: 1,00 95% CI 0,54-1,83) e outros fatores de risco para aterosclerose (OR:0,99, 95% CI 0,53-1,84).¹¹⁸

Por outro lado, se considerarmos os resultados limítrofes encontrados em nosso estudo, como positivos, observaríamos uma maior proporção de IgG em pacientes com evento. O recomendável na literatura seria repetir o teste novamente 2 a 4 semanas, no mínimo duas vezes, coletando uma nova amostra de sangue. Para detecção de anticorpos anti chlamydia em testes imunoenzimáticos (Elisa), as amostras são consideradas positivas se o valor da absorbância for maior do que 10% do valor do "CUT off", limite de corte, e negativas 10% abaixo. Neste caso, optamos por manter os resultados devido ao número amostral dos pacientes com evento ser muito pequeno e a utilização deste método laboratorial é devido à disponibilidade do mesmo no nosso hospital.

Higuchi e cols., 2000, através de necropsia, visualizaram uma grande quantidade de células infectadas pela *Chlamydia pneumoniae* (Cp) em placas de ateroma identificando também a presença de outro agente patógeno chamado *Mycoplasma pneumoniae* (Mp), que se caracterizaria como um superantígeno com necessidades de colesterol para sobreviver.¹¹⁹ A partir deste momento surge uma hipótese de que a Mp funcionaria como um gatilho para a ativação da Cp ocasionando a instabilidade da placa aterosclerótica.¹¹⁵

Fatores genéticos também podem predispor a uma maior suscetibilidade à infecção crônica. Foi sugerido recentemente que apo lipoproteína E, o alelo e 4 que também predispõe a aterosclerose é significativamente associados com infecção crônica por *C. pneumoniae* em pessoas com artrite. Certos antígenos HLA-DR também estão ligados aos marcadores de infecção crônica por *C.*

pneumoniae em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). O receptor CD14 interfere na ativação de monócitos por lipopolissacarídeo (LPS), e uma elevada densidade destes receptores está associada a uma maior frequência do alelo T em pacientes com IAM do que nos controles. *C. pneumoniae* e *Helicobacter pylori*, como as bactérias gram-negativas, tem LPS e, assim, a reação determinada geneticamente de monócitos de acolhimento aos estímulos infecciosos podem desempenhar um importante papel na aterogênese.¹²⁸

Proteínas de choque térmico (Hsp) originárias de agentes inflamatórios como a *Chlamydia pneumoniae*, são consideradas homólogas às Hsp endoteliais de 60 kilodaltons (kDa). Estas participam diretamente da aterogênese ao estimular a migração de células musculares lisas para a camada íntima e ativarem monócitos. Anticorpos cruzados anti-Hsp poderiam acelerar o dano endotelial autoimune.¹²⁰

Outra pesquisa realizada com ratos analisou a correlação entre a duração da infecção por *C. pneumoniae* e o desenvolvimento do processo aterosclerótico na aorta, avaliando os níveis de TNF- α , Il-1b, IL-8, moléculas de adesão VCAM-1 e o desenvolvimento de células espumosas. Observou-se um aumento destas expressões no tecido aórtico ocorrendo infecção extracelular em todas as fases e infecção intracelular começando na fase subaguda. No 5º mês ocorreu formação de gordura (fase aguda), 7º mês formação de placas ateroscleróticas (fase subaguda) com liberação de leucócitos (progressão fase crônica) no 9º mês.¹²¹

Investigação mais completa para verificar a soropositividade de *C. pneumoniae* em pacientes com CAD e o aumento de marcadores inflamatórios, gravidade da aterosclerose e fatores de risco tradicionais para eventos cardiovasculares foram descritos por Yavuz et al.,¹²² observando que a

soropositividade para *C. pneumoniae* IgG e IgA esteve significativamente associada com a presença de CAD ($p=0.005$) sendo fator independente para doença aterosclerótica ($p=0.005$). Elevadas concentrações de IL-6 ($p=0.027$) e triglicérides ($p=0.038$) e baixos níveis de HDL ($p=0.038$) foram significativamente preditoras para soropositividade à *C. pneumoniae*. Concentrações inflamatórias de TNF e IL6 entre os pacientes com SM com e sem eventos cardíacos foram mensurados uma única vez. Evidenciamos um aumento com níveis significativos nestes marcadores principalmente quando verificamos seu comportamento diante dos eventos cardiovasculares, estando de acordo com a literatura. Segundo Volp et al.,⁵³ indivíduos com doença cardíaca apresentam níveis elevados de IL-6, podendo apresentar risco relativo de 2,11 para óbito dentro de 24 meses. Neste contexto, níveis desta citocina podem predizer morbidade em pessoas saudáveis e mortalidade em pessoas que já apresentaram algum evento cardíaco.

Da mesma forma, o TNF-alfa também está envolvido no processo inflamatório. Assim como a IL-6 ele é considerado um mediador central da resposta de fase aguda, pois também determina a produção e a elevação de concentrações plasmáticas do fibrinogênio, PAI-1 e da PCR-us.⁵⁷ Indivíduos com excesso de peso ($>27\text{Kg/m}^2$) possuem níveis mais elevados de TNF- α em comparação a sujeitos com peso normal. Contudo a TNF- α possui correlação com os componentes da SM, podendo predizer risco de doenças cardiovasculares e infarto, com risco relativo de 3,09 para óbito dentro de 24 meses, de acordo com a literatura, mesmo sendo um marcador independente para IAM.⁵³

Quanto ao marcador de fase aguda, níveis séricos de PCR-us mantiveram-se iguais nos dois grupos, não mostrando significância estatística. Mesmo quando

associamos a PCR-us com infarto ou AVC, estes valores mantiveram-se inalterados.

A hipótese que justificaria este resultado é possivelmente devido a esses pacientes estarem sob rígido tratamento medicamentoso, principalmente com estatinas, que agem melhorando a função endotelial, reduzindo a inflamação vascular, estabilizando a placa aterosclerótica, entre outras,¹²³ constituindo-se um fator protetor destes eventos como observado na tabela 2. A eficácia da terapia com estatinas está diretamente relacionada com a diminuição dos níveis de colesterol LDL e PCR-us. Pacientes que sofreram algum tipo de evento normalmente são tratados de forma mais agressiva, com uma diversidade de medicamentos como vimos em nosso estudo, a fim de controlar e evitar outros eventos. Por outro lado, pacientes que se encontram na faixa de risco são controlados e orientados de forma a prevenir eventos futuros.

A PCR-us desempenha papel fundamental como proteína de fase aguda, sendo sintetizada pelo fígado e regulada por citocinas, dentre elas a IL-6 e TNF- α . Sua elevação ocorre durante infecções ou processos inflamatórios. Pequenos aumentos sugerem inflamações crônicas semelhantes à aterosclerose e seus níveis podem triplicar na presença de doenças vasculares periféricas.¹²⁴ De acordo com o *Physicians Health Study*¹²⁵ indivíduos com altos níveis de PCR-us, independente do nível de dislipidemia, apresentam grande risco de sofrer IAM. O PCR-us estimula os monócitos a produzir o fator tissular e citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF), estimula ainda a expressão e a atividade do PAI-1 e juntamente com o fibrinogênio, marcador de inflamação sistêmica, prediz eventos cardíacos independente dos riscos convencionais.⁵³

De acordo com a literatura foram estabelecidos pontos de corte para determinar baixo (< 1,0 mg/l), médio (1,0 – 3,0 mg/l) e alto risco (>3,0 mg/l) de doenças cardíacas, correspondendo a tercis de valores séricos de PCR-us em população adulta. Sujeitos que estão no nível de alto risco aumentam duas vezes o risco relativo de eventos cardíacos quando comparados a indivíduos de baixo risco.¹²⁶ Estudos revelam que pessoas com SM possuem valores séricos de PCR-us significativamente maiores do que pessoas sem SM, 1,0 (0,5-2,0) e 0,3 (0,2-0,45) respectivamente. Os resultados obtidos no presente estudo para essa variável ficaram abaixo do esperado para a população com SM e sem eventos em 0,32 (0,03-20,30), sem significância estatística (0,637), o mesmo ocorrendo quando comparamos com IAM e AVC, demonstrando mais uma vez a possível eficácia e o controle através de medicamentos. Além disso, atualmente mais de vinte estudos epidemiológicos prospectivos demonstram que a PCR-us prediz, independentemente riscos de eventos cardiovasculares.¹²⁶

Estudo realizado por Marcinkowski et al.,¹²⁷ avaliando marcadores inflamatórios dez semanas depois do IAM observou que pacientes com episódios recorrentes tinham aumentos significativos de marcadores inflamatórios, entre eles a PCR-us, nas 10 semanas seguintes ao IAM. Porém, pacientes com eventos coronarianos entre o décimo dia e a décima semana não apresentaram aumento destes marcadores, mostrando que eles são considerados fatores de risco independente para eventos cardiovasculares recorrentes.

