

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

***ESTUDOS DE AUTOPSIA: DISTRIBUIÇÃO E GRAVIDADE DA
ATEROSCLEROSE EM JOVENS VÍTIMAS DE MORTES VIOLENTAS NO
DISTRITO FEDERAL, BRASIL***

Manoel Eugenio dos Santos Modelli

Brasília, 2011

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

MANOEL EUGENIO DOS SANTOS MODELLI

***ESTUDOS DE AUTOPSIA: DISTRIBUIÇÃO E GRAVIDADE DA
ATEROSCLEROSE EM JOVENS VÍTIMAS DE MORTES VIOLENTAS NO
DISTRITO FEDERAL, BRASIL***

**Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção
do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa
de Pós-Graduação em Ciências de Saúde da Universidade
de Brasília.**

Orientador: Prof. Dr. Riccardo Pratesi

Brasília, 2011

MANOEL EUGENIO DOS SANTOS MODELLI

***ESTUDOS DE AUTOPSIA: DISTRIBUIÇÃO E SEVERIDADE DA
ATEROSCLEROSE EM JOVENS VÍTIMAS DE MORTES VIOLENTAS NO
DISTRITO FEDERAL, BRASIL***

**Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção
do Título de Doutor em Ciências da Saúde pelo Programa
de Pós-Graduação em Ciências de Saúde da Universidade
de Brasília.**

Aprovado em 20 de outubro de 2011

BANCA EXAMINADORA

**Presidente: Prof Dr Riccardo Pratesi
Universidade de Brasília**

**Prof Dr Pedro Luiz Tauil
Universidade de Brasília**

**Profa Dra Yanna Karla de Medeiros Nóbrega
Universidade de Brasília**

**Profa Dra Elisa de Carvalho
Hospital de Base do Distrito Federal**

**Profa Dra Lenora Gandolfi
Universidade de Brasília**

**Prof Dr Malthus Fonseca Galvão
Universidade de Brasília**

Dedico este trabalho a

A Deus e à Nossa Senhora que me deram forças na caminhada.

Aos meus pais Avelino Modelli e Rosa dos Santos Modelli, pela educação e exemplos de honradez.

À Inês, pelo seu amor e companheirismo.

Ao Fernando e Eduardo, meus grandes orgulhos.

Aos meus irmãos Lino e Rosana, pela amizade e apoio em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Áurea Cherrulli, pela colaboração, sem a qual este trabalho não teria sido possível.

À equipe de auxiliares de necropsia do Instituto de Medicina Legal, pela ajuda e paciência na coleta das amostras.

Aos técnicos do Laboratório do Instituto de Medicina Legal, pelo preparo das lâminas.

Ao Prof. Eduardo Freitas da Silva (Departamento de Estatística da Universidade de Brasília), pela análise estatística.

Aos colegas do IML que sempre me incentivaram e auxiliaram na coleta das amostras.

Aos diretores do IML José Flávio Bezerra e Malthus Fonseca Galvão por permitirem a realização do estudo.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Aos mestres,

Prof. Dr. Riccardo Pratesi, pelo incentivo e pela orientação

e

Prof^a Dr^a Lenora Gandolfi, incentivadora e ajuda na escolha do tema.

RESUMO

A aterosclerose é a principal causa de morte súbita, em adultos, quer seja por infarto do miocárdio ou por acidentes vasculares encefálico. É uma doença inflamatória crônica que inicia-se na infância e evolui assintomaticamente. O objetivo foi estudar a prevalência das lesões ateroscleróticas em jovens do Distrito Federal, Brasília, Brasil, e sua relação com a idade, o sexo, índice de massa corporal e peso do coração. **Métodos:** amostras das artérias carótida direita, coronária esquerda e aorta torácica de jovens, vítimas de mortes violentas, foram analisadas e classificadas histologicamente, de acordo com a Classificação de STARY *et al* (1995), adotada pela Academia Americana de Cardiologia. **Resultados:** durante o período de julho de 2008 a dezembro de 2009 foram analisados 100 indivíduos, de 12 a 33 anos, vítimas de mortes violentas. A maioria era do sexo masculino (83%). Homicídio por arma de fogo sendo a principal causa de morte (66%). O intervalo médio entre o óbito e a autópsia foi de 12 horas. A idade média foi de 20,12 anos (DP=4,08) e o índice de massa corporal médio de 20,95 (DP= 3,2). O peso médio do coração foi de 285,52 (DP= 56,3) g. Entre as cem amostras de carótida, 97 (97%) estavam comprometidas, sendo que em 55% dos casos foi encontrado o padrão histológico tipo I; em 40% dos casos, o tipo II; um caso era de tipo III e um de tipo IV. Na coronária esquerda foram encontradas 95 (95%) das amostras comprometidas, sendo 48% com padrão tipo I; 41% com padrão tipo II; 3% com padrão tipo III e 3% com padrão tipo IV. Na aorta torácica não foi encontrado nenhum caso com padrão histológico normal, 100% das amostras estavam comprometidas, sendo que 13%

apresentavam o padrão histológico tipo I, 64% apresentavam o padrão histopatológico tipo II, 22% o padrão histológico tipo III e 1% o padrão histológico tipo IV. **Conclusão:** esses dados sugerem que os nossos jovens têm alto grau de envolvimento das artérias principais (97,3%) pelo processo aterosclerótico, chegando a ser maior do que nos países desenvolvidos.

Palavras-chave: aterosclerose, morte súbita, histologia, jovens

ABSTRACT

Atherosclerosis is the leading cause of sudden death in adults, either by myocardial infarction or stroke. It is an inflammatory disease that begins in childhood and progresses asymptotically. The objective was to study the prevalence of atherosclerotic lesions in young people of the Federal District, Brasilia, Brazil, and its relationship to age, sex, body mass index and heart weight.

Methods: Samples of the right carotid artery, left coronary artery and thoracic aorta of young victims of violent deaths, were analyzed histologically and classified according to the classification proposed by Stary et al (1995) and adopted by the American Academy of Cardiology.

Results: During the period July 2008 to December 2009 were analyzed 100 individuals, 12-33 years, victims of violent deaths. Most were male (83%). Homicide by firearms was the leading cause of death (66%). The average interval between death and autopsy was 12 hours. The mean age was 20.12 years (SD= 4,08) and mean body mass index was 21.23 (SD= 3,2). The mean heart weight was 285,52 (SD= 56,3) g. Among the one hundred samples of carotid arteries, 97 (97%) were committed, and 55% of cases was found to histological pattern type I, 40% of cases, type II, one case was type III and type IV. On the left coronary artery we found 95 (95%) of the impairment, 48% with standard type I, 41% with standard Type II, 3% with standard type III and 3% with standard type IV. In the thoracic aorta we didn't find any case with normal histological pattern, 100% of the samples were compromised, 13% showed histological pattern type I, 64% showed histopathological

pattern type II, 22% of the histological pattern type III and 1% standard histological type IV.

Conclusion: These data suggest that our youth have a high degree of involvement of major arteries (97.3%), by the atherosclerotic process, getting to be greater than in developed countries.

Keywords: atherosclerosis, sudden death, histology, youth

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Histologia da parede arterial normal.....	41
Figura 2. Classificação histológica utilizada no estudo.....	42
Figura 3. Anatomia da coronária esquerda anterior.....	57
Figura 4. Artéria coronária esquerda (descendente anterior) dissecada...57	
Figura 5. Anatomia da carótida comum.....	58
Figura 6. Artéria carótida comum direita dissecada.....	58
Figura 7. Anatomia da aorta torácica.....	59
Figura 8. Vista anatômica da aorta torácica.....	59
Figura 9. Amostras de artérias em tubos recipientes.....	60
Figura 10. Aspecto histopatológico do Tipo I.....	69
Figura 11. Aspecto histopatológico do Tipo II.....	69
Figura 12. Tipo histológico I com representação esquemática.....	70
Figura 13. Tipo histológico II com representação esquemática.....	70
Figura 14. Tipo histológico III com representação esquemática.....	71
Figura 15. Tipo histológico IV com representação esquemática.....	71

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição dos casos por sexo e idade.....	63
Gráfico 2. Distribuição dos casos segundo a causa da morte.....	64
Gráfico 3. Histograma do IMC.....	65
Gráfico 4. Distribuição dos tipos histológicos encontrados na carótida....	66
Gráfico 5. Distribuição dos tipos histológicos encontrados na coronária....	66
Gráfico 6. Distribuição dos tipos histológicos encontrados na aorta.....	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores encontrados na análise estatística.....	72
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HDL: Lipoproteínas de alta densidade (*High density lipoprotein*)

CP: *Chlamydia pneumonia*

CVM: *Citomegalovirus*

PCR: Proteína C-reativa

EBV: Vírus Epstein-Barr

HPZ: Vírus Herpes zoster

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa (*Necrosis Tumoral Factor*)

IL: Interleucinas

BHS: Bogalusa Heart Study

DAP: Doença arterial periférica

PDAY: Determinantes Patológicos da Aterosclerose em jovens

(*Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth*)

HP: *Helicobacter pylori*

SIDS: Síndrome da morte súbita na infância (*Sudden infant death syndrom*)

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade (*Low density lipoprotein*)

UNICEF: Fundo das Nações Unidas para a Infância (*United Nations Children's Fund*)

AAP: Academia Americana de Pediatria (*American Academy of Pediatrics*)

DAP: Doença arterial periférica

HSP-60: Proteína de choque térmico (*Heat Shock Protein*)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	6
CAPÍTULO I - REVISÃO DE LITERATURA.....	8
1.1. Morte súbita	9
1.1.1 Conceito	9
1.1.2 Epidemiologia	10
1.1.3 Etiopatogenia	10
1.1.3.1 Morte súbita do lactente	11
1.1.3.2 Morte súbita no adulto jovem	12
1.1.3.3 Morte súbita no adulto	13
1.2. Aterosclerose	16
1.2.1 Histórico	16
1.2.2 Definição	17
1.2.3 Patogênese	18
1.2.3.1 Teoria inflamatória	23
1.2.3.2 Teoria infecciosa	26
1.2.3.3 Teoria imunológica	35
1.2.3.4 Fatores de risco	37
1.2.4 Classificação histológica	42
1.2.5 Métodos de diagnóstico	44
1.2.6 Manifestações clínicas	47
1.2.6.1 Instabilidade das placas	49
1.3. Aterosclerose em jovens	50
CAPÍTULO II - MATERIAL E MÉTODOS	54
CAPÍTULO III – RESULTADOS	62
3.1. Análise estatística	72
CAPÍTULO IV – DISCUSSÃO	73
CAPÍTULO V – CONCLUSÃO	94
REFERÊNCIAS	96
ANEXOS	119

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A morte súbita, de causa natural, é uma das principais causas de morte em todo o mundo. Acomete 300.000 a 400.000 indivíduos por ano, nos EUA e mais de 110.000 no Reino Unido (FERNES *et al*, 2001). Há dois picos etários bem definidos na prevalência da morte súbita, um durante a infância (primeiro ano) (síndrome da morte súbita infantil - SIDS) e o segundo entre 45-75 anos, secundário à doença vascular coronariana (VIRMANI *et al*, 2001). A principal causa da morte súbita, em adultos, são as doenças cardiovasculares, principalmente as coronarianas, secundárias à aterosclerose, por isto a grande quantidade de estudos sobre o tema. A incidência das outras causas (doenças pulmonares, doenças neurológicas etc) não é bem estabelecida, já que em alguns países muitas mortes súbitas não são investigadas (DE LA GRANDMAISON *et al*, 2002).

A morte súbita, de origem cardiovascular, pode apresentar alguns pródromos como palpitação, dor torácica e dispnéia. Esta etiologia, em autópsias, varia de 60-70%. Ocorre mais em homens e aumenta com a idade. Depois de traumas e envenenamentos, a doença cardíaca aterosclerótica é a causa mais comum de morte, seguida por cardiomiopatia hipertrófica, alterações do sistema de condução e miocardites (AHMAD *et al*, 2005).

A análise de progressão dos padrões de doenças, realizada no final do último milênio, previa um aumento da incidência global da doença cardíaca por volta do ano 2020; no entanto, já na primeira década deste milênio, esta previsão se concretizou. Um aumento significativo na prevalência de diabetes e doença coronariana vem sendo observado nos países desenvolvidos, implicando na

consideração da morte súbita como um problema de saúde pública, com impacto médico-social e econômico de grande magnitude (CHUGH *et al*, 2008).

De acordo com a teoria clássica, a morte na doença coronariana ocorre quando uma lesão avançada se rompe, resultando em liberação de trombos e oclusão súbita das artérias coronárias. Mais de metade destas mortes ocorrem em pessoas sem história prévia de qualquer anormalidade cardíaca, sendo então a primeira manifestação da doença arterial. Moderado a avançado comprometimento das coronárias, por aterosclerose, foi encontrado nestas vítimas, principalmente em homens e na faixa etária de 50-70 anos (MICHALODIMITRAKIS *et al*, 2005).

Diversos estudos dedicam-se aos fatores de risco da doença cardiovascular, como o de Bogalusa – Louisiana – *Bogalusa Heart Study* (BHS), iniciado em 1973. É um estudo epidemiológico sobre fatores de risco, de longo tempo, desde o nascimento até a idade de 38 anos, em uma população birracial (65% branca e 35% negros), incluindo mais de 3.500 crianças. Os múltiplos fatores de risco, que se iniciam na infância, têm efeito sinérgico e são influenciados por interação com o meio ambiente e por fatores genéticos (BERENSON *et al*, 1998 e 2002).