Doença vascular periférica e tabagismo prévio, também mostraram resultados mais significativos quando comparados os dois grupos. Infecções por *C. pneumoniae* são mais comuns em pacientes fumantes do que em não fumantes. Estudo de estimativa de risco relativo realizado na Finlândia para

soropositividade de *C.pneumoniae* mostrou que indivíduos que fumam possuem 1,5 vezes mais chances de ter infecção por este patógeno do que os que nunca fumaram. Além disso, a presença de título de anticorpos positivos para IgG e IgA são mais comuns em fumantes e exfumantes do que em não fumantes independente da idade.¹²⁸

Quando pesquisas avaliam os efeitos da infecção por *C.pneumoniae* e os marcadores da SM, que se caracteriza por elevado IMC, hiperglicemia, hipertensão e baixos níveis de colesterol HDL, a associação da presença do patógeno com a SM aumentam até seis vezes o risco de ocorrência de doença arterial coronariana. Em hipercolesterolemia familiar hereditária, anticorpos anti-*C.pneumoniae* são mais freqüentemente encontrados em pessoas que tiveram eventos cardíacos do que indivíduos saudáveis.¹²⁸

Várias mudanças no metabolismo lipídico podem ocorrer durante um processo infeccioso. Reconhece-se que as citocinas, especialmente fator de necrose tumora-alfa (TNF- α), interleucina (IL) -1, e IL-6, estejam envolvidas nesta ação. Tais mudanças podem ser consideradas como parte da resposta da infecção de fase aguda, que inclui efeitos notáveis sobre o padrão de lipídios no soro, e infecções causadas por bactérias gram-negativas como a *C.pneumoniae*, que afetam especialmente triglicerídeos e níveis de colesterol HDL. Este efeito tem sido atribuído à ação de LPS, uma endotoxina de bactérias gram-negativas. A administração de LPS provoca uma diminuição nos níveis de colesterol HDL em primatas e hamsters sírios, enquanto a administração de TNF- α e IL-1 resulta em uma rápida elevação dos níveis de triglicérides seguido por um aumento nos níveis de colesterol. Além disso, um perfil lipídico aterogênico está associado com a presença de anticorpos contra *C.pneumoniae* em homens saudáveis, sendo

que estes anticorpos IgG e IgA persistem ao longo de 3 anos, indicando que uma infecção crônica pode afetar a incidência de triglicérides e diminuir os níveis de HDL, ambos conhecidos fatores de risco para doença coronariana, além de estar associado ao excesso de peso.¹²⁸

Neste contexto, este estudo demonstrou que a SM é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares associada a marcadores inflamatórios e infecciosos. Hipóteses de que a *chlamydia pneumoniae* estaria envolvida no início ou progressão da formação da placa ainda são necessárias serem aprofundadas. Estudos são indispensáveis no sentido de padronizar e disponibilizar métodos diagnósticos confiáveis para a detecção e monitoramento deste processo inflamatório, visando principalmente medidas preventivas e de tratamento.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que se refere às potenciais limitações de nosso estudo, é importante fazermos algumas considerações:

- Avaliamos um grupo de pacientes com SM que fazem parte de uma corte de um banco de dados, com e sem eventos cardiovasculares prévios. Na amostra encontram-se pequeno número de pacientes com SM, com eventos cardiovasculares, que serviram de base para comparação com pacientes com SM, sem eventos, o que pode ter contribuído para uma análise estatística mais robusta.

- Com relação aos valores limítrofes encontrados para anticorpos anti *chlamydia pneumoniae* IgG e IGA, é importante considerar que nosso estudo não avaliou pacientes em fase aguda, o que provavelmente também dificultou a detecção destes anticorpos, período em que possivelmente estejam mais elevados. Além disso, a maioria dos estudos publicados avaliando a associação de *Chlamydia pneumoniae* e aterosclerose ou síndrome metabólica fazem comparações com grupos saudáveis, o que não ocorreu neste trabalho dificultando uma análise comparativa final.

- O presente estudo mostra a realidade do que realmente acontece na prática diária, mundo real, de um ambulatório voltado à pacientes com risco cardiometabólico, além de contribuir para o desenvolvimento de pesquisas futuras, permitindo estudos mais aprofundados, com técnicas padronizadas, acompanhamento por tempo mais prolongado com um maior número de sujeitos, visando esclarecer o complexo processo aterosclerótico e seus marcadores inflamatórios e infecciosos envolvidos.

9 CONCLUSÕES

- 1- Marcadores inflamatórios (IL-6 e TNF- α) apresentaram níveis significativamente maiores nos indivíduos com SM com eventos cardiovasculares quando comparados ao grupo com SM, sem eventos, o mesmo ocorrendo quando associamos sujeitos com SM com e sem IAM e AVC.
- 2- Nenhuma diferença significativa foi evidenciada com relação aos níveis de PCR-us entre pacientes com SM, com e sem eventos prévios.
- 3- Os anticorpos IgG anti-*Chlamydia pneumoniae* foram significativamente maiores em pacientes com SM, sem evento quando comparados com sujeitos com SM, com eventos.
- 4- Na associação entre SM com IAM e AVC e SM sem eventos não foi verificada diferenças estatisticamente significantes nos níveis de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG e IgA.

10 REFERÊNCIAS

- 1 James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M, The worldwide obesity epidemic. *Obesity Res.* 2001;9(4):228-33.
- 2 Meigs. JB. The metabolic syndrome. *Bmj.*2003;327:61-2.
- 3 Cankurtaran M, Halil M, yavuz BB, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerontol Geriatr.*2006;50:230-8.
- 4 Luciane B. Salaroli; Geovane C. Barbosa; José G. Mill; Maria C.B. Molina. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(7):1143-52.
- 5 Cabrera LB, Gebara OCE, Diament J, Nussbacher A, Rosano G, Wajngarten M. Metabolic syndrome, abdominal obesity, and cardiovascular risk in elderly women. *Int J Cardiol.*2007;114:224 -229
- 6 Bahia L, Aguiar LGK, Villela NR, Bittino D, Bouskela E. O endotélio na Síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(2):291-303.
- 7 Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.*2000;21(6):697-738.
- 8 Yudkin JS. Resistência a insulina e a síndrome metabólica – ou as armadilhas da epidemiologia. *Diabetologia.* 2007;50(8):1576-86.
- 9 Sess R, Nicoletti M, Di Pietro M, Schiavoni G, Santino I, Zagaglia C, Del Piano M, Cipriani P. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: current atate and future prospectives. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(1):9-14.
- 10 Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis. Na alternative view on na outdated hypothesis. *Pharmacol Rep.* 2008;60(1):85-92.
- 11 Schmidt MI, Duncan BB, Duncan MS. Síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editores. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências.* 3. ed. Porto Alegre: ArtMed; 2004. p. 589-95.
- 12 Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):537-49.
- 13 Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and

International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1157-59.

14 Eckel RH. A síndrome metabólica. In: Longo DL, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL. *Harrison – medicina interna.* 17. ed. São Paulo; 2005. v. 2. p. 1509-13.

15 Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care.* 2002;25:829-34.

16 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24 (4):683-89.

17 Ford ES, Gines WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-59.

18 Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(3):p.456-65.

19 Rigo JC; Vieira JL; Dalacorte RR; Reichert CL. Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 93(2):85-91.

20 Simopoulos AP. Genetic variation and evolutionary aspects of diet. In: Papas A, editor. *Antioxidants in nutrition and health.* Boca Raton: CRC Press, 1999. p. 65-88.

21 Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33:351-75.

22 Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome. report of the American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation.* 2004;109:551-56.

23 Libby P. Patogenia, prevenção e tratamento da aterosclerose. In: Longo DL, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL. *Harrison – medicina interna.* 17. ed. São Paulo; 2005. v. 2. p.1501-09.

24 Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):230-38.

25 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.

26 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. Metabolic Syndrome :prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2006;29:2471-6.

27 De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;(14):173-94.

28 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus profisional report of a WHO consultation. *Diabet Méd*. 1998;(15):539-53.

29 Rigo JC. Prevalência de syndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos [dissertação]. Porto Alegre (RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2007.

30 The IDF worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006 [capturado em 2008 Jul 01]. Disponível em: www.idf.org/home/index.cfm

31 National Cholesterol Education Program Adult Program Panel III. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adults treatment panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.

32 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Francklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JÁ, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: na American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.

33 I-DBSM, I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. 2005. [capturado em 2007 Out 10]. Disponível em www.sbh.org.br.

34 Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATPIII). *Jama*. 2001;285:2486-97.

35 IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose- Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. [capturado em 2010 Fev 12]. Disponível em: [http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/IV_diretriz DA.asp](http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2007/IV_diretriz_DA.asp).

36 Despres JPaLL. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006;444(7121):881-87.

37 Fleming, RM. The pathogenesis of vascular disease. Textbook of Angiology. 1999:787-98.

38 Saad MJA, Zanella MT, Ferreira SRG. Síndrome metabólica: ainda indefinida, mas útil na identificação do alto risco cardiovascular. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(2):p.161-62.

39 Picon PX, Zanatta CM, Gerchman F, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006;50(2):p.264-70.

40 Ribeiro Filho FF; Zanella MT. Síndrome metabólica e diabetes Tipo 2. In: Nobre F, Serrano Jr, CV. Tratado de cardiologia. Barueri/SP: Manole; 2005. p. 341-53.

41 Svedberg J, Bjorntorp S, Smith U et al. Free-fatty acid inhibition of insulin binding, degradation, and action in isolated rat hepatocytes. Diabetes 1990;39:570-74.

42 Carr MC, Brunzell JD. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:2601-07.

43 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365:1415-1428.

44 Souza MSS, Damasceno DC; Calderon IMP, Rudge MVC. Relação entre adiponectina e distúrbios metabólicos. Femina. 2004;32(10):847-50.

45 Krull M, Kluken AC, Wuppermann FN et al. Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with Chlamydia pneumoniae. Journal Immunology. 1999;162:4834-41.

46 Wajchenberg BL, Marcia Nery M, Cunha MR, Maria Elizabeth Rossi da Silva. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53(2):145-50

47 Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. Relação entre adiponectina e distúrbios metabólicos. Relationship between adiponectin and metabolic disorders. 1973;32(10):847-50.

48 Montague CT, Rahilly S. Perfils of portliness: causes and consequences of visceral obesity. Diabetes. 2000;49:883-88.

49 Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. Diabetes Metab Res Rev. 2002;18:5-9.

50 Marin P, Anderson B, Ottosson M et al. The morphology and metabolism of intra abdominal adipose tissue in men. Metabolism. 1992;41:1242-48.

51 Barzilay J, Freedland E. Inflammation and its association with glucose disorders and cardiovascular disease. *Treat Endocrinol*. 2003;52:85-94.

52 Groop LC, Saloranta C, Shank M, Bonadonna RC, Ferrannini E, De Fronzo RA. The role of free fatty acid metabolism in the pathogenesis of insulin resistance in obesity and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):96-107.

53 Pickup JC. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:813-23.

54 Barbalho SM, Mclellan KCP, Lerario AC. A síndrome metabólica e sua relação com a resistência à insulina, disfunção endotelial e aterogênese. Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição. *Nutrire - Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição* [periódico online], 2007 [capturado 2007 Out 18];32(1):65. Disponível em: www.sban.com.br/educacao/nutrire/32-1/nut32-1_7.htm

55 Barreto-Filho JAS. Síndrome metabólica: um estado pró-trombótico. *Revista da Sociedade de Cardiologia de São Paulo*. 2004;14(4):590-95.

56 Hermsdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2004;48(6):803-11.

57 Francisco G, Hernandez C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta*. 2006;369:1-16.

58 Klein J, Perwitz N, Kraus D, Fasshauer M. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17(1):1-7.

59 Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1876-90.

60 Dandona P, Chaudhuli A, Ghanim H, Mohanty P. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effects of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:15-26.

61 Hackam GD, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA*. 2003;290:932-40.

62 Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.

63 Dzau V. Markers of malignancy across the cardiovascular continuum: interpretation and application. *Circulation* [periódico online]. 2004 [capturado 2009 Nov 15]; 109 suppl IV:IV-1–IV-2. Disponível em: <http://www.circulationaha.org>.

64 Roberts W. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *American Heart Journal*. 1995;130:580-600.

65 Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature*. 2000;407:233-41.

66 Terra LN, Ehlers OR. Ácidos graxos omega 3 e aterosclerose. In: Clemente E, Jeckel-Neto EA. Aspectos biológicos e geriátricos do envelhecimento. Porto Alegre: EDIPUCRS; 1998. p.135-47.

67 Gottlieb MG, Bonardi G, Moriguchi EH. Fisiologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica* [periódico online]. 2005 Jul Set [capturado 2009 Out 21]; 15(3):203-207. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1568/1171>.

68 McGill Jr HC, McMahan CA, Zieske AW et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation*. 2000;102:374-9.

69 Association AH. Heart disease and stroke statistics -- Update. 2004.

70 Borges RBK. IgA autoantibody to beta2-glycoprotein I and metabolic syndrome [dissertação na internet]. Porto Alegre; 2009 [capturado em 2009 Out 15]. Disponível http://tede.pucrs.br/tde_busca/arquivo.php?codArquivo=222

71 Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med*. 2002(8)1211-7.

72 Gottlieb MG; Associação entre síndrome metabólica, albumina modificada pela isquemia (IMA) e biomarcadores aterotrombóticos [tese]. Porto Alegre (RS): Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2009.

73 Yla-Herttuala S, Palinsky W, Rosenfeld ME, Parthasarathy S, Carew TE, Butler S et al. Evidence for presence of oxidatively modified low-density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J Clin Invest*. 1989;85:1086-95.

74 Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs DR. Association Between Circulating Oxidized Low-Density lipoprotein and Incidence of the Metabolic Syndrome. *JAMA*. 2008;299(19):2287-93.

75 Gottlieb MG, Schwanke CH, Santos AF, Jobim PF, Mussel DP, da Cruz IB Association among oxidized LDL levels, MnSOD, apolipoprotein E polymorphisms, and cardiovascular risk factors in a south Brazilian region population. *Genet Mol Res*. 2005;4(4):691-703.

76 Kobayashi K, Atsumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, et al. Circulating oxidized LDL form complexes with beta2-glycoprotein I: implication as atherogenic autoantigen. *J Lipid Research*. 2003;44:716-26.

77 Weinbrenner T, Schroder H, Escurriol V, Fito M, Elosua R, Vila J et al. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6):1438-9.

78 Jará LJ, Medina G, Vera-Lastra O. Systemic antiphospholipid syndrome and atherosclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;32(2):172-7.

79 Isner JM, Kearney M, Bortman S, Passeri J. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation.* 1995;91(11):2703-11.

80 Holvoet P. Relation between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneeskd Belg.* 2008;70(3):193-219.

81 Passos MRL, Bravo RS, Varella RQ. Infecções por chlamydia trachomatis. In: Passos, MRL. Doenças sexualmente transmissíveis (DST5). 5. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2005. p. 269-85

82 Igietseme JU, Ward ME. Chlamydia update. *Expert Rev Vaccines.* 2004;3(6):639-42.

83 Manavi K. A review on infection with Chlamydia trachomatis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(6):941-51.

84 Campbell LA, Kuo CC, Grayston JT et al. Chlamydia pneumoniae and cardiovascular disease. *Emerging Infectious Diseases.* 1998;4:571-79.

85 Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA et al. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clinical Microbiology Review.* 1995;8:451-61.

86 Grayston JT, Wang S. History of Chlamydia pneumoniae (TWAR). In: Allegra L, Brasi F, editores. Chlamydia pneumoniae: the lung heart. Springer. 1999:1-8.

87 Laurila A, Bloigu A, Na"yha" S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is associated with a serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:2910-3.

88 Tarantino AB. Doenças pulmonares. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.

89 Kalayoglu MV, Perkins BN, Byrne GI. Chlamydia pneumoniae - infected monocytes exhibit increased adherence to human aortic endothelial cells. *Microbes Infect.* 2001;3:963-69.

90 Hammerschlag MR. The intracellular life of chlamydiae. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2002;13(4):239-48.

91 Watson C, Alp NJ. Role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(8):509-31.

92 Krull M, Kluken AC, Wuppermann FN, Fuhrmann O, Magerl C, Seybold J et al. Signal transduction pathways activated in endothelial cells following infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Journal Immunology*. 1999;162:4834-41.

93 Yang ZP, Kuo CC, Grayston JT. Systemic dissemination of *Chlamydia pneumoniae* following intranasal inoculation in mice. *J. Infect. Dis.* 1995;171:736-38.

94 Campbell LA, Kuo CC. *Chlamydia pneumoniae*: an infectious risk factor for atherosclerosis? *Nature Reviews Microbiology*. 2004;2:23-32.

95 Kalayoglu MV, Hoerneman B, La Verda D et al. Cellular oxidation of low-density lipoprotein by *Chlamydia pneumoniae*. *Journal Infections Diseases*. 1999;180:780-90.

96 Krüll M, Maass M, Suttorp N, Rupp J. *Chlamydia pneumoniae*. Mechanisms of target cell infection and activation. *Thrombosis Haemostasis*. 2005;94:319-26.

97 Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, Rodgers GM. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *Journal Investigation Medicine*. 1997;45:168-174.

98 Saikku P, Leinonen M, Matilla K. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988;2:983-86.

99 Godzik KL, O'Brien ER, Wang SK, Kuo CC. In vitro susceptibility of human vascular wall cells to infection with *Chlamydia pneumoniae*. *Journal Clinical of Microbiology*. 1995;33:2411-14.

100 Kaukoranta-Tolvanen SS, Leitinen K, Saikku P et al. *Chlamydia pneumoniae* multiples in human endothelial cells in vitro. *Microbial Pathogenesis*. 1994;16:313-19.