Outros estudos epidemiológicos são o de Muscatine, realizado em Iowa, entre 1971 e 1981, com mais de 14.000 escolares; o *Pathological Determinant of Atherosclerosis in Youth* (PDAY), um estudo multicêntrico, realizado nos EUA, com base em jovens vítimas de trauma, que teve como objetivo avaliar a relação dos principais fatores de risco e a aterosclerose e o estudo de FINNS (*The Cardiovascular Risk in Young Finns Study*), em crianças finlandesas, de 1980 a 2001 (RAITAKARI *et al*, 2003; VIIKARI *et al*, 2006). No Brasil, o estudo realizado no Rio de Janeiro é o de mais longa duração sobre populações jovens e está sendo

desenvolvido desde 1983, avaliando a pressão arterial e outros fatores de risco cardiovascular em indivíduos jovens e suas famílias (BRANDÃO *et al*, 2004).

Esses estudos mostram claramente que os fatores de risco cardiovascular são identificados já na adolescência, como demonstrado por autopsias em jovens, que estabelecem forte associação entre fatores de risco cardiovascular e estágios precoces de aterosclerose coronariana, como o espessamento da íntima, que podem ser demonstrados por amostras histológicas ou por exames de imagem, como a ultrassonografia (OREN *et al*, 2003; SHENGXU *et al*, 2003).

A etiologia da aterosclerose, como causa de doença cardíaca coronária, é complexa em sua origem. Estão envolvidos na patogênese variáveis hemodinâmicas, trombóticas, altos níveis de colesterol, tabagismo, estilo de vida, além de fatores intrínsecos da parede arterial. A lesão resulta de uma resposta inflamatória linfoproliferativa, excessiva, às várias formas de insulto ao endotélio e ao músculo liso da parede arterial. Grande número de fatores de crescimento, citocinas e moléculas vasoreguladoras participam deste processo (ROSS, 1986 e 1993; TEGOS *et al*, 2001).

Estudos atuais indicam que o processo aterosclerótico começa a se desenvolver na infância: estrias gordurosas, visíveis grosseiramente, podem ser vistas na aorta de crianças a partir dos três anos de idade (HOLMAN *et al*, 1958; NEWMAN *et al*, 1991; SANTOS, 2008). Com estas descobertas, a aterosclerose, considerada como modelo de doença crônica-degenerativa, exclusivamente de pacientes de idade avançada, transformou-se em um modelo de doença inflamatória crônica subclínica, presente já na infância, influenciada por fatores de risco conhecidos (SANTOS, 2008); por reações inflamatórias (BERLINER, 1995); por reações autoimunes (BLASI *et al*, 2008) e, mais recentemente, por agentes

infecciosos, principalmente por *Chlamydia pneumoniae*, objeto de estudos de inúmeros pesquisadores (DOWELL *et al*, 2001; FRANÇOSO *et al*, 2002; KHAIRY *et al*, 2003; KIECHL *et al*, 2001; KONSTANTINOV, *et al* 2006).

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de alterações ateroscleróticas em pessoas jovens, vítimas de mortes por causas externas, autopsiadas no Instituto de Medicina Legal do DF, entre agosto de 2008 e Dezembro de 2009

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estudar a prevalência de alterações ateroscleróticas em pessoas jovens.

Avaliar o grau de comprometimento aterosclerótico das principais artérias do corpo humano.

Verificar a relação das lesões ateroscleróticas com a idade, sexo, índice de massa corporal e peso do coração.

Capítulo I

REVISÃO DA LITERATURA

CAPÍTULO I - Revisão da literatura

1.1. Morte súbita

1.1.1. Conceito

O conceito de morte súbita varia de acordo com a literatura. Pode ser definida como aquela que ocorre dentro das seis horas após o início dos sintomas, como preconizado por Burke *et al* (1997) ou ter um intervalo mais amplo entre o início dos sintomas e o êxito fatal, como estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que define a morte súbita como aquela que ocorre em um período de 24 horas, a partir do momento em que a vítima foi vista no seu estado normal de saúde. Este intervalo muito amplo pode fazer que outras causas de morte sejam incluídas.

Já a morte súbita cardíaca é definida como morte natural, não violenta, inesperada e que ocorre na primeira hora após o início dos sintomas (DE LA GRANDMAISON, 2006). Para mortes não testemunhadas, a definição de morte súbita requer que o morto tenha sido visto, em condições saudáveis menos de 24 horas antes de ter sido encontrado e que outras causas não cardíacas tenham sido afastadas (VIRMANI *et al*, 2001).

Como vimos, o intervalo entre o início dos sintomas e a morte é controverso, variando de uma a 24 horas, entretanto, esta discussão não tem sentido, porque 40% das mortes súbitas não são testemunhadas (ex. durante o sono). Do ponto de vista forense, morte súbita é definida como morte natural, rápida e inesperada.

A morte devida à doença coronariana, por sua vez, é definida como aquela em que há estenose de uma coronária principal, de no mínimo 75% de sua luz ou

trombose aguda, quando nenhuma outra causa pode ser definida por autópsia forense e por exames toxicológicos (BURKE *et al*, 1997).

1.1.2. Epidemiologia

A incidência global é subestimada. A morte súbita é responsável por 180.000 a 250.000 mortes por ano nos EUA, segundo Chugh *et al* (2008); 300.000 mortes por ano, segundo De La Grandmaison (2006); mais de 110.000 no Reino Unido (FERNS *et al*, 2001); no Japão, incidência de 37/100.000 habitantes (TOKASHIKI *et al*, 1999), e no Canadá, cerca de 56/100.000 habitantes (VAILLANCOURT *et al*, 2004). A estimativa anual de morte súbita cardíaca, em todo o mundo, com população aproximada de 6.540.000.000 pessoas, é de 4-5 milhões de casos por ano.

1.1.3. Etiopatogenia

Há dois picos etários bem definidos na prevalência da morte súbita, um durante a infância, conhecida como Síndrome da Morte Súbita do Lactente (SIDS) e outro em uma faixa etária mais avançada, acima dos 45 anos, cuja causa principal é a aterosclerose. Entre estas duas faixas etárias, a morte súbita apresenta-se com algumas características específicas, secundária às causas cardíacas, não ateroscleróticas.

1.1.3.1. Síndrome da Morte Súbita do Lactente

O termo “Síndrome da Morte Súbita do Lactente” foi introduzido, em 1969, por Bruce Beckwith e após muitas controvérsias, durante um encontro em San Diego, em 2004, os especialistas chegaram a um consenso e propuseram o conceito atual:

morte súbita de uma criança abaixo de um ano de idade, com o início do episódio fatal ocorrendo durante o sono, que permanece inexplicada depois de uma investigação exaustiva, incluindo autópsia completa, circunstâncias da morte e história clínica (KROUS et al, 2004).

Apesar do considerável declínio na incidência, a SIDS ainda é a principal causa de morte de crianças entre 8 dias e 1 ano, nos países desenvolvidos. Em 1972, Wedgewood introduziu um modelo etiológico, composto de três fatores, que deveriam ocorrer simultaneamente, para explicar a síndrome: 1. criança em um estágio de desenvolvimento vulnerável; 2. fator endógeno predisponente viável e 3. presença de um desencadeador externo que iniciaria o processo letal (BAJANOVSKI et al, 2007).

Em 1992, a Academia Americana de Pediatria contraindicou a posição de bruços para as crianças dormirem e recomendou as posições supina e supina lateral (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 1992). Em 1996, restringiu a recomendação apenas para a posição supina, seguindo conclusões inglesas de que o risco seria menor nesta última. Este aconselhamento fez que o número de SIDS caísse significativamente (FLEMING et al, 1996).

1.1.3.2. Morte súbita no adulto jovem

Em adolescentes e adultos jovens, as causas não isquêmicas de morte súbita são de importância fundamental, pois elas frequentemente incluem doenças genéticas e apresentam um desafio diagnóstico, já que tem poucos achados morfológicos. As doenças cardíacas genéticas são divididas em doenças com alterações morfológicas (cardiomiopatia hipertrófica e doença ventricular direita arritmogênica) e as doenças arritmogênicas primárias (Síndrome do QT longo, Síndrome de Brugada, Taquicardia ventricular catecolaminérgica e Síndrome do QT curto). O diagnóstico destas causas é importante porque os parentes próximos também têm risco potencial de desenvolver uma condição fatal (RODRIGUEZ-CALVO *et al*, 2008).

A maioria das mortes súbitas em jovens atletas (abaixo de 35 anos) é causada por cardiomiopatias hereditárias, principalmente a cardiomiopatia hipertrófica e a doença ventricular arritmogênica. A maioria das mortes ocorre em adolescentes do sexo masculino, com alta preponderância em atletas negros, durante ou logo após o exercício, sugerindo que a descarga adrenérgica promova arritmias fatais (BASAVARAJIAH *et al*, 2007). As anomalias congênitas das coronárias também causam morte súbita em pacientes jovens, principalmente quando a artéria coronária esquerda se origina do seio de Valsalva direito – esta anomalia frequentemente resulta em arritmia fatal, geralmente associada ao exercício físico. A artéria coronária direita, originando-se do seio de Valsalva esquerdo também pode ser letal em adolescentes e jovens adultos, mas diferentemente da coronária esquerda, é um achado acidental em autopsias (VIRMANI *et al*, 2001; OTTAVIANI *et al*, 2008).

A avaliação cardiológica detalhada de parentes de primeiro grau de vítimas de morte súbita mostra que 22-28% destas famílias têm evidências de doença cardíaca hereditária, com a maioria tendo características clínicas sugestivas de Síndrome do QT longo. Desta forma, 1/3 das causas de morte súbita, em jovens, não identificáveis, poderiam ser diagnosticadas e tratadas (MARTINEZ-SANCHES *et al*, 2004).

Em um número considerável de indivíduos, a doença estrutural cardíaca está ausente e o médico forense não consegue identificar a causa da morte. Em tais casos, a investigação genética tornou-se uma ferramenta importante, possibilitando o diagnóstico dessas doenças hereditárias e prevenindo outras mortes nos familiares (WEDEKIND *et al*, 2007).

1.1.3.3. Morte súbita no adulto

A aterosclerose coronariana (ateromas nas camadas média e interna das coronárias) é a causa mais comum de morte súbita, em pacientes acima de 35 anos, sendo que esta pode ser a primeira e única manifestação da doença arterial (MICHALODIMITRAKIS *et al*, 2005).

Aproximadamente 60% das mortes cardíacas súbitas são causadas por trombose coronariana, a partir da rotura e/ou erosão de uma placa aterosclerótica. A sua incidência diminui com o avançar da idade, passa de 62% na quinta década para 42% na sétima década; é mais alta em homens que mulheres, já que as mulheres são protegidas de doenças coronarianas pelas concentrações hormonais no período pré-menopausa. A taxa maior, em homens, ocorre na faixa etária de 55-64 anos, em torno de 6,7:1. Os negros têm maior risco em relação aos brancos (VIRMANI *et al*, 2001).

Os pacientes costumam apresentar sintomas prodromiais como angina, dispnéia, náuseas e desmaios, em um período de até quatro horas antes da morte. Em 90% dos casos, os sintomas duram mais de cinco minutos e em 7,5% dos casos duram entre dois e cinco minutos. A duração média dos sintomas é de 50 minutos, conforme estudo feito por Muller *et al* (2006). A maioria dos estudos indica que o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a morte tem sido de seis horas (VIRMANI *et al*, 2001).

Em pacientes mais velhos, a morte súbita cardíaca geralmente está associada com doença aterosclerótica extensa, embora possa ser a primeira manifestação da doença isquêmica. Em grupos mais jovens, a morte súbita pode ocorrer na presença de doença menos grave. Schmermund *et al* (2001) estudaram a aterosclerose em vítimas jovens de morte súbita cardíaca e compararam-na com um grupo controle, com os objetivos de: examinar a extensão da aterosclerose; analisar a composição das placas; identificar o mecanismo predominante na morte súbita e avaliar a possibilidade de detectar alterações morfológicas das placas (quantidade de lipídeos e calcificações).

Obtiveram coronárias de 26 pacientes vítimas de morte súbita, abaixo de 50 anos, sem antecedentes de doença cardíaca. Encontraram estreitamento significativo das coronárias, em relação ao grupo controle; o principal constituinte da placa foi tecido fibroso; a trombose arterial, por rotura da placa, foi o mecanismo responsável pelo óbito, em mais de 80% dos casos; núcleos lipídicos e placas calcificadas foram achados histológicos característicos. Atualmente exames de imagem podem diagnosticar e acompanhar a evolução destas lesões, com o objetivo de diagnóstico precoce e prevenção subsequente.

Mesmo abaixo de cinquenta anos, a doença cardíaca isquêmica representa a forma mais comum de morte cardíaca súbita. Pelo menos 50% destas mortes ocorrem sem sintomas prévios. Sugeriu-se também que nestes casos o mecanismo da morte súbita seja diferente do que ocorre nas pessoas mais velhas: hiperplasia celular foi mais encontrada que os núcleos lipídicos, na morfologia predominante da placa; depósitos calcificados parecem ser mínimos e a deposição de trombos é menos frequentemente observada. Geralmente apenas uma das coronárias está envolvida e é a parte proximal da coronária esquerda (SCHMERMUND *et al*, 2001).

1.2. Aterosclerose

1.2.1. Histórico

Felix Marchand, em 1904, foi quem primeiro introduziu o termo aterosclerose e sugeriu que ela era responsável por quase todos os processos obstrutivos nas artérias. Em 1908, Ignatowski descreveu o relacionamento entre alimentos ricos em colesterol e aterosclerose, experimentalmente. No mesmo ano, Fremont-Smith publicou uma revisão da literatura sobre aterosclerose em jovens (apud FRANÇOSO *et al*, 2002).

Em 1910, Adolf Windaws mostrou que as artérias comprometidas com lesões ateromatosas continham seis vezes mais colesterol livre e vinte vezes mais colesterol esterificado que a artéria normal. Anichkov, em 1913, foi quem primeiro demonstrou o papel do colesterol no desenvolvimento da aterosclerose, por meio da produção de aterosclerose em coelhos, alimentando-os com colesterol. Sua pesquisa é frequentemente citada como uma das grandes descobertas do século XX. Foi o primeiro a descrever o termo “*cholesterinesterphagozyten*”, que deriva dos macrófagos e hoje é conhecida como célula espumosa (apud BRUGER *et al*, 1951; KONSTANTINOV *et al*, 2006).

A Primeira Guerra Mundial, em 1914, interrompeu alguns estudos laboratoriais e, em 1950, Gofman publicou seu trabalho no *Science*, confirmando que Anichkow estava certo. Por meio da centrifugação, verificou que o colesterol dividia-se em duas frações, a de alta densidade (HDL) e a de baixa densidade (LDL) (apud KONSTANTINOV *et al*, 2006).

Enos *et al*, em 1953, publicou seus achados de aterosclerose em jovens soldados americanos mortos em ação na Korea. Verificaram que 77,3% dos casos apresentavam evidências grosseiras de aterosclerose nas coronárias. McNamara *et al*, em 1971, em estudo de 105 soldados americanos, mortos na Guerra do Vietnam, demonstraram que 45% tinham alguma evidência de aterosclerose nas coronárias.

1.2.2. Definição

A aterosclerose, inicialmente tida como uma doença de estoque de lipídeos, é considerada hoje uma doença inflamatória crônica, na qual mecanismos imunes interagem com fatores de risco metabólicos para iniciar, manter e ativar a lesão arterial. Começa na adolescência, mas não se manifesta até a idade adulta. A lesão aterosclerótica, ou ateroma, é um processo inflamatório, composto por um núcleo necrótico, rico em lipídeos, com endotélio vascular modificado, células musculares lisas, macrófagos, linfócitos e uma variedade de mediadores inflamatórios (LIBBY *et al*, 2002).

Afeta primariamente grandes artérias elásticas, tais como a aorta, a carótida e as ilíacas, assim como as artérias de tamanho médio como as coronárias e as poplíteas. As anormalidades mais precoces, vistas em artérias coronarianas e aortas de pacientes pediátricos, *postmortem*, são as estrias gordurosas, compostas de células espumosas, com alto teor lipídico e lipídeos extracelulares. Estão presentes na infância e também em neonatos. Cinco a dez por cento das artérias coronarianas de crianças com idade entre 2-15 anos mostram placas fibrosas, que se desenvolveram a partir de estrias gordurosas (SLYPER, 2004).

1.2.3. Patogênese

A doença aterosclerótica origina-se da formação de placas de gordura na parede arterial (Figura 1) que, em estágio avançado, podem obstruir o lúmen arterial, resultando em síndromes isquêmicas agudas. A lesão endotelial, considerada uma resposta inflamatória, representa o evento inicial do processo de formação da placa ateromatosa (FRANÇOSO *et al*, 2002).

O dano ao endotélio vascular é crucial para o desenvolvimento da aterosclerose. Uma característica precoce e importante parâmetro associado com a disfunção endotelial é o aumento da aderência dos monócitos ao endotélio lesado. Os tipos de agressão endotelial que aumentam a aderência dos monócitos são muitos, incluindo-se a exposição das células endoteliais às lipoproteínas oxidadas de baixa densidade (LDL); às citocinas inflamatórias; aos vírus; às toxinas como as da fumaça de cigarro; à força maior do fluxo sanguíneo (observado nas bifurcações arteriais); entre outros fatores.

Estes monócitos circulantes também parecem servir de veiculadores da disseminação vascular para agentes infecciosos como a *Chlamydia pneumoniae*. O organismo pode sobreviver e multiplicar-se dentro destas células, induzindo a cascata inflamatória e modulando o metabolismo lipídico. Foi demonstrado que as células monocitárias transferem o patógeno para as células endoteliais, após a sua aderência, por contato direto. Uma vez dentro da parede do vaso, o patógeno tem a capacidade de infectar e multiplicar-se dentro de todas as células do ateroma e promover a aterogênese por numerosos mecanismos (KALAYOGLU *et al*, 2001).

Altos níveis sorológicos de lipídeos, infecções e susceptibilidade genética foram propostos como possíveis fatores etiológicos das lesões ateroscleróticas, em

crianças (MATTURRI *et al*, 2004). Os múltiplos efeitos biológicos do LDL oxidado conferem-lhe condições de ser o fator desencadeante do processo e, embora outros fatores predisponentes estejam envolvidos, é pouco provável que sejam ativos na ausência de hipercolesterolemia (ESPORCATTE *et al*, 2004).

Há cinquenta anos, Russel Holman (1961), médico pediatra, questionava: *Is atherosclerosis a pediatric nutritional problem?*. Baixo peso de nascimento e baixa estatura estão associados a taxas altas de doenças cardiovasculares e diabetes, na vida adulta. Estes recém-nascidos tendem a ter anormalidades persistentes da estrutura vascular, incluindo elasticidade reduzida, além de níveis elevados de LDL sérico (BARKER, 2000).

A resposta fetal à hipóxia e às outras influências adversas é a redistribuição do fluxo sanguíneo, resultando em diminuição do crescimento do fígado e dos rins. O dano renal pode causar lesão glomerular e hipertensão (BARKER *et al*, 2004). A restrição do crescimento uterino está associada ao aumento do tônus simpático e dislipidemia, caracterizada por concentrações aumentadas de apolipoproteínas, além de concentrações reduzidas de fator de crescimento *like*-insulina (IGFs), todos os quais contribuem para o espessamento da parede arterial (SKILTON *et al*, 2005). O aumento observado nas estrias gordurosas da aorta e na espessura da parede aórtica sugere que estes fatores intrauterinos possam contribuir para a instalação da aterosclerose (SKILTON, 2008).

O relacionamento dieta-doença cardíaca é complexo e sujeito a muita discordância. Não há uma simples relação entre a ingestão e a doença. Fatores genéticos podem explicar porque somente uma parte da responsabilidade pela doença é atribuída à dieta. Há grupos, nos quais, somente a restrição dietética é ineficaz.

Recentemente, nutricionistas examinaram a relação entre dieta e ocorrência de hipertensão e aterosclerose em crianças. Reconheceram que a aterosclerose começa precocemente e que estrias gordurosas estão presentes nas aortas de todas as crianças, aos 10 anos de idade. Os médicos aprenderam que a dieta tem papel importante na prevenção da aterosclerose e da doença coronariana, a maior causa de morte em adultos. A hipercolesterolemia, a hipertensão e o tabagismo são os principais fatores de risco; obesidade, diabetes, inatividade física e estresse são menos importantes (NUTRITION COMMITTEE OF THE CANADIAN PEDIATRIC SOCIETY, 1981).

Em maio de 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) afirmou que os substitutos do leite materno causam danos irreparáveis em crianças. De acordo com o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), fórmulas infantis são responsáveis por número considerável de mortes de crianças por ano, nos EUA. As consequências deste tipo de alimentação incluem distúrbios metabólicos, retardo no desenvolvimento do sistema nervoso e dislipidemias. Seus efeitos são os depósitos de lipídeos na íntima, resultando em infiltração celular de células musculares lisas e monócitos (MATTURRI *et al*, 2004).

O tabagismo está associado com a incidência aumentada de doenças ateroscleróticas; numerosos estudos epidemiológicos mostraram que o cigarro é a principal causa de doenças cardiovasculares. Ele está implicado diretamente na iniciação e progressão de lesões vasculares. A ação tóxica dos produtos da combustão da nicotina começa nas células musculares lisas da túnica média. Morfologicamente, este efeito é caracterizado pela alteração estrutural precoce da camada média da artéria, com intensa proliferação celular e infiltração do tecido conectivo subendotelial da camada íntima. Subsequentemente, mucopolissacarídes

(condroitina A e C, ácido hialurônico) são depositados, levando ao espessamento da íntima com leve infiltração de monócitos e ocasionalmente de linfócitos B. A fragmentação das fibras elásticas completam a lesão (MATTURRI *et al*, 2005).

Ross (1986), chamou a atenção para a importância da proliferação das células musculares lisas na camada íntima, como evento chave para desencadeamento do processo aterosclerótico. As principais células envolvidas na aterogênese são as células endoteliais, as células musculares lisas, as plaquetas e os monócitos.

As células musculares lisas podem ser encontradas em estrias gordurosas e placas fibrosas, nas quais os macrófagos são os principais componentes. Podem formar enormes quantidades de tecido conectivo e acumular lipídeos; no entanto, elas não são o tipo predominante de células nas placas fibrosas. A adesão dos monócitos às células endoteliais é uma das interações celulares mais precoces que ocorrem na hipercolesterolemia. Estes produzem um dos mais potentes agentes quimioatratores, o leucotrieno B₄ (produto do ácido araquidônico do sistema lipoxigenase). A posterior migração subendotelial e localização, na camada íntima, destes monócitos são os eventos mais precoces na formação das estrias gordurosas e, portanto, na aterogênese (ROSS, 1986).

Outros conceitos importantes sobre a patogênese da aterosclerose foram resumidos em trabalho posterior de Ross, em 1993: as estrias gordurosas, encontradas nas artérias coronárias de metade dos espécimes de autopsias de crianças entre 10-14 anos, precedem o desenvolvimento de lesões intermediárias, compostas de camadas de macrófagos e células lisas, que depois evoluem para placas fibrosas; as manifestações de disfunção do endotélio, causadas por

agressões, incluem aumento da captura de lipoproteínas e o aparecimento de glicoproteínas de adesão específicas na superfície das células endoteliais.

Três processos estão envolvidos na formação da aterosclerose: proliferação de células musculares lisas, macrófagos e possivelmente linfócitos; formação de uma matriz de tecido conectivo compreendendo fibras elásticas, colágeno e proteoglicanos, pelas células musculares lisas e acúmulo de lipídeos e colesterol livre. Os fatores de crescimento, citocinas e outros agentes como lipídeos e pequenas moléculas como óxido nítrico (NO) induzem e regulam numerosas funções das células. Durante o processo de aterogênese, eles podem agir no recrutamento das células e na migração posterior, proliferação celular e controle das sínteses de lipídeos e proteínas. A célula endotelial tem numerosas funções, entre elas: prover uma superfície não trombogênica; manutenção do tônus vascular (liberação de NO, prostaciclina e endotelina, que modulam a vasoconstrição e vasodilatação); manutenção do colágeno basal e proteoglicanos; habilidade de modificar (oxidar) lipoproteínas quando elas são transportadas pela parede (ROSS, 1993).

A aterosclerose não é somente uma doença, mas um processo e a principal causa na patogênese do infarto cardíaco, do acidente vascular encefálico, da gangrena e da perda dos membros inferiores. Este processo (em circunstâncias normais, uma resposta à agressão do endotélio) consiste na formação de lesões fibrosas e fibrogordurosas, precedidas e acompanhadas por inflamação. Resulta de uma resposta inflamatória linfoproliferativa, excessiva, às várias formas de insulto ao endotélio e ao músculo liso da parede arterial.

Aterosclerose e doença cardiovascular são multifatoriais, altamente complexas, com numerosas etiologias simultâneas, várias associações da doença

com inflamação, reação autoimune e infecção, principalmente com os seguintes agentes: *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* e *Citomegalovirus* (CHMIELA *et al*, 2003). Outros agentes também foram estudados, como *Haemophilus influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Epstein-Barr*, *Herpes simples tipo 1 e 2*.

Como uma doença caracterizada por alteração crônica da função inflamatória, marcadores-chave da inflamação e da resposta imune, como proteína C-reativa, interleucina-6, fator de necrose tumoral e várias moléculas de adesão foram relacionados à futura ocorrência de infarto em pessoas assintomáticas com conhecida doença coronariana aterosclerótica. Estes achados têm implicado na necessidade de estender a pesquisa além dos níveis de colesterol para a predição de risco cardiovascular (RIDKER, 2002).

Também é aceito que fatores de risco para aterosclerose e diabetes do adulto são comuns e que estas duas doenças podem derivar de antecedentes similares, ou seja, que ambas as doenças dividem uma base inflamatória e talvez genéticas comuns (RIDKER, 2002).

1.2.3.1. Teoria inflamatória

A inflamação é um processo constante em todas as etapas da aterosclerose, desde a ativação e disfunção do endotélio à formação e ruptura da placa aterosclerótica, responsável pela maioria dos eventos cardiovasculares. Nas fases mais precoces do processo, a disfunção do endotélio e a infiltração da íntima por linfócitos T ativados (CD4+, HLA-DR+ e IL 2R+) e macrófagos, responsáveis pela formação das chamadas estrias gordurosas, parecem estar presentes mesmos em idades mais jovens. Há produção local de vários mediadores inflamatórios como a interleucina 1; fator de necrose tumoral alfa; linfotóxina alfa; IL-2, 6 e 8 e interferon

gama, que podem perpetuar a reação inflamatória no interior da lesão aterosclerótica inicial.