101 Poikonen K, Lajunen ST, Silvennoinen-Kassinen M, Paldanius M, Leinonen M, & Saikku P. Susceptibility of human monocyte-macrophages to *Chlamydia pneumoniae* infection in vitro is highly variable and associated with levels of soluble CD14 and *C. pneumoniae* IgA and human HSP-IgG antibodies in serum. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2008;67(3):279-84.

102 Takaoka N, Campbell LA, Lee A, Rosenfeld ME, Kuo CC. *Chlamydia pneumoniae* infection increases adherence of mouse macrophages to mouse endothelial cells in vitro and to aortas ex vivo. *Infect. Immun*. 2008;76(2):510-14.

103 Campbell LA, Blessing E, Rosenfeld M, Lin T, KUo CC. Mouse models of *C.pneumoniae* infection and atherosclerosis. *J. Infect.Dis.* 2000;181 Suppl 3:508-13.

104 Fong IW, Chiu B, Viira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* Infection. *J. Clin. Microbiol.* 1997;35:48-52.

105 Blessing E, Lin TM, Campbell LA et al. *Chlamydia pneumoniae* induces inflammatory changes in the heart and aorta of normocholesterolemic C57BL/6Jmice. *Infect Immun.* 2000;68:4765-68.

106 Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm JA et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:404-07.

107 Danesh J, Whinaup P, Walker M et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: Prospective study and meta-analysiss. *British Medical Journal.* 1992;82:158-61.

108 Devaraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the proinflammatory and pro-coagulant status. *Endocrinol Metabol Clin N Am.* 2004;33:431-53.

109 Nabipour I, Vahdat K, Jafari SM, Pazoki R, Sanjdideh Z. The association of metabolic syndrome and *Chlamydia pneumoniae*, helicobacter pylori, cytomegalovirus, and herpes simplex virus type 1: The Persian Gulf Healthy Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2006;5(25):1-6.

110 Ministério da Saúde. *Cadernos de Atenção Básica.* 2006 [capturado 2009 Nov 22]. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/dab/docs/publicacoes/cadernosab/abcad14.pdf>

111 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure. U. S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure. 2004.

112 Joint National Committee on Prevention, Detection, Evolution and Treatment of Higt Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evolution and Treatment of Higt Pressure. *JAMA.* 2003; 289(19):2560.

113 Amini F. Metabolic syndrome, insulin resistance and oxidative stress: adding insights to improve cardiovascular prevention. *Journal of Hypertension.* 2009; 27:1352-54.

114 Murat V, Kalayoglu MD, Peter Libby, Gerald I. Byrne. Chlamydia pneumoniae as an Emerging Risk Factor in Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2002;288:2724-31.

115 Maia IL, Nicolau JC, Machado MN, Maia LN, Takakura IT, Cordeiro JA, et al. Prevalência de chlamydia pneumoniae e mycoplasma pneumoniae em diferentes formas da doença coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6):439-45.

116 Ustunsoy H, Sivrikoz C, Sirmatel F, Bakir K, Murma O, Kazaz H. Is Chlamydia pneumoniae a risk factor for peripheral atherosclerosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007;15(1):9-13.

117 Bandaru VC, Boddu DB, Laxmi V, Neeraja M, Kaul S. Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae in stroke in young. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(6):725-30.

118 Koh WP, Taylor MB, Chew SK, Phoon MC, Kang KL, Chow VT. Chlamydia pneumoniae IgG seropositivity and clinical history of ischemic heart disease in Singapore. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003;36(3):169-74.

119 Razin S, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(4):1094-156.

120 Mayr M, Metzler B, Kiechl S, Willet J, Schett G, Xu Q, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of Escherichia coli and Chlamydia pneumoniae: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99:1560-6.

121 Aziz A. A study on immunopathogenetic mechanisms of atherosclerosis process caused by chronic infection of Chlamydia pneumoniae in Rats (*Ratus norvegicus*). *Acta Med Indones*. 2006;38(4):206-12.

122 Yavuz MT, Yavuz O, Yazici M, Guler S, Ozhan H, Albayrak S, Coskun A. Interaction between Chlamydia pneumoniae seropositivity, inflammation and risk factors for atherosclerosis in patients with severe coronary stenosis. *Scand j Clin Lab Invest*. 2006;66(6):523-34.

123 Rang HP, Dale MM, Ritte JM, Moore PK. Hormônios locais, inflamação e reações imunológicas. *Farmacologia*, 5. Ed. RJ. Elsevier; 2004. p.272-73.

124 Abdellaoui A, Al-Khaffaf H. C-reactive protein (CRP) as a marker in peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;20:1-5.

125 Ridker PM, Willerson JT. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*. 2004;109(2):2-10.

126 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. *Circulation*. 2003;107:499-511.

127 Marcinkowski M, Czarnecka D, Jastrzebski M, Fedak D, Kawecka-Jaszcz K. Inflammatory markers 10 weeks after myocardial infarction predict future cardiovascular events. *Cardiol J.* 2007;14(1):50-8.

128 Maija L. *Chlamydia pneumoniae* and Other Risk Factors for Atherosclerosis. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181 Suppl 3:414–16.

Apêndice A

Carta de Encaminhamento do Artigo da Dissertação – Arquivos Brasileiros de Cardiologia

Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Sistema de Publicação Via Internet

Page 1 of 1

Menu Autor
Envio de Artigos
Artigos Enviados
Artigos Pendentes
Fale conosco
Sair do Sistema
Formulários
Conflito de Interesses
Normas para Publicação

Acompanhamento do Artigo :

Data de Envio: 23/02/2010

Nº do Artigo: 3175

Enviado por: ROSECLER RIETHMULLER FRANCO

Artigo: Marcadores Inflamatórios e Infecciosos em Pacientes com Síndrome Metabólica

Status: Novo

[Clique aqui para entrar no artigo](#)

este artigo não entrou em processo de revisão

Conheça
as novas normas
para formatação de
publicações

Apêndice B
Artigo Original da Dissertação

Marcadores Inflamatórios e Infecciosos em Pacientes com Síndrome Metabólica

Infectious and Inflammatory Markers in Patients with Metabolic Syndrome

Introdução

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morte entre adultos em todo o mundo, principalmente em países em desenvolvimento.¹ A síndrome metabólica (SM), caracterizada por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão, é considerada uma epidemia mundial, em ascensão nas diversas populações e que resulta em eventos cardiovasculares e diabetes tipo 2.¹

A prevalência da SM aumenta com a idade, principalmente acima dos 60 anos independente do sexo. Nos Estados Unidos, este índice é similar entre homens e mulheres brancas na proporção de 25% após os 20 anos de idade, chegando a 43% nos indivíduos com mais de 80 anos.¹ No Brasil estes índices giram em torno de 30% aumentando para 45% acima dos 55 anos.⁶

A presença da SM está significativamente associada à maior mortalidade cardiovascular, independente de alterações na tolerância à glicose. No entanto, a resistência à insulina (RI) está relacionada com a disfunção endotelial, constituindo um elo entre a SM e a inflamação.¹ Diante deste processo, ocorre um aumento na circulação de marcadores inflamatórios, caracterizando um estado de inflamação crônica subclínica acompanhada de aumentados níveis da proteína C reativa.²

A disfunção endotelial é o evento inicial de inúmeras doenças de natureza inflamatória ou imune, sendo a aterosclerose resultante do acúmulo de lipídios, células inflamatórias e elementos fibrosos, sendo responsáveis pela formação de placas ou estrias gordurosas ocasionando a ruptura das mesmas.¹

Agentes infecciosos como a *Chlamydia pneumoniae*, têm sido vistos como contribuidores para a patogênese na formação da placa aterosclerótica.^{7,8}

Estudos revelam que este agente microbiano se dissemina sistemicamente dos pulmões através do sangue periférico de células mononucleares, localizando-se nas artérias onde infectaria células

endoteliais, células da musculatura lisa, monócitos e macrófagos promovendo o processo inflamatório aterogênico?

Pelo desconhecimento de seu completo envolvimento com doenças cardíacas, pesquisas buscam elucidar se a formação da lesão se deve a gravidade do processo infeccioso ou se existindo uma placa, este agente favoreça o seu desenvolvimento?

O objetivo deste estudo é avaliar os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios, interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* em pacientes com síndrome metabólica com e sem eventos cardiovasculares.