A inflamação persistente promove a migração e proliferação das células musculares lisas, a remodelação da parede arterial e a formação de lesões intermediárias (pré-ateromas). A disfunção endotelial e a inflamação crônica da parede arterial contribuem para as alterações hematológicas e favorecem a agregação eritrocitária. Com a continuação deste processo pode ocorrer necrose focal (SANTOS *et al*, 2008).

A hipótese de que a inflamação contribui para a patogênese da aterosclerose tem mais de 100 anos de idade: Virchow (1859) e Osler (1908). Há significativa associação de níveis elevados de proteína C-reativa (ultra-sensível) e de fibrinogênio com doença coronariana. Embora a inflamação esteja presente, a causa exata desta, na doença cardiovascular ainda não é conhecida. Proteína C-reativa é um marcador inespecífico de vários estímulos incluindo dano tecidual, tabagismo e infecção, entre outros. Agentes infecciosos que foram investigados como possíveis estímulos incluem vírus (Citomegalovirus, Herpes virus e Enterovirus) e bactérias (*Helicobacter pylori* e *Chlamydia pneumoniae*) (BOMAN *et al*, 2002).

Leucócitos sanguíneos, mediadores das defesas do corpo e da inflamação, localizam-se nas lesões mais precoces da aterosclerose. O endotélio normal não captura estes leucócitos, entretanto depois de alguma lesão, as células endoteliais começam a expressar em sua superfície moléculas de adesão (VCAM-1, ICAM-1) para várias classes de leucócitos, que se ligam a monócitos e linfócitos T.

Uma vez aderidos ao endotélio, os monócitos penetram na íntima, atraídos quimiotacticamente (MCP-1) e, no espaço subendotelial, por um mecanismo complexo, transformam-se em macrófagos. Estas células incorporam grandes

quantidades de LDL, transformando-se em células espumosas (depósitos de lipídeos na íntima arterial). Posteriormente, com a evolução do processo, as células musculares lisas acumulam lipídeos, migram para a camada média, formam-se as estrias gordurosas e passam para a matriz extracelular, levando a uma desorganização da íntima e a formação do ateroma (LIBBY *et al*, 2002).

Várias fases da transformação funcional do monócito em macrófago parecem diretamente relacionadas ao fator estimulante da colônia de macrófagos. No citoplasma, estas gotículas de lipídeos são responsáveis pelo aspecto microscópico que identifica as células espumosas. Estas células modificam sobremaneira o meio ambiente ao secretar citocinas pró-inflamatórias que magnificam a resposta inflamatória local. O fator de necrose tumoral-alfa é uma das primeiras citocinas liberadas no sítio da infecção; é um potente indutor dos mecanismos de defesa imunológica e mediador do recrutamento leucocitário. Uma vez recrutadas para a lesão aterosclerótica, as plaquetas contêm diversas moléculas que podem estimular a quimioatração leucocitária (fator ativador plaquetário, proteína inflamatória do macrófago 1-alfa, proteínas catiônicas), estimular a proliferação de células musculares lisas e de fibroblastos e promover a síntese do colágeno (ESPORCATTE *et al*, 2004).

Os marcadores inflamatórios como LDL oxidado, citocinas (IL-1, IL-18, TNF alfa etc), as moléculas de adesão, IL-6 e proteína C-reativa, assim como os leucócitos e o VHS podem ser úteis como marcadores da evolução desta resposta. Destes, a PCR tem o maior valor clínico agregado significativo. A resposta inflamatória também é responsável pela rotura das placas uma vez que os macrófagos abundantes nos ateromas produzem enzimas proteolíticas capazes de

degradar o colágeno que constitui a capa fibrosa, tornando-a fina e fraca, susceptível à rotura.

As concentrações séricas elevadas de proteína C reativa (PCR) predizem eventos cardiovasculares em adultos. Jarvilaso *et al* (2002), por meio de um estudo em crianças, sugeriram que a PCR afeta as artérias de crianças saudáveis, perturbando a função endotelial e promovendo o espessamento da íntima. Oferecem subsídios a hipótese de que a PCR desempenhe algum papel na patogênese da aterosclerose precoce. Afeta diretamente a produção endotelial e as expressões de proteínas quimioatrativas de monócitos e moléculas de adesão. Recentemente, foi mostrado que a PCR media a captação de LDL nativo em macrófagos, que é um mecanismo novo para a formação de células espumosas, sem modificação bioquímica do LDL.

1.2.3.2. Teoria infecciosa

Os fatores de risco convencionais como tabagismo, hipertensão e altos níveis de lipídeos no soro não explicam totalmente a incidência, prevalência e distribuição da doença cardiovascular. Infecções crônicas comuns podem ter um papel etiológico no desenvolvimento da aterosclerose e da doença coronariana, de forma independente ou interagindo com fatores de risco tradicionais (GUPTA *et al*, 1998). No início do século 20, Sir William Osler (1908) e W. Ophus (1921) propuseram o conceito de que infecção poderia ser um fator causal na patogênese da aterosclerose. Dois possíveis mecanismos relacionando infecção bacteriana crônica à aterosclerose foram descritos: 1. Efeito direto do agente infeccioso por meio de lesão endotelial e inflamação local; 2. Efeitos indiretos, tais como inflamação crônica,

anticorpos com reações cruzadas e mudanças nos fatores de risco (NGEH *et al*, 2001).

A lesão na parede do vaso e o processo inflamatório associado são importantes na patogênese da aterosclerose. Têm-se acumulado evidências de que certos agentes infecciosos são desencadeadores dessas respostas inflamatórias. A associação da infecção viral com aterosclerose foi relatada primeiramente na década de 1970, quando infecção de galinhas com vírus herpes resultou em doença arterial (FABRICANT *et al*, 1978).

Em 1979, Minick *et al* induziram aterosclerose em galinhas normocolesterolêmicas e hipercolesterolêmicas, por infecção com herpes vírus. Verificaram que lesões teciduais e alterações reativas locais podem provocar alterações que favorecem o espessamento da íntima. Os vírus podem ser importantes na aterosclerose como indutores de lesão arterial ou como mutágenos, alterando o metabolismo dos lipídeos.

O papel do citomegalovírus é mais difícil de provar, pois estudos com a presença de anticorpos são conflitantes. A presença de citomegalovírus, de antígenos virais ou de ácido nucléico nos vasos sanguíneos comprometidos e não comprometidos pelo processo de aterosclerose, tem sido estudada, sem consenso. No entanto, a associação parece ser mais pronunciada nas reestenoses coronarianas pós-angioplastia ou nos outros procedimentos cirúrgicos para doença aterosclerótica e transplante cardíaco (DEGRÉ, 2002). A primeira sugestão de que *Chlamydia pneumoniae* poderia estar associada com aterosclerose foi proposta em 1988, por Saikuu *et al*, ao demonstrarem que indivíduos com doença coronariana tinham mais anticorpos anti-*Chlamydia* que os controles.

Shi *et al* (2002) compararam a presença de três espécies de vírus (Herpes simples tipo 1, Epstein-Barr e citomegalovírus) em aortas não ateroscleróticas e ateroscleróticas. Verificaram que naqueles tecidos histologicamente não ateroscleróticos, a presença destes vírus variava de 4-13%, enquanto nas amostras de aorta, comprometidas pela aterosclerose, a presença destes vírus variava de 40-80%. Sugerem que a alta incidência e espécies de herpesvírus estão relacionadas com aterosclerose.

Espínola-Klein *et al* (2002) avaliaram oito patógenos e o papel deles na aterosclerose. Avaliaram a espessura da camada íntima-média e a prevalência da estenose da artéria carótida em 504 pacientes que foram seguidos por 2,5 anos. Anticorpos IgA e IgG para *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, vírus *Epstein-Barr*, Herpes simples tipo 1 e 2 foram medidos. Anticorpos IgA elevados para *Chlamydia pneumoniae* e IgG elevados para *Epstein-Barr* e Herpes simples tipo 2 foram associados com a progressão da aterosclerose. Concluíram que o número de patógenos infecciosos ao qual o indivíduo se expõe contribui para a progressão da doença.

Além da associação destes agentes com a doença coronariana, há também evidências de relação com a doença arterial periférica (DAP). Gutiérrez *et al* (2001) detectaram a presença elevada de *Chlamydia pneumoniae* (DNA-PCR) em 85 amostras cirúrgicas de 71 pacientes com doença arterial periférica oclusiva. Bloemenkamp *et al* (2002) realizaram um estudo de caso controle, usando amostras de soro de 228 mulheres jovens com doença arterial periférica e 643 mulheres de grupo controle para determinar os títulos de anticorpos IgG e proteína C reativa. A *odds ratio* para DAP em mulheres com evidência sorológica de infecção para CP,

HP e CMV foi 2; 1,6 e 1,6, respectivamente. O número cumulativo de infecções foi positivamente relacionado à doença arterial periférica.

Em 2003, Khairy *et al* investigaram a relação entre a soroprevalência de infecções por *Chlamydia pneumoniae* (CP), *Citomegalovirus* (CMV), *vírus Epstein-Barr* (EBV) e *Helicobacter pylori* (HP) e a função endotelial. A soroprevalência foi positiva em 65,1%, 34,9%, 88,9% e 14,3% para CP, CMV, EBV e HP, respectivamente. Não foi possível estabelecer nenhuma relação entre as soropositividades e as alterações endoteliais. O citomegalovirus tem sido associado mais com vasculopatias nos transplantes, rejeições vasculares e reestenoses coronarianas depois de angioplastia. O vírus de Epstein-Barr tem poder de infectar células endoteliais humanas e tem sido implicado na formação de aneurismas coronarianos.

Papel da *Chlamydia pneumoniae* (CP): é um dos patógenos mais estudados quanto a sua possível relação com o processo de aterosclerose. A exposição à *Chlamydia pneumoniae* é extremamente comum, o que resulta em grande número de infecções respiratórias causadas por estes agentes. A CP é uma das três espécies que causam doença no homem. É um patógeno humano comum, transmitido por gotículas e que pode levar a infecções do trato respiratório, incluindo faringite, bronquite, sinusite, pneumonia e otite média. Possui características únicas como a capacidade de infectar e multiplicar-se em várias células, incluindo macrófagos e células endoteliais.

A *Chlamydia pneumoniae* foi isolada primeiramente como TW-183 em Taiwan, em 1965, e depois como AR-39, em Seattle. Em 1986, foi descrita, pela primeira vez, como causa de infecção do trato respiratório e recebeu o acrônimo de TWAR (Taiwan Acute Respiratory). Posteriormente, foi declarada nova espécie de

Chlamydia e renomeada *Chlamydia pneumoniae*, em 1989. É um parasito procariótico obrigatório de células eucarióticas. Difere dos vírus, pois contém DNA e RNA, é sensível a antibióticos e tem uma parede celular similar às bactérias gram negativas (SHI *et al*, 2002). É um patógeno gram negativo, obrigatoriamente intracelular, que primariamente causa doença respiratória em adultos; a prevalência de anticorpos para CP é cerca de 50% nos adultos de idade média, e 70% em pessoas mais velhas. O diagnóstico de infecção respiratória por CP é difícil, o teste da microimunofluorescência é o padrão sorológico estabelecido para o diagnóstico (NGEH *et al*, 2002).

A CP tem a capacidade de iniciar e propagar a inflamação de maneira a contribuir para a aterosclerose. O organismo dissemina-se sistematicamente, carregado por linfócitos e monócitos, mas tem tropismo acentuado pela vasculatura arterial. O patógeno pode infectar e multiplicar-se em todas as células achadas comumente nos ateromas. Estas células subsequentemente desregulam a adesão de expressão molecular e produzem citocinas inflamatórias, promovem a adesão leucocitária, estimulam a migração transendotelial de neutrófilos e monócitos (BELLAND *et al*, 2004).

Após o primeiro relato de uma possível associação entre *Chlamydia pneumoniae* e aterosclerose, realizado por Saikku *et al*, em 1998, diversos estudos foram publicados. A CP foi primeiramente detectada no citoplasma de macrófagos e nas células musculares lisas das lesões ateroscleróticas aórticas, em 1993 por Kuo *et al*, mas não foi encontrada no tecido aórtico saudável. Blasi *et al* (1996) mostraram o possível envolvimento de CP na patogênese do aneurisma de aorta e evidências adicionais para a associação entre este agente e aterosclerose.

Em 2009, Maia *et al* testaram a associação entre títulos séricos de anticorpos anti-*chlamydia* e anti-*mycoplasma* em diferentes formas de síndromes coronarianas agudas. Analisaram o soro (por imunofluorescência indireta) de pacientes, entre 50-60 anos, que apresentavam dor com características anginosas. A *Chlamydia pneumoniae* e a *Mycoplasma pneumoniae* são patógenos de alta prevalência, causadores de infecções respiratórias agudas, de tal forma que a partir da idade adulta, a maioria da população já apresenta anticorpos nas avaliações soropidemiológicas. Optaram pela imunoglobulina IgG porque tem vida média de 20-30 dias e é o anticorpo que melhor expressa a atividade do processo infeccioso, em decorrência de infecções prévias. Eles mostraram uma associação entre títulos de anticorpos anti-*Chlamydia* e anti-*Mycoplasma*, na fase aguda dos pacientes com angina instável ou infarto do miocárdio.

Como os estudos soropidemiológicos não são suficientes para assegurar o papel desses agentes no processo de aterosclerose, diferentes técnicas foram utilizadas com o objetivo de identificar a presença da própria *Chlamydia pneumoniae* no tecido vascular: microscopia eletrônica, cultura de células, PCR (reação em cadeia da polimerase) e imunohistoquímica. Os estudos mostram evidências da presença da *Chlamydia pneumoniae* em vasos sanguíneos ateroscleróticos, mas a verdadeira prevalência ainda é desconhecida devido aos resultados interlaboratoriais divergentes (BOMAN *et al*, 2002).

O reconhecimento da aterosclerose como doença crônica e inflamatória suscitou esforços e vários estudos para descobrir a existência de algum papel causal entre a *Chlamydia pneumoniae* e a aterosclerose. Com este objetivo, Kalayoglu *et al* (2002) pesquisaram trabalhos no Medline, de 1996 a 2002 e encontraram cinco tipos de estudos (epidemiológicos, com base em patologia,

modelos animais, biologia celular e experimentos com antibióticos em humanos). Verificaram que a *Chlamydia pneumoniae* está associada com aterosclerose em estudos epidemiológicos e patológicos. Os estudos com animais e os de biologia celular sugerem que o patógeno pode modular a biologia do ateroma, incluindo processos relacionados à inflamação e aos lipídeos. Por sua vez, os estudos com antibióticos não foram conclusivos.

Não se tem dúvida de que a CP tem relação com a aterosclerose; a grande questão é saber se o seu papel é causal, se ela chega depois da lesão ter iniciado e exacerba a doença ou se ela é apenas participante inocente trazido à cena do crime pelos macrófagos (FELTON *et al*, 1999). Além das alterações locais, a CP pode exacerbar a aterogênese de outras maneiras. A infecção crônica por CP induz um perfil lipídico mais aterogênico, elevando o triglicerídeo plasmático e o colesterol total e abaixando o HDL. Produtos bacterianos como as endotoxinas podem induzir aumentos significativos de éster de colesterol nos macrófagos (FELTON *et al*, 1999).

Rassu *et al* (2001), utilizando-se da técnica da reação da cadeia da polimerase e coloração imunohistoquímica, investigaram a presença de CP nas placas ateromatosas de cinco regiões diferentes: artéria basilar, coronária, aorta torácica, aorta abdominal e artéria renal. Na mesma placa foi investigada a presença de *Helicobacter pylori* e citomegalovirus. Verificaram que a presença de CP foi identificada em 100% dos pacientes testados, considerando as cinco áreas de análise. A presença de HP foi demonstrada em 4/18 e o CMV em 3/18. Já Bahrmand *et al* (2004), utilizando apenas a reação da cadeia da polimerase, detectou a presença de DNA da CP em 17% das lesões ateroscleróticas graves e em 3% das lesões leves.

Em se comprovando o papel causal da CP na aterosclerose, nada mais natural de se esperar que a antibioticoterapia específica resultasse em melhora e cura da doença, o que não pode ser confirmado, até agora. Sander *et al* (2002) avaliaram o efeito de roxitromicina por 30 dias sobre a progressão do espessamento da íntima-média da artéria comum direita, utilizando-se de ultrassonografia. Analisaram 272 pacientes e verificaram significativa redução da progressão do espessamento da íntima-média, após antibioticoterapia. A antibioticoterapia parece diminuir a concentração de *Chlamydia pneumoniae* nas placas ateroscleróticas e impedir a progressão da doença arterial oclusiva periférica. A redução do espessamento pode ser explicada pela redução na proliferação de células musculares lisas; pela diminuição da migração de células das camadas adventícia e média para a camada íntima; pela redução do acúmulo de lipídeos e pela melhora da função endotelial, além da diminuição da atividade inflamatória. Entretanto, na experiência dos autores, a frequência de acidentes vasculares encefálicos, infarto ou morte não diminuíram durante os dois anos após o tratamento.

Buscando ainda saber se os antibióticos têm algum papel no tratamento da aterosclerose, Andraws *et al* (2005) conduziram uma metanálise de ensaios clínicos sobre a antibioticoterapia anti-*Chlamydia* em pacientes com doença cardiovascular. Dados do Medline e da Central de Registros Cochrane foram pesquisados, entre 1966 e abril de 2005. Examinaram 110 artigos potencialmente relevantes, com total de 19.217 pacientes. As evidências disponíveis não demonstraram benefícios da terapia antimicrobiana em reduzir a mortalidade ou eventos cardiovasculares em pacientes com doença cardiovascular.

Como a infecção está envolvida na doença vascular ainda não está elucidado. O aumento da viscosidade sanguínea, a hipercoagulabilidade e as

alterações do perfil lipídico são alguns mecanismos prováveis. Os três principais agentes (CP, HP, CMV) são detectados frequentemente em lesões ateroscleróticas, mas raramente em artérias normais. Eles residem nos macrófagos, mas também colonizam a parede do vaso, infectando células musculares lisas e células endoteliais. No caso da CP e do CMV, a colonização da parede do vaso pode contribuir para a inflamação local pela indução das citocinas ou estimulação antigênica. Em contraste, a infecção por HP pode estimular a aterogênese por efeitos indiretos, como inflamação sistêmica ou reação imune. Reação imune a HSP60 é o possível elo entre vários microorganismos e aterogênese (MAYR *et al*, 2000).

Pode então a doença coronariana ser uma doença infecciosa causada por CP? A CP nem sempre está presente nas artérias coronarianas ateromatosas, fato que pode ser devido à insensibilidade das técnicas de detecção, ou dispersão da CP nas lesões. A CP, no entanto, tem predileção pelas placas ateromatosas. A CP pode ser obtida de cultura das placas, embora não invariavelmente. Além disso, CP pode ser detectada no tecido aterosclerótico de animais doentes. Por fim, nem todos os critérios são contemplados, fato semelhante à relação da úlcera péptica com o *Helicobacter pylori* (NGEH *et al*, 2001).

Outra propriedade aterogênica bem fundamentada da doença infecciosa é a indução de autoimunidade. Toda bactéria expõe HSP60 imunogênica em sua superfície, que é elevada na aterosclerose (KIECHL *et al*, 2001).

As infecções agudas clinicamente manifestadas são acompanhadas por realçamento da modificação oxidativa do LDL e por diminuição do HDL plasmático. Estas alterações podem ser seguidas por espessamento da íntima-média arterial. O tratamento com antibióticos foi associado com espessamento carotídeo menor.

Infecções crônicas podem ser acompanhadas por dano das células endoteliais, hipercoagulabilidade, alteração do perfil lipídico e realce da autoimunidade. A lesão do endotélio arterial, após infecção aguda, tem sido demonstrada *in vivo* e *in vitro*, em diferentes modelos animais. Os componentes infecciosos, a resposta sistêmica inflamatória, como citocinas inflamatórias e PCR, alterações no perfil lipídico e no metabolismo da homocisteína, podem todos concorrer para o dano endotelial vascular. Estudos *postmortem* mostram significativo espessamento da íntima de artérias coronárias em crianças com sinais de infecção à época da morte (LIUBA *et al*, 2003).

Em conclusão, o papel da infecção e mais especificamente da *Chlamydia pneumoniae* permanece controverso. A inconsistência dos resultados pode ser devida, em parte, a não padronização dos diversos métodos de pesquisa (sorológicos, reação em cadeia da polimerase, imunohistoquímicos). Entretanto, está claro que a CP está presente nas placas ateroscleróticas.

1.2.3.3 Teoria imunológica

A aterosclerose seria causada por reações autoimunes contra autoantígenos, no nível endotelial, sendo os mais relevantes o LDL oxidado e as proteínas de choque térmico HSP 60/65. Mecanismos imunes seriam responsáveis pela transformação de placas estáveis em instáveis (BLASI, 2008). Os múltiplos efeitos biológicos do LDL oxidado conferem-lhe condições de ser o fator desencadeante do processo de lesão endotelial.

As chamadas *heat shock protein* (HSP), anteriormente conhecidas como proteínas de estresse, pertencem à família de proteínas chaperonas (auxiliares) e estão presentes na maioria das células, desempenhando funções

citoprotetoras frente a diversas agressões, incluindo choque térmico, LDL oxidado, infecções, estresse mecânico ou cirúrgico e estimulação por citocinas. Com forte perfil antigênico, dados sugerem que as HSPs possam estar envolvidas nos mecanismos patogênicos de diversas doenças, representando uma ligação entre infecção, inflamação e síndromes coronarianas agudas (ESPORCATTE *et al*, 2004).

O sistema complemento, como parte do sistema imune inato, pode desempenhar importante papel na patogênese da aterosclerose. A mais significativa evidência da sua participação é que não há ativação do sistema na artéria intacta; ele está presente nas lesões ateroscleróticas e é mais pronunciado nas lesões mais avançadas. Ele é fortemente ativado no início de um acidente vascular encefálico isquêmico e a extensão desta ativação é positivamente correlacionada como prognóstico da doença. Esta observação pode ser a introdução para a terapia inibitória do sistema complemento como tratamento nos acidentes vasculares isquêmicos (SZÉPLAKI *et al*, 2009).

Mostrou-se que um peptídeo encontrado na proteína da parede externa da *Chlamydia pneumoniae* pode induzir a doença inflamatória autoimune cardíaca em ratos. Injeção de peptídeos homólogos CP em ratos induziu alterações perivasculares inflamatórias, alterações fibróticas e oclusão dos vasos do coração, bem como acentuou a reatividade das células T e B a peptídeos cardíacos endógenos. Acreditam que a infecção por *Chlamydia* pode levar a uma resposta imune local seguida por ativação sistêmica de linfócitos autoreativos T e B (BACHMAIER *et al*, 1999).

1.2.3.4. Fatores de risco

A aterosclerose, como causa de doença coronariana é complexa em sua origem. Estão envolvidos na patogênese variáveis hemodinâmicas, trombóticas, o metabolismo dos lipídeos e carboidratos, além de fatores intrínsecos da parede arterial. Tabagismo e hábitos de vida não saudáveis também contribuem significativamente para a progressão da doença. Em jovens, os fatores de risco mais investigados são: LDL elevado, HDL baixo, hipertensão arterial, obesidade, diabetes mellitus, intolerância à glicose, tabagismo, inatividade física e história familiar (BRANDÃO, 2004). O risco coronariano é multifatorial, sendo um composto de fatores genéticos e ambientais. A hereditariedade da doença coronariana foi estimada em 15-50% dos casos e, portanto, foi demonstrado que há um papel importante e substancial para os fatores ambientais (FERNS *et al*, 2001).

Entre os fatores de risco não modificáveis temos a idade, o sexo e a história familiar. Os fatores modificáveis são a dislipidemia, a hipertensão arterial, os hábitos alimentares, o tabagismo, o diabetes melitus, a obesidade e o sedentarismo (SANTOS, 2008).

Estudos epidemiológicos demonstram que os fatores de risco cardiovascular podem ser identificados na infância e adolescência e são preditivos de risco na vida adulta.

Estudo de Bogalusa [Bogalusa Heart Study - (BHS)]: é um estudo epidemiológico, de fatores de risco, iniciado na Louisiana, em 1973, em uma população birracial (65% branca e 35% negros). É um dos projetos prospectivos mais longos e detalhados sobre a doença coronariana em crianças. Mais de 16.000 pessoas participaram e mais de 9.500 tinham as várias medidas de fatores de risco vascular, incluindo os índices de massa corpórea (IMC); espessura da pele no

tríceps; perfil lipídico e histórico de tabagismo. Essencialmente, todas as pessoas estudadas tinham estrias gordurosas na aorta, que foram positivamente associadas com os níveis de LDL. Nas coronárias, a prevalência das estrias gordurosas aumentava de acordo com a idade. Sugerem que os fatores de risco cardiovascular iniciam-se na infância e são preditivos de risco cardiovascular na adolescência e na vida adulta (BERENSON, 1998 e 2002; GRONER, 2006).

O nível de LDL foi o fator de risco mais consistente. O IMC alto também foi fator de risco significativo para o espessamento da camada íntima-média. O nível de LDL e IMC na adolescência e a pressão sanguínea nos adultos foram diretamente relacionados com o espessamento da camada íntima-média (SHENGXU *et al*, 2003).

O estudo de Muscatine foi realizado entre 1971 e 1981, em Iowa, com mais de 14.000 escolares, entre 8-18 anos, predominantemente brancos, que se submeteram a exames bienais, em que se verificava a altura, o peso, a pressão, a espessura da dobra do tríceps, o colesterol total e os triglicerídeos. Mostrou que os níveis de colesterol total eram um fator de risco, independente do espessamento carotídeo, em homens e mulheres. Verificaram que o espessamento da camada íntima-média, assim como a calcificação da coronária estavam associados com fatores de risco. Neste estudo, embora o LDL tenha sido um preditor independente do espessamento da camada íntima-média carotídea, em homens e mulheres; a pressão diastólica mostrou uma associação independente somente em mulheres (APUD BRANDÃO *et al*, 2004; GRONER *et al*, 2006; McMAHAN *et al*, 2006).