Métodos

O estudo de tipo transversal envolveu pacientes com síndrome metabólica divididos em dois grupos, com e sem eventos cardiovasculares. A população do estudo foi constituída por indivíduos pertencentes ao banco de dados e atendido regularmente no Ambulatório Cardiometabólico do Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Estes participantes foram selecionados de acordo com os critérios do NCEP/ATP III para SM, independentemente de sexo ou raça, e mediante consentimento informado próprio ou de parente próximo. Sujeitos que aceitaram participar da pesquisa, responderam a uma entrevista estruturada de avaliação sócio-demográfica, clínica e de histórico familiar. Foram excluídos do estudo sujeitos com idade inferior a 18 anos, gestantes, os obesos mórbidos ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$) e todos aqueles que estavam em tratamento para doenças da tireóide, inflamatórias crônicas, reumáticas, hepáticas e neoplásicas. Também foram excluídos aqueles pacientes que não concordarem em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Amostras de sangue dos pacientes que concordaram em participar do estudo foram coletadas após jejum de 12 horas sendo imediatamente centrifugadas para a obtenção de soro e plasma que foram estocados em freezer a -80°C para a posterior realização das dosagens laboratoriais. As

análises bioquímicas para avaliação do perfil lipídico, anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG e IgA e proteína C reativa ultra sensível (PCR-us) foram realizadas no laboratório de imunologia do Hospital São Lucas da PUC/RS. As análises laboratoriais dos marcadores inflamatórios IL-6 e TNF- α , foram realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas LabMed Ltda de Santa Maria/RS. A concentração de IL-6 e TNF- α foi determinada por ELISA através de kits reagentes imunológicos específicos para humanos, marca eBioscience (Human IL-6 (Interleukin-6) ELISA – www.ebioscience.com.br). A sensibilidade e a curva padrão estabelecida para a IL-6 foram, respectivamente, 2 pg/ml e 2-200 pg/ml, enquanto que para o TNF- α a sensibilidade foi de 4 pg/ml e a curva padrão de 4-500 pg/ml. A determinação quantitativa da PCR-us foi executada utilizando-se o reagente hsCRP VITROS Chemistry Products com sensibilidade analítica de 0,02. A detecção de anticorpos humanos de *Chlamydia pneumoniae* IgG/IgA foi realizada através do ensaio imunoenzimático (ELISA), cujos resultados foram obtidos através da absorbância das amostras, avaliadas por espectrofotometria com comprimento de onda de 405 nm. Para avaliação dos resultados foram utilizadas a curva padrão e a tabela de valores, com as quais a atividade de anticorpo presente poderia ser atribuída a cada valor OD existente na preparação do teste. Na tabela de avaliação estava indicado o valor teórico do soro padrão, assim como a sua gama de validade. Além disso, o valor médio OD do soro padrão deveria encontrar-se dentro da gama de validade indicada no certificado de controle de qualidade específico para o lote, após a dedução do valor vazio do substrato.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através do índice de Quetelet, dividindo-se o peso(kg) pela altura elevada ao quadrado(m²). Foram considerados normais valores entre 18,5 a 24,9 com baixo risco de co-morbidades; entre 25 a 29,9, sobrepeso; de 30,0 a 34,9 obesidade de grau I, moderado risco de co-morbidades; de 35,0 a 39,9 obesidade de grau II; e maior ou igual a 40 Kg/m², obesidade de grau III com alto e altíssimo risco de co-morbidades, respectivamente. A circunferência abdominal (CÁ) foi medida com o auxílio de fita métrica (cm), em posição vertical, na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, com abdome relaxado.

A análise dos dados obtidos foi realizada utilizando-se o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* para Windows, versão 12.0. Foi utilizado o teste *t* de Student para comparar as médias das variáveis entre os indivíduos com SM com e sem eventos cardiovasculares. A comparação dos dados assimétricos de amostras independentes foi feita através do teste de *Mann Whitney*. A associação entre as variáveis categóricas foi calculada pelo teste do qui-quadrado (χ^2) e/ou exato de Fischer. Para verificar a independência das variáveis foi utilizada a análise de regressão logística pelo método de *Backward Conditional*. Para estimar o grau de associação entre categorias de medicamentos utilizados e eventos, *odds ratios (OR)* com intervalo de confiança de 95% (IC95%) foram calculados. As associações das variáveis foram mostradas através de tabelas. Todos os testes foram considerados estatisticamente significativos quando o $p < 0,05$.

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS, protocolo nº 09/04724.

Os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que estabelece as normativas envolvendo a Pesquisa com seres Humanos.

Resultados

A amostra global do estudo foi de 147 indivíduos, dos quais 100 (68%) com SM sem eventos cardiovasculares e 47(32%) com SM e eventos, onde 13 (5,11%) tiveram IAM e 10 (4,7%) AVC. Do total de participantes, 106 (72,8%) eram do sexo feminino e 39 (26,5%) eram do sexo masculino. A idade média dos sujeitos com eventos foi de $61,26 \pm 8,5$ e de $59,32 \pm 9,92$ para os indivíduos sem eventos, não demonstrando diferença estatística entre os grupos ($p=0,279$).

Variáveis como HAS, dislipidemia, intolerância a glicose e tabagismo apresentaram médias mais elevadas no grupo com SM com eventos quando comparados ao grupo com SM sem eventos, não apresentando significância estatística. Doença vascular periférica foi a única variável que

apresentou diferença estatística entre os grupos. As demais características estão expressas na tabela

1.

Inserir tabela 1

Após ajustes, análise de regressão logística foi realizada obtendo-se OR para as diferentes classes medicamentosas em conjunto com os grupos SM, com eventos e SM, sem eventos cardíacos. Associação positiva foi observada com o uso de estatinas, hipoglicemiantes orais, injetáveis e anti-inflamatórios não-esteróides no grupo com eventos (tabela 2), demonstrando que estes pacientes com SM com eventos são tratados de forma mais efetiva por apresentarem maior risco.

Inserir tabela 2

Posteriormente, marcadores inflamatórios e infecciosos e anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* foram comparados aos grupos com SM com e sem eventos cardíacos prévios. De acordo com a tabela 3, IL-6 e TNF- α apresentaram níveis significativamente maiores nos indivíduos com eventos ($p=0,001$); já para a presença de anticorpos IgG para *Chlamydia pneumoniae* observou-se níveis mais elevados de positividade no grupo controles (53%), enquanto que a IgA no grupo com eventos(13%). Níveis séricos para PCR-us foram semelhantes entre os grupos não apresentando diferenças estatísticas.

Inserir tabela 3

Diante da importância em comparar os grupos com SM, com e sem eventos cardíacos, foi realizada uma análise entre os marcadores inflamatórios e positividade para anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG e IgA e dois eventos cardiovasculares, o IAM e o AVC, comparando com indivíduos com SM sem eventos (tabela 4). Um total de 13 sujeitos compõe o grupo dos portadores de SM e IAM. A média de idade destes indivíduos foi de $56,31 \pm 10,4$ anos, sendo 6 (46,2%) do sexo feminino e 7(53,8%) do sexo masculino. Além disso, a média de idade dos indivíduos com SM e AVC foi de $64,6 \pm 7,8$ anos, sendo 7 (70,0%) do sexo feminino e 3(30,0) do sexo masculino.

Inserir tabela 4

Níveis inflamatórios foram significativamente maiores ($p=0,001$) nos grupos com eventos quando comparados ao controle. Marcador de fase aguda (PCR-us) assim como a presença de anticorpos anti- *Chlamydia* IgG e IgA predominaram nos pacientes com IAM e AVC, no entanto, os resultados não foram estatisticamente significativos entre os grupos.

Discussão

O presente estudo avaliou um grupo de pacientes que fazem parte de uma corte de um banco de dados de um ambulatório de risco cardiometabólico. Quando comparamos indivíduos com SM, com e sem eventos, houve um predomínio de positividade de imunoglobulina da classe G nos sujeitos sem eventos cardiovasculares, porém quando associamos anticorpos IgG com IAM e AVC as proporções de positividade foram maiores no grupo com eventos, porém sem significância estatística. Provavelmente isso tenha ocorrido devido ao acaso, em virtude do pequeno número de sujeitos com eventos cardíacos presentes na amostra estudada.

Segundo Maia et al., a IgG, é uma imunoglobulina que tem uma vida média de 20 a 30 dias e é o anticorpo que melhor expressa a atividade do processo infeccioso, em decorrência de reinfecções prévias. A presença do processo infeccioso poderia estar restrita apenas aos mecanismos de instabilidade da placa, pois o grupo sem eventos poderia estar com um processo aterosclerótico em andamento.¹⁹

Ustunsoy et al.,¹¹ avaliou em seu estudo, a soroprevalência de anticorpos IgG em pacientes que foram submetidos a cirurgia para estenose periférica versus pacientes saudáveis. Foi encontrada 80% de soroprevalência de IgG para *Chlamydia pneumoniae* no grupo em estudo e 40% no grupo controle. Resultados semelhantes foram obtidos em nosso estudo quando avaliamos pacientes com IAM (61,5%) e AVC (50%).

Associação também foi encontrada em estudo de soroprevalência realizada com pacientes com idade inferior a 45 anos, no sul da Índia, acometidos de derrame agudo isquêmico. Foi encontrada

uma positividade de anticorpos IgG para *Chlamydia pneumoniae* de 27,5% e de 5% de anticorpos IgA nos mesmos pacientes, sempre comparados a um grupo controle.¹² Em nossa pesquisa foram encontrados valores bem superiores de anticorpos para os pacientes com AVC em comparação aos pacientes com SM sem evento, sem apresentar significância estatística. Nosso estudo não avaliou pacientes em fase aguda e nem comparou a um grupo saudável, o que provavelmente dificultou a detecção destes anticorpos e a observação de poder estatístico.