O estudo de Finns foi realizado em cinco centros da Finlândia, com crianças que foram examinadas durante a infância (3-18 anos) e reexaminadas 21 anos depois, com idades entre 24 e 39 anos. O estudo ocorreu entre 1980 e 2001, com

cerca de 2.285 indivíduos. Foram avaliados os seguintes fatores de risco: tabagismo, diabetes, uso de medicações, peso, altura, obesidade (imc >30), concentrações de lipídeos e lipoproteínas, colesterol e pressão sanguínea. O parâmetro utilizado foi a espessura da camada íntima-média, na carótida comum, por meio de ultrassonografia. Verificaram que fatores de risco, detectados em menores de 12 anos não eram preditivos de espessamento da camada íntima-média (McMAHAN *et al*, 2007). Nos homens, as variáveis comuns que foram associadas com espessamento da carótida foram o LDL, o colesterol total e a pressão sanguínea (RAITAKARI *et al*, 2003). Neste período, verificaram que a diminuição do HDL e o aumento dos triglicerídeos foram significativos. Estas alterações foram explicadas pela mudança na dieta, com aumento da ingestão de gorduras saturadas e insaturadas, assim como de carboidratos (VIKARI *et al*, 2006).

Homma *et al*, em 2001, compararam os resultados histopatológicos de um estudo multicêntrico, o PDAY, com fatores de risco *antemortem* e concluíram que os constituintes histopatológicos observados durante o curso da progressão da lesão da camada íntima eram modificados diferentemente de acordo com os fatores de risco individuais, embora a idade fosse o fator mais significativo para progressão da lesão da íntima. Os hipertensos tendem a ter maior espessura da camada íntima, sem um aumento acelerado da formação de células espumosas, como nos fumantes. Na aorta, a hipercolesterolemia foi associada com aumento das células espumosas, mas não com aumento da espessura da íntima. O HDL se relacionou inversamente com aumento das células espumosas e aumento da espessura da íntima, em ambas as artérias (coronária e aorta).

A idade representa um fator de risco aterogênico independente, intimamente associado a outros fatores sistêmicos e de meio ambiente. Células musculares lisas

representam a principal população de células das artérias. Com o aumento da idade, as células musculares lisas migram progressivamente da túnica média para a íntima, onde se acumulam. O espessamento da íntima pode representar o local onde o estímulo aterogênico de baixo grau é capaz de desencadear o desenvolvimento precoce e lesões mais graves de aterosclerose. A alteração do comportamento das células musculares lisas representa um evento crucial na patobiologia da parede arterial, pois contribui para o remodelamento vascular e declínio da função com a idade e favorece a progressão da aterosclerose. Mesmo na ausência de fatores de risco conhecidos, a idade induz alterações intrínsecas na parede arterial, em particular, o progressivo espessamento da íntima (ORLANDI *et al*, 2006).

A obesidade também foi estudada como fator de risco para aterosclerose. Zhu *et al* (2005) compararam o espessamento da camada íntima-média e a dilatação braquial, por meio de ultrassonografia, em crianças chinesas obesas com um grupo controle. Verificaram que a espessura da camada íntima-média era marcadamente aumentada (0,62 x 0,46 mm) e a dilatação braquial foi marcadamente reduzida (10,9% x 18,8%) no grupo de obesos. Concluíram que a obesidade é um fator importante no desencadeamento de lesões precoces.

1.2.4. Classificação histológica

A classificação histológica adotada no estudo foi publicada por Sary *et al*, em 1995, conforme Figura 2.

Em 1989, Sary *et al* relataram a evolução e progressão das lesões ateroscleróticas em crianças e adultos jovens. Analisaram 1.160 coronárias e aortas, obtidas de 565 pacientes, vítimas de mortes violentas (acidente, homicídio e suicídio), de ambos os sexos, com idade entre o nascimento e 29 anos. Células

espumosas (macrófagos que retêm lipoproteínas), na íntima de crianças, foi o sinal mais precoce de retenção lipídica. Estas células ocorreram em 45% das crianças, nos primeiros oito meses de vida, mas diminuíram posteriormente. Sessenta e cinco por cento das crianças entre 12-14 anos apresentavam estas lesões e 8% delas já apresentavam estágios mais avançados de aterosclerose. Inicialmente, classificaram as lesões em cinco tipos: células espumosas, estrias gordurosas, pré-ateroma, ateroma e fibroateroma. Verificaram que as lesões tipo I e II, tidas como lesões iniciais, apareciam nas três primeiras décadas de vida.

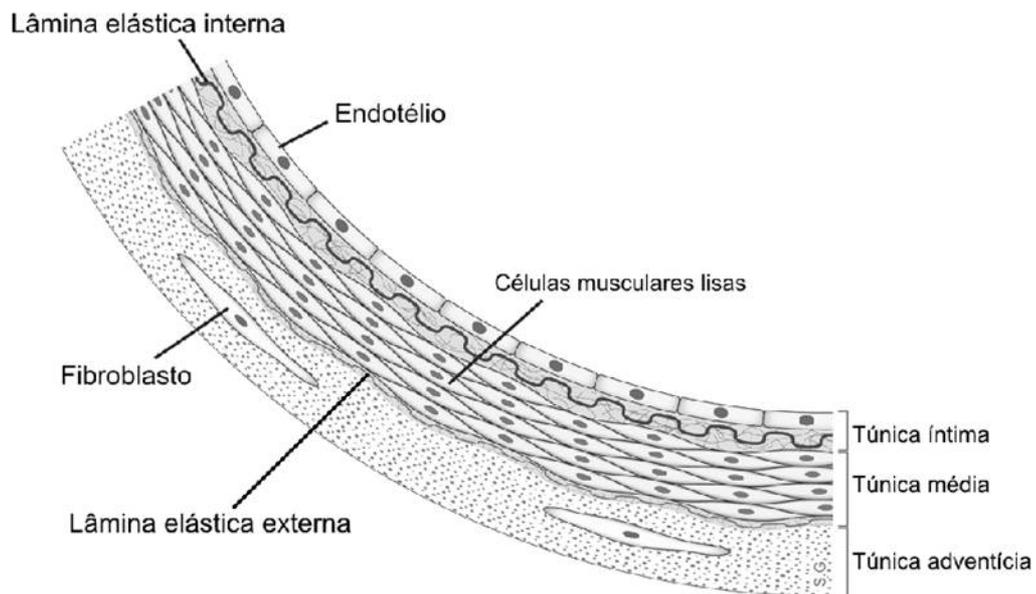


Figura 1. Estruturas da parede arterial normal. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Artéria>

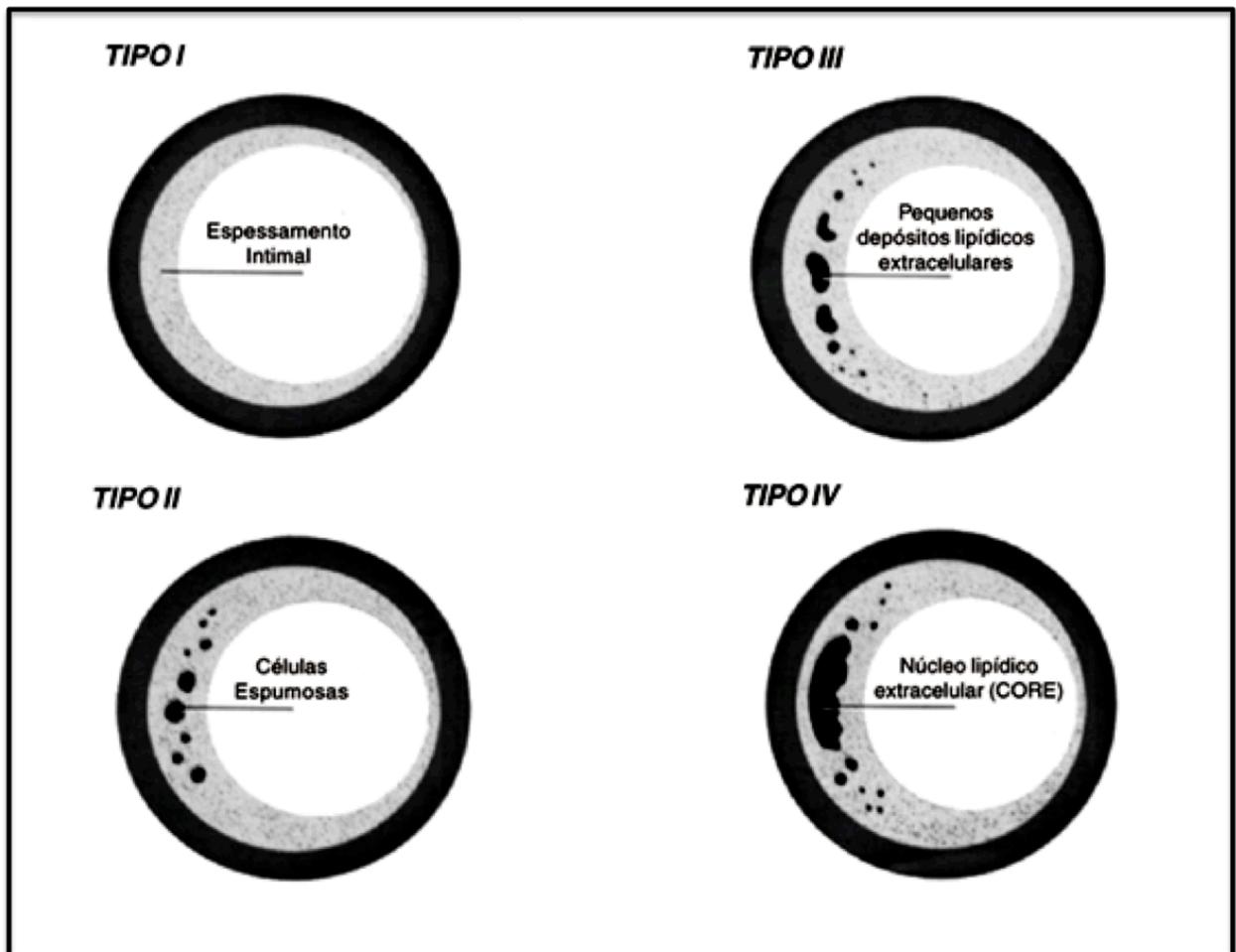


Figura 2. Tipos iniciais da classificação histológica, adaptada de Stary HC *et al*, publicada em *Circulation* 1995; 92:1335-1374

A classificação histológica proposta pelo Comitê de Lesões Vasculares da American Heart Association (STARY *et al*, 1995) reúne seis tipos de lesões: as precoces (tipos I e II), a lesão intermediária tipo III ou pré-ateroma, a lesão tipo IV (ateroma), a lesão tipo V (dividida em três subtipos: fibroateroma, lesão calcificada, lesão fibrótica) e a lesão tipo VI (com defeito na superfície e/ou hematoma, hemorragia ou depósito de trombos).

As duas lesões precoces (I e II) seriam o espessamento adaptativo da camada íntima-média e as células espumosas. O tipo III, intermediário é

caracterizado pelas coleções dispersas de partículas de lipídeos extracelulares, em adição às células e lipídeos, característicos do tipo II.

Hiperplasia ou espessamento da íntima é considerada uma lesão precursora da aterosclerose e identificada como tipo I, na classificação de Stary (1995). Estas lesões são compostas predominantemente de células musculares lisas em uma matriz rica em proteoglicanos com pequenos números de macrófagos e sem evidências de formação de células espumosas ou depósitos de lipídeos extracelulares.

O fator desencadeador de sua formação é desconhecido. Para tentar esclarecer a etiologia da hiperplasia, Cizek *et al* (2007) correlacionaram fatores de risco tradicionais com a hiperplasia da íntima em um vaso resistente à aterosclerose (artéria torácica interna). Por meio de um estudo de autópsia, concluíram que o espessamento da íntima ocorre depois da quarta década e está relacionado com pelo menos dois fatores de risco: idade e tabagismo. A hiperplasia da íntima desenvolve-se universalmente dentro da primeira década de vida, nas artérias coronarianas propensas à aterosclerose (CIZEK *et al*, 2007).

Jarvisalo *et al* (2001); Li *et al* (2003), utilizando-se de ultrassonografia, mostraram a associação entre crianças com alto risco para aterosclerose e o espessamento da camada íntima-média das artérias. Jashnani *et al* (2005), em um estudo de autópsia, verificaram que a medida da espessura média da camada íntima-média é um marcador válido da fase precoce da aterosclerose carotídea.

Em 2000, Virmani *et al* propuseram a modificação na classificação da AHA (*American Heart Association*), com base em descrições morfológicas, principalmente dos estágios mais avançados, os tipos IV, V e VI. Estes compreendem as placas intermediárias ou avançadas, reconhecidas na terceira década em diante, com

potencial de desenvolver trombo e morte súbita cardíaca. Nesta classificação são descritas as lesões não escleróticas da íntima (espessamento e estrias gordurosas - células espumosas) e as lesões escleróticas progressivas (espessamento patológico da íntima, ateroma com capa fibrosa, ateroma com capa fibrosa fina, ruptura da placa, nódulo calcificado e placa fibrocalcificada).

Stary (2000) renomeou as lesões tipo Vb e Vc da classificação anterior em VII, quando a calcificação predomina e VIII quando o tecido fibroso predomina. Exceto para as lesões tipo I a III que são sempre pequenas e clinicamente silenciosas, mesmo as lesões tipo IV a VI podem obstruir o lúmen de uma artéria de tamanho médio ou não causar nenhum efeito em uma artéria maior. O critério para o tipo VI inclui um ou mais defeitos de superfície, hematoma ou trombose.

1.2.5. Métodos diagnósticos

Até recentemente, nosso conhecimento dos graus de comprometimento das artérias, pela aterosclerose, estava limitado a estudos de autopsias em jovens vítimas de causas externas ou em espécimes retirados de cirurgias (endarterectomias). Atualmente, com o avançar da tecnologia, novos métodos de imagem permitem a avaliação das principais artérias, com possibilidades de prever os riscos de problemas futuros. Na fase subclínica, a aterosclerose pode ser identificada por vários métodos, invasivos ou não invasivos, como a angiografia coronariana, a ultrassonografia intravascular, a ultrassonografia B-mode, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética (TOH, 2008).

Tuzcu *et al* (2001) defenderam a ultrassonografia como um método de avaliação do comprometimento aterosclerótico. Avaliaram 262 indivíduos com idade média de 33 anos. Realizaram imagens de todos os segmentos coronarianos e

locais com espessura maior de 0,5 mm foram considerados ateroscleróticos. A prevalência de aterosclerose variou de 17% em indivíduos menores de 20 anos a 85% nos indivíduos acima de 50 anos. Para todas as faixas etárias, o espessamento era maior no sexo masculino. A doença precoce é altamente centrífuga, 91% das lesões, com uma forte predileção de envolvimento nos locais de bifurcação, sugerindo que os padrões de fluxo sanguíneo são importantes na gênese das lesões precoces.

A análise ultrassonográfica do espessamento da camada média-íntima carotídea é um meio não invasivo confiável. O espessamento da camada íntima-média é a primeira alteração morfológica da parede arterial; precede a doença cardiovascular clínica por várias décadas; está associado a fatores de risco cardiovasculares e é um importante fator preditivo da aterosclerose em adultos (LI *et al*, 2003).

Como o leito vascular carotídeo e coronariano dividem os mesmos fatores de risco e manifestam alterações ateroscleróticas similares, a medida da espessura da íntima carotídea tem sido usada como preditor de comprometimento coronariano. Jashani *et al* (2005) fizeram uma análise comparativa *postmortem* da espessura carotídea com o comprometimento coronariano e verificaram que a espessura da íntima associa-se fortemente com a doença coronariana, com o valor para corte em um grupo de alto risco de 1,2 mm +- 0,4 mm.

Uma vez que a aterosclerose começa na camada íntima da aorta, a avaliação desta, por ultrassonografia, em crianças, é um bom método não invasivo de diagnóstico pré-clínico. Jarvisalo *et al* (2001), em um estudo ultrassonográfico de crianças de alto risco x grupo controle, verificaram que a espessura da íntima da

carótida e da aorta era maior nas crianças de alto risco (diabetes tipo I e hipercolesterolemia), principalmente na aorta.

A ultrassonografia do fluxo na artéria braquial mede a resposta vasodilatadora ao fluxo sanguíneo e também pode ser considerado um preditor independente de eventos cardiovasculares. A função endotelial pode ser medida com a variação da resposta vasodilatadora do vaso a determinados estímulos. A acetilcolina, injetada diretamente no vaso, provoca dilatação imediata. Na presença de doença vascular, produz uma vasoconstricção paradoxal. O teste de dilatação da artéria braquial, por US de alta resolução, tem ajudado no diagnóstico precoce de comprometimento arterial (SLYPER, 2004). O índice tornozelo-braço é uma medida indireta altamente específica da aterosclerose periférica obstrutiva, embora seu uso como *screening* geral seja limitado (GRONER *et al*, 2006).

A ressonância magnética permite caracterizar os componentes da placa aterosclerótica carotídea, tais como a fibrose tecidual, o núcleo lipídico-necrótico, a calcificação, a hemorragia e a trombose. Cai *et al* (2002) estudaram 60 indivíduos, com idade média de 70 anos, que se submeteram a endarterectomias e concluíram que a ressonância magnética é um bom exame, embora dispendioso e pouco disponível. Três novas modalidades de exames de imagem permitem uma avaliação mais precisa das condições do paciente: a ultrassonografia intracoronariana, a tomografia óptica e a angiografia tridimensional. A ultrassonografia intracoronariana consegue quantificar com mais precisão lesões ditas intermediárias, além de distinguir certos componentes da placa, como o cálcio. É um procedimento caro e invasivo. A tomografia óptica é capaz de gerar imagens com resolução dez vezes superior à ultrassonografia, além de detectar a presença de ateromas de cápsula fina (espessura menor de 60 nm), lagos lipídicos e até

macrófagos. A angiografia tridimensional permite a reconstrução das imagens em três planos (COSTA *et al*, 2006).

1.2.6. Manifestações clínicas

A morte súbita pode ser a primeira e única manifestação da doença arterial. A doença isquêmica cardíaca é a causa mais comum de morte em todo o mundo. Em 2004, a doença coronariana afetava aproximadamente 15,8 milhões de pessoas nos EUA, sendo responsável por uma de cada cinco mortes. A prevalência da doença coronariana aumenta com a idade, particularmente depois dos 55 anos em homens e 65 em mulheres. Todo ano aproximadamente 700.000 americanos têm seu primeiro evento coronário e 500.000 têm um evento recorrente. A doença cardíaca tem um custo anual, nos EUA, de 151,6 bilhões de dólares, segundo dados da *American Heart Association* (www.heart.org).

Trombos que se formam nas lesões ateroscleróticas das coronárias são responsáveis pela isquemia miocárdica. Uma melhor compreensão da fisiopatologia da formação do trombo na placa aterosclerótica levou ao desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas. Glicoproteína IIb, IIIa, fator tecidual, fator Xa, inibidores de trombina, bem como terapia antitrombótica, tal como aspirina e warfarina estão sendo avaliadas como possíveis opções para o tratamento da trombose arterial. Drogas potencialmente antitrombóticas, tais como fator tecidual e inibidores do fator Xa, que efetivamente, bloqueiam a trombose, podem ajudar a reduzir a doença cardiovascular. Isquemia miocárdica causa 70% das mortes em pacientes com aterosclerose generalizada; em 10-17%, a morte se deve à doença cerebrovascular e em outros 10% à rotura de aneurismas ou infartos viscerais (RAUCH *et al*, 2001).

Um paciente assintomático com estenose da artéria carotídea é sempre uma razão para preocupação de seu médico. Atualmente, recomenda-se endarterectomia para estes pacientes assintomáticos, com estenose de 60-99%, se o risco de acidente vascular ou morte perioperatória for menor que 3%. Placas vulneráveis contêm mais lipídeos totais e colesterol e menos colágeno e cálcio. Em estudo de Baroncini *et al* (2007), amostras de carótidas retiradas de pacientes com idade média de 63 anos, com mais de 70% de estreitamento, submetidos a endarterectomias, mostraram que 58% das placas carotídeas eram complexas, com defeito da superfície, hemorragia ou trombo.

Uma causa comum de acidente vascular encefálico isquêmico é o comprometimento de grandes artérias cerebrais, especialmente a artéria cerebral média. Chen *et al* (2008) em um estudo chinês, analisaram 76 casos e placas com mais de 40% de estenose foram vistas em 45,4% dos casos. Estes autores concluíram que a estenose luminal causada pela placa aterosclerótica; a porcentagem de área lipídica e a presença de hemorragia dentro da placa são importantes na incidência do acidente vascular isquêmico, principalmente na população chinesa e africana, onde elas são mais comuns. Comparando com as artérias extracranianas, a adventícia e média das artérias intracranianas são mais finas e sua lâmina elástica interna é fenestrada diferentemente e mais espessa.

Mazighi *et al* (2008) consideram a aterosclerose intracraniana como causa de acidentes vasculares isquêmicos, uma condição rara, com prognóstico grave. Tem sua prevalência subestimada devida à falta de diagnóstico apropriado. Os autores verificaram, em um estudo de 339 pacientes com acidentes vasculares isquêmicos, que as placas e estenoses ocorreram em 62,2% dos casos. Diabetes e sexo masculino foram significativamente associados com placas e estenoses. Concluíram

que placas e estenoses são altamente prevalentes em acidentes vasculares encefálicos isquêmicos fatais e estenoses de 30-75% podem ser causais.

1.2.6.1. Instabilidade da placa

A instabilidade da placa, mais que seu tamanho é que determina a possibilidade de rotura. Quando a estenose ocupa mais de 50% do lúmen, ela se torna limitante ao fluxo e passa a ser significativa, entretanto, estudos mostram que quase 70% dos infartos ocorrem com placas que ocupam menos de 50% da luz coronariana. A estabilidade depende da quantidade de células musculares lisas, as únicas capazes de sintetizar colágeno I e III. Em contraste, células inflamatórias, como os macrófagos, sintetizam metaloproteinases, que degradam o colágeno e a matriz extracelular. Placas vulneráveis, portanto, têm alto conteúdo de lipídeos e células inflamatórias. A apoptose das células musculares lisas causa a instabilidade da placa (BRAGANZA *et al*, 2001).

A instabilidade do ateroma coronariano pode levar a síndromes coronarianas que incluem infarto do miocárdio e morte, bem como progressão da doença aterosclerótica. Bauriedel *et al* (1999) verificaram, em espécimes de carótidas, retiradas de pacientes com angina, que as placas associadas com anginas instáveis continham mais macrófagos/linfócitos e significativamente menos células musculares lisas.

A causa mais frequente de trombose coronariana é a rotura da placa. Outro mecanismo de trombose coronariana é a erosão da placa. O ciclo de erosão e reparo é responsável pelo crescimento da placa.

1.3. Aterosclerose em jovens

Em 1908, Fremont-Smith publicou uma revisão da literatura sobre aterosclerose em jovens, relatando que os autores tinham encontrado a doença em autopsias de adolescentes e adultos jovens, que tinham morrido de um processo infeccioso agudo, estabelecendo assim, uma relação entre infecção aguda e doença arterial.

Em 1930, Zeek, em outra revisão da literatura observou que a primeira menção desta condição, em crianças, foi feita por Hodgson em 1815. Holman *et al* (1958) encontraram estrias gordurosas em crianças, a partir do primeiro ano de vida e a porcentagem de área envolvida aumentava lentamente até os oito anos de idade e depois mais rapidamente. As placas fibrosas apareciam na segunda década e aumentavam até a terceira; de tal forma que depois dos 30 anos de idade, 30,9% das aortas mostravam algum tipo de placa fibrosa. A raça caucasiana era a mais afetada, assim como o segmento abdominal da aorta.

Enos *et al* (1953) encontraram lesões ateroscleróticas avançadas nas coronárias de 77,3% de 300 soldados americanos, entre 18 e 48 anos de idade (média de 22 anos), mortos na Guerra da Coréia, fato que surpreendeu a comunidade médica. Na Guerra do Vietnam foi a vez de McNamara *et al* (1971) relatarem a presença de doença coronariana arterial em soldados do Vietnam.

Strong *et McGill* (1962) dissecaram artérias coronárias, em 548 necropsias de pacientes de um a 69 anos e relataram que lesões grosseiras foram raras durante a primeira década de vida, mas aumentavam rapidamente nas décadas seguintes, sendo quase universais em indivíduos acima de quarenta anos.

The International Atherosclerosis Project, realizado em 1968, foi um estudo amplo sobre a distribuição geográfica da aterosclerose, envolvendo 14 nações, incluindo os EUA, o Chile, a Colômbia, Porto Rico, Costa Rica, Brasil, Guatemala e África do Sul. Neste estudo, foram analisados os resultados de 4.737 autopsias, de indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 10 e 39 anos. Mostrou que a aorta era a primeira estrutura envolvida, com as estrias gordurosas começando na infância e com pico na puberdade. Nas artérias coronárias, as estrias começavam na puberdade, aumentando significativamente na terceira década. As carótidas seguiram o padrão da aorta e as artérias cerebrais seguiram o padrão das coronárias (McGILL *et al*, 1968).

Restrepo *et al* (1982) estudaram aortas abdominais de índios e brancos, com idades entre 15-54 anos. Um progressivo aumento de lipídeos na camada íntima, com o aumento da idade, foi observado nos dois grupos. Todos os pacientes foram vítimas de mortes violentas, a aorta foi coletada nas 24 horas depois da morte. A aorta abdominal foi a escolhida devido aos estudos de prevalência. As lesões ateroscleróticas foram classificadas em quatro grupos apenas: estrias gordurosas, placas fibrosas, lesões complicadas e lesões calcificadas. As estrias gordurosas foram os únicos tipos encontrados no grupo de 15-24 anos e as placas fibrosas começaram a aparecer no segundo grupo (25-34 anos).

Newman *et al* (1991), publicaram o primeiro resultado do *Bogalusa Heart Study*, estudo epidemiológico, realizado em crianças, adolescentes e adultos jovens (0-26 anos), no qual foi analisada a presença de fatores de risco da doença cardiovascular. Correlacionaram material obtido de necropsias com fatores detectados *antemortem*, observando que existia importante relação entre os níveis lipoproteicos e a doença arterial. Na aorta e nas coronárias, a extensão do

envolvimento da superfície com estrias gordurosas foi fortemente associada com o colesterol total e LDL, assim como com a pressão sistólica. As associações foram mais significativas nas aortas.

Visando documentar a extensão e gravidade de aterosclerose em adolescentes e jovens adultos, nos EUA, foi idealizado um estudo multi-institucional, por meio de autopsias, denominado de Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study (PDAY), com 2.876 jovens, entre 15-34 anos, no período compreendido entre 1987 e 1994, que morreram por causas externas. Foram analisadas as aortas torácicas, abdominais e as artérias coronárias desses jovens. Após fixação com formol e coloração com Sudan IV, as amostras foram classificadas em quatro tipos: estrias gordurosas, placas fibrosas, lesões complicadas e lesões calcificadas. O estudo centralizou-se nesta faixa etária, pois é nela que as estrias são mais prevalentes e quando começam a aparecer as placas fibrosas (STRONG *et al*, 1999).