Por outro lado, se considerarmos os resultados limítrofes encontrados em nosso estudo, como positivos, observaríamos uma maior proporção de IgG em pacientes com evento. Optamos por considerar estatisticamente estes resultados devido ao número amostral dos pacientes com evento ser muito pequeno e a utilização deste método laboratorial é devido à disponibilidade do mesmo no nosso hospital.

Além disso, desde a década de 80 a associação entre infecção e aterosclerose vem sendo investigada, sendo a *Chlamydia pneumoniae*(Cp) um dos patógenos que apresentava maiores evidências na presença de doença aterosclerótica estável, no IAM e no AVC. Estudo de metanálise buscando artigos publicados entre janeiro de 1986 e outubro de 2002, observou que a Cp possui associação com aterosclerose através de estudos soropidemiológicos e patológicos, mostrando elevados títulos deste agente e evidências de lesão aterosclerótica.¹³ No entanto, outros estudos se mostraram contraditórios quando testaram os efeitos na diminuição de eventos cardiovasculares de antibióticos anti-*Chlamydia pneumoniae*.¹⁴

Em outro momento, Higuchi e cols., 2000, através de necropsia, visualizaram uma grande quantidade de células infectadas pela Cp em placas de ateroma identificando também a presença de outro agente patógeno chamado *Mycoplasma pneumoniae* (Mp), que se caracterizaria como um superantígeno com necessidades de colesterol para sobreviver.¹⁵ A partir deste momento surge uma hipótese de que a MP funcionaria como um galinho para a ativação da Cp ocasionando a instabilidade da placa aterosclerótica.¹⁶

Pesquisas revelam que proteínas do choque térmico (Hsp) originárias de agentes inflamatórios como a Cp, são consideradas homólogas às Hsp endoteliais de 60 kilodaltons(kDa). Estas participam diretamente da aterogênese ao estimular a migração de células musculares lisas para a camada íntima e ativarem monócitos. Anticorpos cruzados anti-Hsp poderiam acelerar o dano endotelial autoimune.¹⁶ Concentrações de biomarcadores inflamatórios, TNF e IL6, entre os pacientes com SM com e sem eventos cardíacos foram mensurados uma única vez. Evidenciamos um aumento com significância estatística destes níveis principalmente quando verificamos seu comportamento diante dos eventos cardiovasculares, estando de acordo com a literatura. Segundo Volp et al.,¹⁷ indivíduos com doença cardíaca apresentam níveis elevados de IL-6, podendo apresentar risco relativo de 2,11 para óbito dentro de 24 meses. Neste contexto, níveis desta citocina podem prever morbidade em pessoas saudáveis e mortalidade em pessoas que já apresentaram algum evento cardíaco.

Sujeitos com excesso de peso (>27Kg/m²) possuem níveis mais elevados de TNF-alfa em comparação a pessoas com peso normal. Contudo a TNF-alfa possui correlação com os componentes da SM, podendo prever risco de doenças cardiovasculares e infarto, com risco relativo de 3,09 para óbito dentro de 24 meses, de acordo com a literatura, mesmo sendo um marcador independente para IAM.¹⁸

Neste estudo, a maioria dos participantes eram obesos, seguido de pacientes que estavam com sobrepeso e os marcadores inflamatórios mostraram-se realmente elevados.

Quanto ao marcador de fase aguda, níveis séricos de PCR-us mantiveram-se iguais nos dois grupos, não mostrando significância estatística. A hipótese que justificaria este resultado é possivelmente devido a esses indivíduos estarem sob rígido tratamento medicamentoso, principalmente com estatinas, que agem melhorando a função endotelial, reduzindo a inflamação vascular, estabilizando a placa aterosclerótica, entre outras,¹⁹ constituindo-se um fator protetor destes eventos. A eficácia da terapia com estatinas está diretamente relacionada com a diminuição dos níveis de colesterol LDL e PCR. Pacientes que sofreram algum tipo de evento normalmente são tratados de

forma mais efetiva, com uma diversidade de medicamentos como vimos em nosso estudo, a fim de controlar e evitar outros eventos. Por outro lado, pacientes que se encontram na faixa de risco são controlados e orientados de forma a prevenir eventos futuros.

Estudo realizado por Marcinowski et al.,²⁰ avaliando marcadores inflamatórios dez semanas depois do IAM observou que pacientes com episódios recorrentes tinham aumentos significativos de marcadores inflamatórios, entre eles a PCR, nas 10 semanas seguintes ao IAM. Porém, pacientes com eventos coronarianos entre o décimo dia e a décima semana não apresentaram aumento destes marcadores, mostrando que eles são considerados fatores de risco independente para eventos cardiovasculares recorrentes.

Doença vascular periférica e tabagismo prévio, também mostraram resultados mais significativos quando comparados os dois grupos. Infecções por *Chlamydia pneumoniae* são mais comuns em pacientes fumantes do que em não fumantes. Estudo de estimativa de risco relativo realizado na Finlândia para soropositividade de Cp mostrou que indivíduos que fumam possuem 1,5 vezes mais chances de ter infecção por este patógeno do que os que nunca fumaram. Além disso, a presença de título de anticorpos positivos para IgG e IgA são mais comuns em fumantes e ex-fumantes do que em não fumantes independente da idade.²¹

Conclusões:

Existe associação entre níveis elevados de marcadores inflamatórios - IL6 e TNF-alfa - com a SM, em pacientes com eventos cardiovasculares, comparados aos sem eventos. A PCR-us não demonstrou ser um marcador de risco para estes eventos.

Quando avaliamos os pacientes com SM, com IAM e AVC, verificamos que não há diferenças estatisticamente significantes nos níveis de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG e IgA em relação ao grupo sem eventos cardiovasculares.

Potencial conflito de interesses:

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fonte de Financiamento:

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica:

Este artigo é parte da dissertação de mestrado em Medicina e Ciências da Saúde de Rosecler Ristmueller Franco, pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS.

Tabela 1 – Características gerais dos indivíduos com SII com e sem eventos cardiovasculares

Variáveis	SM com evento	SM sem evento	P
Idade (anos)	n=47 51,2 ± 8,5	n=97 58,3 ± 9,9	0,279
Sexo, n %	n=47	n=98	
Feminino	35 (95,8)	73 (70,8)	0,017
Região, n %	n=35	n=84	
Centro	32 (94,2)	59 (71,4)	0,533
Pressão, n %	n=44	n=87	
<130 x 140	78,3 ± 14,5	85,2 ± 18,8	0,285
Álcool, n %	n=43	n=78	
<150 x 0,10	1,56 ± 0,10	1,69 ± 0,08	0,685
MC, Kg/m ²	n=43	n=78	
<30	31,6 ± 5,3	32,1 ± 6,0	0,163
Circ. Abd., cm	n=43	n=78	
<100 x 11,2	104,0 ± 11,2	108,3 ± 13,1	0,178
HbA1c, n %	n=47	n=97	
<5,7	43 (91,5)	84 (86,6)	0,584
Dislipidemia, n %	n=43	n=78	
<170	35 (74,5)	71 (73,2)	1,40
Insul. Glucose, n %	n=43	n=78	
<100	30 (69,8)	51 (65,4)	0,289
Tabag. Ativo, n %	n=43	n=78	
<10	5 (6,4)	3 (2,1)	0,382
Tabag. Passivo, n %	n=47	n=95	
<10	25 (53,2)	32 (33,7)	0,096
DVP, n %	n=47	n=87	
<10	18 (38,3)	2 (2,3)	<0,001

SM: Síndrome metabólica; n: número absoluto; MC: índice de massa corporal; Circ. Abd.: circunferência abdominal; HbA1c: hemoglobina glicada; Insul. Glucose: intolerância à glicose; Tabag. Tabagismo; DVP: doença vascular periférica.

Tabla 2. Odds ratios ajustados para el uso de medicamentos en diferentes grupos

Medicamentos	SM	SM	OR	IC 95%	P
	Con evento n/N	Sin evento n/N			
Dureco, n %	32 (34,7%)	22 (34,2%)	1,07	0,65-1,40	0,80
Etoxicopaxido, n %	33 (35,3%)	32 (50,0%)	0,57	0,20-1,57	0,09
EGC, n %	30 (31,9%)	30 (47,7%)	0,54	0,29-0,91	0,027
EGC, n %	8 (2,0%)	21 (31,6%)	0,02	0,01-0,32	0,016
EGC, n %	3 (6,4%)	6 (9,3%)	2,26	0,37-13,65	0,366
Insulin, n %	15 (15,9%)	6 (9,2%)	0,70	0,34-0,38	<0,001
Glucosamina, n %	11 (11,7%)	17 (26,6%)	0,31	0,13-0,75	0,014
Melomina, n %	29 (31,7%)	26 (40,1%)	0,74	0,20-1,87	0,605
ARL, n %	30 (31,9%)	45 (69,4%)	0,08	0,20-1,53	<0,001
Simvastatina, n %	26 (27,6%)	42 (63,3%)	0,18	0,05-0,66	<0,001

ICCA, Instituto de Estudios Científicos de Argentina; ECA, Posicionamiento de camas de cama; EG-1, Erogaciones de los productos EG-1; ARL, Acido rosmarínico

Tabela 3 – Comparação entre diólicas intraarteriais e anticorpos anti-Chlamydia pneumoniae em indivíduos com SM com e sem eventos cardíacos prévios

Variável	SM		P
	com evento n=46	sem evento n=109	
LDL, $\mu\text{g/dl}$	102,0 \pm 18,3	106,3 \pm 21,3	< 0,001
TNF- α , $\mu\text{g/ml}$	216,4 \pm 25,0	135,3 \pm 12,1	< 0,001
PCR- $\alpha 1$, Mg/l	6,71 (3,01-10,01)	5,52 (3,01-10,33)	0,219
C. pneumoniae, n° %	IgG		<0,001
	Positivo	22 (47,8)	61 (56)
	Limbo	14 (30,4)	4 (3,6)
	Negativo	10 (21,7)	44 (40,4)
C. pneumoniae, n° %	IgA		0,987
	Positivo	6 (13,0)	4 (3,6)
	Limbo	1 (2,2)	3 (2,7)
	Negativo	39 (84,8)	103 (93,7)

LDL: lipoproteína 5; TNF- α : Fator de necrose tumoral- α ; PCR- $\alpha 1$: Proteína C reativa - alta sensível; C. pneumoniae: Chlamydia pneumoniae.

Tabela 4 - Comparação entre marcadores inflamatórios e anticorpos IgG e IgA para *Chlamydia pneumoniae* entre pacientes com DM com IAM, AVC e sem eventos cardiovasculares.

Variáveis	DM	DM	P	DM	DM	P
	Com IAM	Sem Evento		Com AVC	Sem evento	
	n(%)	n(13)		n(9)	n(10)	
E-S-P (g/l)	54,08 ± 12,3	131,57 ± 32,4	< 0,001	160,83 ± 18,08	121,71 ± 22,53	< 0,001
TTP (g/l)	208,2 ± 25,8	190,84 ± 48,1	< 0,001	221,30 ± 27,58	196,56 ± 35,34	< 0,001
PCR (ng/l)	0,34 (0,01-1,06)	0,81 (0,05-28,36)	0,548	8,29 (0,36-1,75)	0,22 (0,01-28,38)	0,704
C. pneumoniae, n° % IgG			0,417			0,828
Positivo	8 (91,6)	75 (57,2)		8 (90,8)	77 (87,3)	
Indeferido	3 (28,5)	17 (13,1)		2 (20,8)	18 (18,3)	
Negativo	2 (15,4)	38 (28,2)		2 (20)	38 (28,8)	
C. pneumoniae, n° % IgA			0,768			8,268
Positivo	3 (23,1)	9 (6,9)		2 (20,3)	10 (10,8)	
Indeferido	0 (0,0)	6 (4,6)		0 (0,0)	6 (6,3)	
Negativo	10 (76,2)	115 (88,5)		8 (88,0)	77 (88,0)	

Referências Bibliográficas

- 1 James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obesity Res*. 2001;9(4): 228-33.
- 2 Meigs JB. The metabolic syndrome. *Em*. 2003;327:61-2.
- 3 Rigo JC, Vieira JL, Delacorte RR, Reichert CL. Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arq. Bras. Cardiol*. 2009; 93(2):85-91.
- 4 Luciane B. Sfaroli; Geovane C. Barbosa; José G. Mil; Maria C.B. Molina. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1143-1152.
- 5 Bahia L, Aguiar LGK, Vilela NR, Bitão D, Bouskeia E. O endotélio na Síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;50(2):291-303.
- 6 Gottlieb MGV, Bonardi G, Morguchi EH. Fisiologia e aspectos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica [periódico online]*. 2005 Jul Set [capturado 2009 Out 21]; 15(3):203-207. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientamedica/article/viewFile/1568/1171>.
- 7 Sess R, Nicoletti M, Di Pietro M, Schiavoni G, Santino L, Zagaglia C, Del Piano M, Cipriani P. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis: current state and future perspectives. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22(1):9-14.

8 Watson C, Alp NJ. Role of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(8):509-31.

9 Stassen FR, Vainas T, Bruggeman CA. Infection and atherosclerosis. Na alternative view on na outdated hypothesis. *Pharmacol Rep*. 2008;60(1):85-92.

10 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure. U. S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute National High Blood Pressure. 2004.

11 Uslunsoy H, Sivkoz C, Simtel F, Bakir K, Murma O, Kazaz H. Is *Chlamydia pneumoniae* a risk factor for peripheral atherosclerosis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007;15(1):9-13.

12 Bandaru VC, Boddu CB, Laxmi V, Neeraja M, Kaul S. Seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* in stroke in young. *Can J Neurol Sci*. 2009;36(5):725-30.

13 Murat V, Kalayoglu MD, Peter Libby, Gerald L Byrne. *Chlamydia pneumoniae* as an Emerging Risk Factor in Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2002;288:2724-31.

14 Maia IL, Nicolau JC, Machado MN, Maia LN, Takakura IT, Cordeiro JA, et al. Prevalência de *chlamydia pneumoniae* e *mycoplasma pneumoniae* em diferentes formas da doença coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2008;92(6):438-45.

15 Razin S, Yagov D, Neot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev.* 1998;62(4):1094-156.

16 Mayr M, Metzler B, Kiechl S, Willet J, Schett G, Xu Q, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation.* 1999;99:1580-6.

17 Volp ACP, Afenias RCG, Costa NMB, Minim VP, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):537-49.

18 Barreto-Filho JAS. Síndrome metabólica: um estado pró-trombótico. *Revista da Sociedade de Cardiologia de São Paulo.* 2004;14(4):990-95.

19 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Hormônios locais, inflamação e reações imunológicas. *Farmacologia.* 5. Ed. RJ: Elsevier, 2004. p.272-73.

20 Marcinkowski M, Czamecka D, Jastrzebski M, Fedak D, Kawocka-Jaszcz K. Inflammatory markers 10 weeks after myocardial infarction predict future cardiovascular events. *Cardiol J.* 2007;14(1):50-8.

21 Majja L. *Chlamydia pneumoniae* and Other Risk Factors for Atherosclerosis. *The Journal of Infectious Diseases* 2000;181 Suppl 3:414-16.

ANEXOS

ANEXO 1. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-1070/09

Porto Alegre, 14 de agosto de 2009.

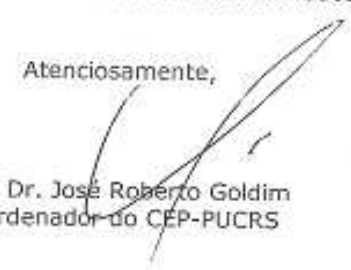
Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 09/04724 intitulado "**Citocinas pró-inflamatórias e anticorpos contra *Chlamydia pneumoniae* em pacientes com síndrome metabólica**".

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Dr. Luiz Carlos Bodanese
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 - 3º andar - CEP: 90610-000
Sala 314 - Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

ANEXO 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO

MARCADORES INFLAMATÓRIOS E INFECCIOSOS EM PACIENTES COM SÍNDROME METABÓLICA

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO REALIZADO?

O ambulatório de cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS atende centenas de pacientes portadores de diversos fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardíacas e metabólicas, dentre elas o infarto do miocárdio e o diabetes mellitus.

Este estudo está sendo realizado para avaliar os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa e IL-6) e de anticorpos anti-*Chlamydia pneumoniae* em pacientes com síndrome metabólica com e sem evento cardiovasculares.

DE QUE CONSTA O ESTUDO?

Os prontuários (documento onde todas as consultas são registradas) serão revisados, com o cuidado de manter o nome do paciente e as informações sobre sua doença em sigilo. Será coletada uma amostra de sangue após uma consulta médica rotineira, que será doada para pesquisa. Esta amostra será usada para realizar a dosagem dos testes em estudo. Parte da amostra de sangue coletada será armazenada pela equipes dos Serviços de Cardiologia, Endocrinologia e Reumatologia do Hospital São Lucas da PUCRS para futuras pesquisas, que poderão incluir exames genéticos, imunológicos ou de biologia molecular.

QUAIS SÃO AS VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

1. Colaborar para o avanço e progresso do conhecimento sobre a Síndrome metabólica e doenças cardiovasculares.
2. Inexistência de qualquer risco para o paciente, que irá apenas doar parte da amostra de sangue (que habitualmente necessita ser coletada como parte da avaliação de sua doença) para pesquisa.
3. A coleta de sangue será feita durante consulta rotineira no ambulatório de Cardiologia, o que não implica comparecimento adicional ao hospital para participar da pesquisa.

QUAIS SÃO AS DESVANTAGENS EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

1. Realizar punção venosa para coleta de sangue, que pode causar dor temporária e coleção de sangue na pele (equimose ou hematoma).

DADOS RELATIVOS À PROTEÇÃO DO PACIENTE

- A. Os dados coletados neste estudo são confidenciais, não permitindo revelar informações que permitam identificar os pacientes em hipótese alguma.
- B. A adesão ao estudo é voluntária, ou seja, cada paciente é livre para decidir não participar.
- C. A decisão de não participar não interferirá no acompanhamento e tratamento normal dos pacientes no Ambulatório, na Emergência nem na Internação do Hospital São Lucas da PUCRS.
- D. O paciente é livre para desistir em qualquer momento do estudo, sem necessidade de fornecer justificativa.

COMPREENSÃO E AUTORIZAÇÃO

Tendo compreendido as informações do presente termo de consentimento e concordado com elas, autorizo a revisão do prontuário e a coleta de amostra de sangue para doação à pesquisa e armazenamento pelo Serviço de Cardiologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

Paciente: _____

Registro: _____ Assinatura: _____

Pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____

Porto Alegre, ____ de _____ de 200__.

Pesquisadores responsáveis:

Dr. Luiz Carlos Bodanese Tel: (051)3320-5120

Rosecler R. franco Tel: (055) 99646763

Comitê de Ética e Pesquisa Tel: (051) 33203345

ANEXO 3
Entrevista estruturada

**AMBULATÓRIO DE RISCO CARDIOMETABÓLICO
PROTOCOLO - AVALIAÇÃO INICIAL**

NOME: _____ IDADE: _____ DATA: _____
 DN: ___/___/19__ SEXO: () M () F COR: () B () NB PRONTUÁRIO: _____
 ENDEREÇO: _____
 FONE: _____ CONTATO (fone/nome): _____
 HDA/MOTIVO DA CONSULTA: _____

MEDICAÇÕES EM USO: (NOME E DOSE)

() DIURÉTICO: _____
 () BETABLOQUEADOR: _____
 () IECA: _____
 () ACC: _____
 () ARA: _____
 () ALFA-AGONISTAS: _____
 () GLIBENCLAMIDA: _____
 () VASODILATADORES: _____
 () METFORMINA: _____
 () GLITAZONAS: _____
 () ACARBOSE: _____
 () ORLISTAT: _____
 () ACOMPLIA (RIMONABANT): _____
 () OUTROS: _____

REVISÃO SISTEMAS:

() ASTENIA	() ALTERAÇÕES DO PESO	() CEFALÉIA	() EDEMA
() ESCOTOMAS	() VERTIGENS	() EPISTAXE	
() TOSSE	() PALPITAÇÕES	() DOR ANGINOSA	
() DOR ATÍPICA	() PIROSE	() APNÉIA DO SONO	
() NÁUSEAS/VÔMITOS	() DISFAGIA	() POLIFAGIA	
() POLIDIPSIA	() MENOPAUSA	() URINA ESCURA	
() POLIÚRIA	() OLIGÚRIA	() CORRIMENTO	
() NOCTÚRIA	() PERDA LIBIDO	() DISPNEIA	
() POLACIÚRIA	() SUDORESE EXCESSIVA	() PERDA VISUAL	
() IMPOTÊNCIA	() ALT MENSTRUAIS	() ALTERAÇÕES TGI	
() OUTROS:			

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA / FATORES DE RISCO:

() HAS: Tempo diagnóstico: _____ Tratamento: () regular () irregular
 () TABAGISMO ATUAL: N°cigarros/dia: _____ Tempo/anos: _____
 () TABAGISMO PRÉVIO: Tempo de uso: _____ Tempo abandono: _____
 () DAC: _____
 () ICC: _____
 () AVC: _____
 () Dç Vase Perif: _____
 () IRC: _____
 () DISLIPIDEMIA: _____
 () HIPERURICEMIA/GOTA: _____
 () DPOC: _____
 () HEPATOPATIA: _____
 () DOENÇA DA TIREÓIDE (Qual): _____
 () DOENÇA OFTALMOLÓGICA (Qual): _____
 () INTOLERÂNCIA À GLICOSE: _____
 () NEOPLASIA (Qual): _____
 () OUTRAS: _____

HISTÓRIA SOCIAL:

- () ESCOLARIDADE (anos de estudo): _____
 () PROFISSÃO: _____
 () CONSUMO ALCOOL: (g/dia) _____
 () USO DROGAS: Tipo: _____
 () SEDENTARISMO () ATIVIDADE HABITUAL () ATIVIDADES REGULARES

HISTÓRIA FAMILIAR:

- () HAS: _____
 () DAC: _____
 () AVC: _____
 () DM - I () DM - II: _____
 () DISLIPIDEMIA: _____
 () DOENÇA RENAL: _____
 () NEOPLASIA: _____
 () OUTRAS: _____

EXAME FÍSICO: GERAL:

- PESO: _____ ALT: _____ IMC: _____ FC: _____
 CIRC. BRAQUIAL: _____ QUADRIL: _____ CINTURA: _____
 PA¹: _____ / _____ mmHg PA²: _____ / _____ mmHg
 SOPRO CAROTÍDEO: () AUSENTE () DIREITA () ESQUERDA
 TIREÓIDE: () NORMAL () BÓCIO () NÓDULO
 BULHAS: () BN¹ () B1HIPO () B2HIPO () B1HIPER () B2HIPER () B3 () B4
 RITMO: () REGULAR () IRREGULAR
 SOPRO: () SIST () DIAST LOCAL: _____ INTENSIDADE: _____ /6+
 AP: _____
 ABD:
 SOPRO: () AORTA () RENAL D () RENAL E () FEMORAIS
 PULSOS PERIFÉRICOS: _____
 EDEMA MEMBROS: () SIM () NÃO () INTENSIDADE: _____ /4+
 FUNDOSCOPIA (CLASSIFICAÇÃO DE KV - GRAUS)
 (1) ESTREITAMENTO ARTERIOLAR (2) CRUZAMENTO A-V PATOLÓGICO
 (3) HEMORRAGIA E/OU EXUDATO RETINA (4) PAPIEDEMA
 DÉFICIT MOTOR: () SIM () NÃO LOCAL: _____
 OUTROS ACHADOS RELEVANTES: _____

IMPRESSÃO GERAL: CRITÉRIOS: Nº

- () HAS () ICHO () HDL () TRIGLICERÍDEOS () CIRC ABD
 () DM

ORIENTAÇÕES:**CONDUTA MEDICAMENTOSA:**

- EXAMES: () LABORATÓRIO () ECG () RX TÓRAX () ECOCARDIO
 () OUTROS: _____

PLANO:

AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

DATA						
Bt						
Hb						
Na						
K						
Ca						
Mg						
Ur						
Cr						
GJ						
CT						
LDL						
HDL						
TGL						
Ac Ur						
TSH						
PCR						
CPK						
TGO						
TGP						
Creatiní- núria/24h						
Micro- album /24h						
TTGO						
Insulinemia						
Homocistínú- -ria						
HOMA-R						
HOMA - β						
Fator de coagulação						
Anti-HCV						
HBsAg						
EQU						

EXAMES ADICIONAIS:

(/ /): ECG

EV: _____ ()BRE ()BRD ()HBAE ()HBPE

()SAD ()SVD ()SAE ()SVE

RITMO: ()SINUSAL ()FA ()FLA ()OUTRO: _____

BAV: ()1ºG ()2ºG-TIPO1 ()2ºG-TIPO2 ()3ºG

ZONA INATIVA: ()SIM ()NÃO LOCAL: _____

ALT RV: ()INESP ()ISQUEMICAS LOCAL: _____

COMENTARIOS: _____

(/ /): RX TÓRAX

()CARDIOMEGALIA ()DERRAME PLEURAL _____

()CONGESTÃO PULMONAR ()CALCIFICAÇÃO AO _____

()OUTROS ACHADOS: _____

(/ /): ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

AE: _____ VES: _____ VED: _____ S: _____ PP: _____ AO: _____ FE: _____ % FEnc: _____

CINESIA: _____

DISF SISTÓLICA: ()SIM ()NÃO TIPO: _____

DISF DIASTÓLICA: ()SIM ()NÃO TIPO: _____

INSUF MITRAL: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

EST MITRAL: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

INSUF AO: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

EST AO: ()LEVE ()MOD ()SEVERA ()NÃO

TRICÚSPIDE: _____ PULMONAR: _____

OUTROS ACHADOS: _____

(/ /): TESTE ERGOMÉTRICO _____

(/ /): CINTILOGRAFIA MIOCÁRDICA (SPECT) _____

(/ /): CATETERISMO CÂRDÍACO _____

(/ /): MAPA _____

(/ /):ECODOPPLER DAS ARTÉRIAS RENAIIS _____

(/ /):ECODOPPLER DAS CARÓTIDAS/VERTEBRAIS _____

(/ /):ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO _____

(/ /):ANGIOTOMOGRAFIA DAS ARTÉRIAS CORONÁRIAS _____

(/ /):RESSONÂNCIA CARDÍACA _____

(/ /):CINTILOGRAFIA RENAL COM CAPTOPRIL _____

(/ /):ECOGRAFIA ABDOMINAL TOTAL _____

(/ /):TC DE ABDOMEM (Avaliação de gordura visceral) _____

(/ /):OUTROS _____