Neste mesmo estudo, verificaram a presença de lesões da camada íntima em todas as aortas e em mais da metade das coronárias direitas do grupo mais jovem (15-19) que aumentavam em prevalência e extensão no grupo mais velho (30-34). As estrias gordurosas foram mais extensas na população negra que nos brancos, mas as lesões avançadas foram iguais, em frequência. As lesões avançadas foram mais frequentes nas coronárias dos homens que das mulheres. A coronária direita tinha menor índice de comprometimento, porém as lesões eram mais graves. A alta prevalência de lesões avançadas na coronária direita ocorria nos dois centímetros proximais. Concluíram que a aterosclerose começa na infância e, portanto, a prevenção primária deveria começar neste mesmo período (STRONG *et al*, 1999).

Tuzcu *et al* (2001) relataram sua experiência com a utilização de ultrassonografia para detecção de lesões ateroscleróticas em jovens. Avaliaram 262 indivíduos, com idade média de 33 anos e realizaram imagens de todos os segmentos coronarianos, sendo que aqueles locais com espessura maior de 0,5 mm foram considerados ateroscleróticos. A prevalência variou de 17% em menores de 20 anos a 85% nos indivíduos acima de 50 anos. Demonstraram que a aterosclerose se inicia em jovens e que as lesões estão presentes em um sexto dos adolescentes, a maioria nos segmentos proximais.

Li *et al* (2003), seguindo a mesma linha de trabalho, utilizaram ultrassonografia para identificar o espessamento da camada íntima e média da carótida, em jovens, e relacioná-lo com fatores de risco como peso corpóreo e níveis de colesterol de baixa densidade. Observaram que o espessamento da íntima-média carotídea está associado com fatores de risco cardiovascular e é reconhecido como importante fator preditivo de aterosclerose na vida adulta.

Em conclusão, os resultados dos diversos estudos mostraram que a aterosclerose começa na infância e progride ao longo da adolescência e da segunda década. Na terceira década, muitos adultos jovens já têm comprometimento coronariano significativo, que inclui não somente placas calcificadas, como também placas moles susceptíveis à rotura e trombose. A intervenção na quarta década ou mais tarde é considerada hoje como prevenção secundária, uma vez que as lesões avançadas já estão formadas.

As evidências dos estudos de autópsia e os estudos de coorte oferecem subsídios à ideia de que o controle dos principais fatores de risco, ao longo da infância e adolescência é importante para a diminuição dos índices de morbidade e mortalidade.

Capítulo II

MATERIAL E MÉTODOS

CAPÍTULO II – Material e métodos

É um estudo observacional, seccional analítico em cadáveres, com idade entre 12-33 anos, vítimas de mortes violentas, dos quais foram coletadas amostras de três artérias (carótida comum, coronária esquerda e aorta torácica), para análise histopatológica e classificação das lesões ateroscleróticas.

Foram analisados 100 indivíduos jovens, vítimas de mortes violentas, durante o período de agosto de 2008 a dezembro de 2009, autopsiados no Instituto de Medicina Legal do Distrito Federal, Brasília. O Instituto de Medicina Legal realiza, anualmente, cerca de 2500-3000 autopsias, sendo 60% de mortes violentas. Na faixa etária estudada, ocorrem cerca de 500 casos por ano. Foi uma amostra de conveniência, os casos foram escolhidos nos plantões do autor, de maneira aleatória. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde do Distrito Federal (ESCS-DF), conforme projeto de número 239/08.

Critérios de inclusão: jovens vítimas de mortes por causas externas, na faixa etária entre 10-35 anos, sem histórico hospitalar, com morte instantânea, com tempo de óbito menor de 24h. Os critérios de exclusão são todos aqueles que não se enquadram nos tópicos anteriores.

Para as amostras coletadas padronizou-se que: a amostra de carótida foi retirada da carótida comum direita; a amostra de coronária foi retirada da coronária esquerda, logo após sua emergência da aorta e a aorta torácica foi retirada da porção proximal, primeiros dez centímetros. Todas as amostras (1cm) foram imersas

em formol 10%, para fixação e posteriormente cortes histológicos foram analisados em colorações de hematoxilina e eosina (HE). As amostras foram processadas no Laboratório do Instituto de Medicina Legal Leonídio Ribeiro (IML-DF) e analisadas pelo mesmo patologista, de acordo com classificação discutida anteriormente.

Além da análise histopatológica de cada caso analisado foram coletados os seguintes dados: sexo, idade, estatura, massa corporal, índice de massa corpórea e peso do coração.

As análises estatísticas foram feitas com objetivo de verificar se existe associação entre o sexo e o comprometimento arterial; entre a idade e o comprometimento arterial (teste de qui-quadrado de tendência de Mantel Haenszel, nível de significância de 5%); entre o peso do coração e o comprometimento arterial; entre o índice de massa corporal e o comprometimento arterial (teste não paramétrico de Krustal-Wallis, com nível de significância de 5%).

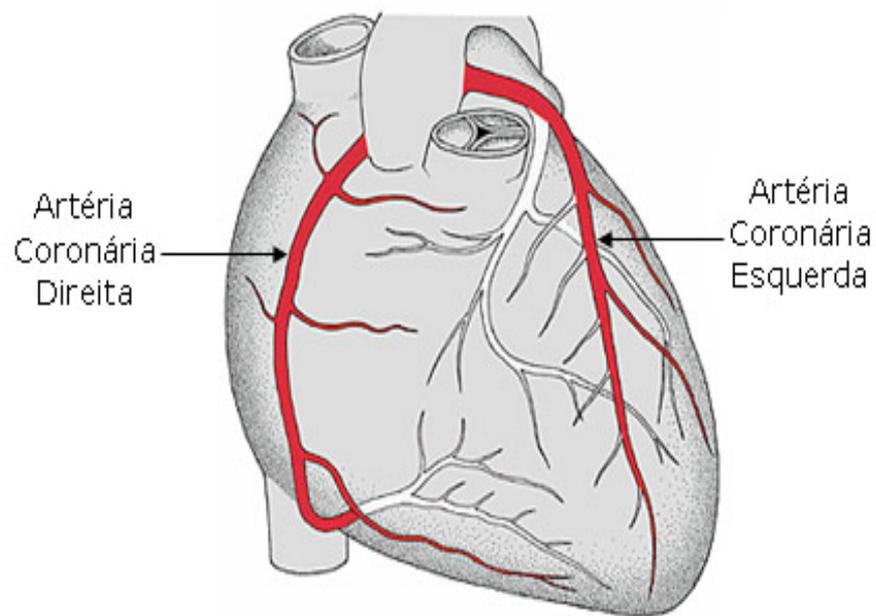


Figura 3 . Anatomia do coração, mostrando, esquematicamente, a irrigação principal do coração. [HTTP://3.bp.blogspot.com](http://3.bp.blogspot.com)



Figura 4. Artéria coronária descendente anterior esquerda, em vítima de disparo de arma de fogo.

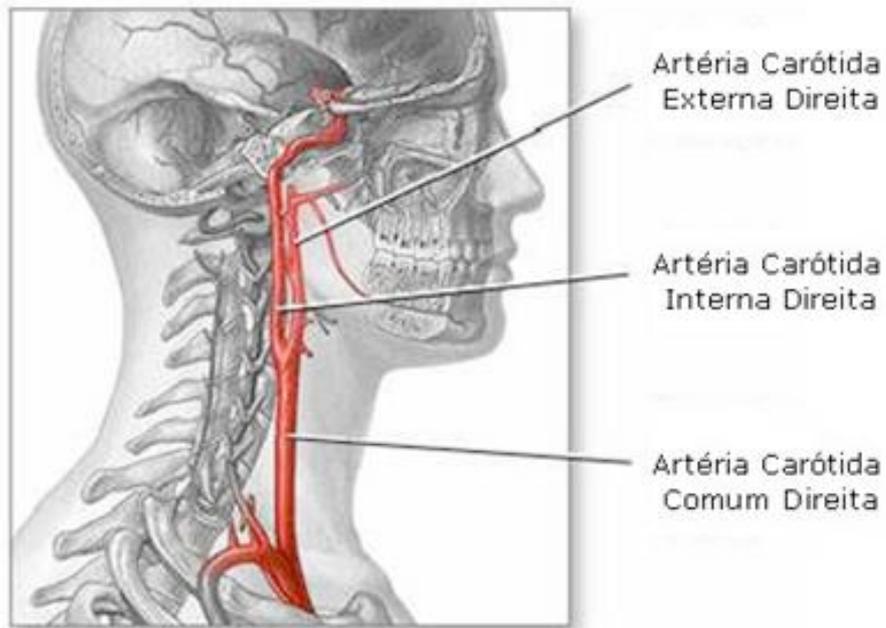


Figura 5 . Anatomia da carótida comum, retirado de <http://www.auladeanatomia.com>

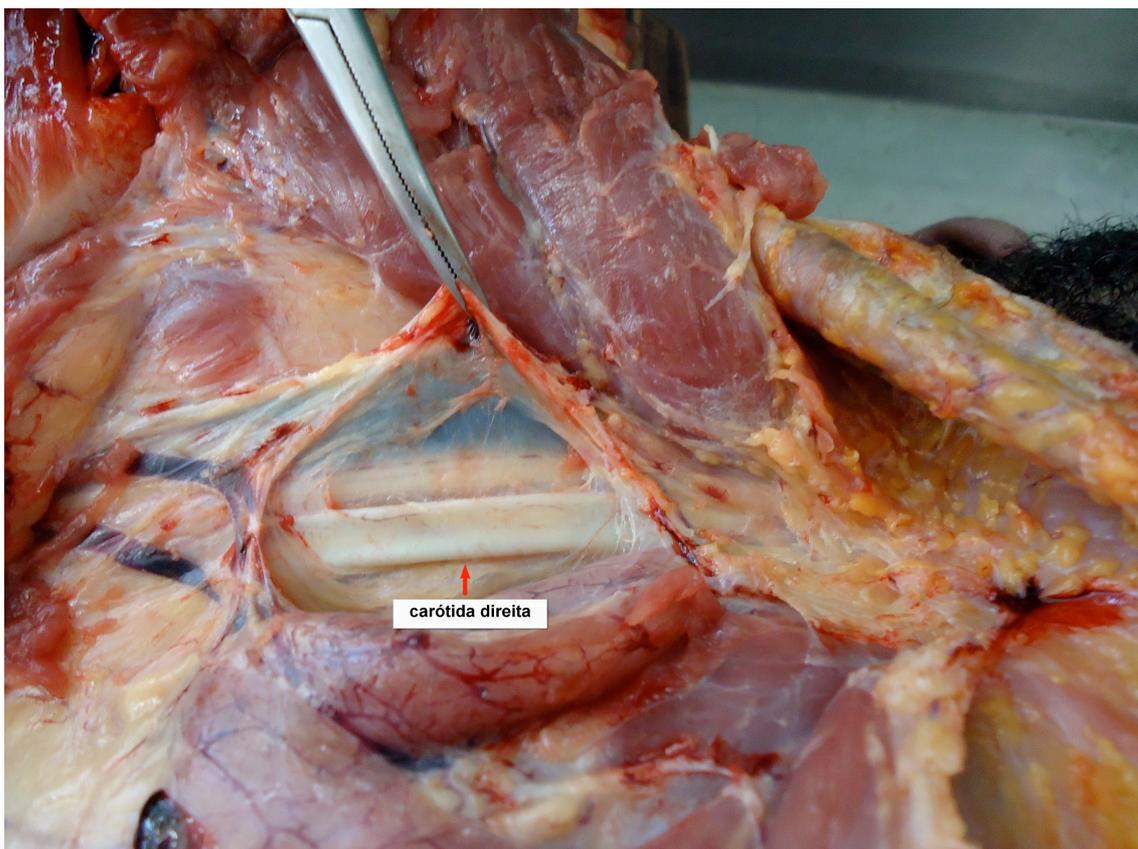


Figura 6 . Carótida comum direita, isolada em face cervical direita

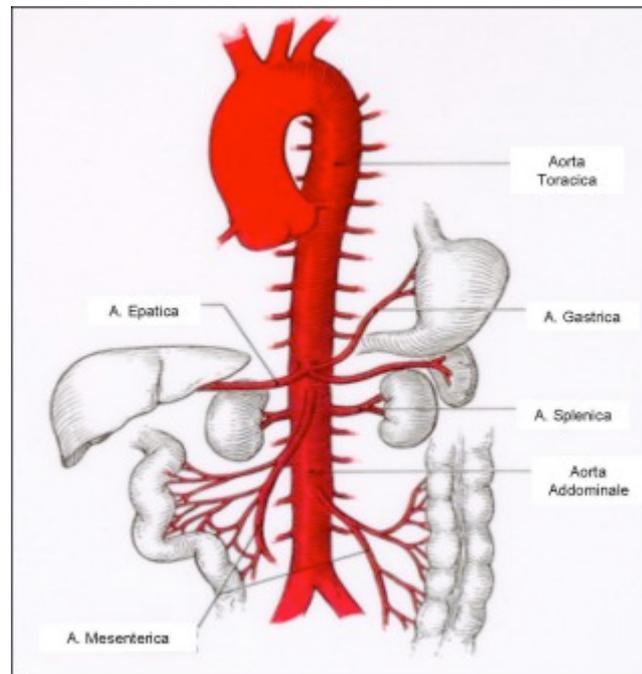


Figura 7. Anatomia da aorta torácica (cardiologiapertutti.org)

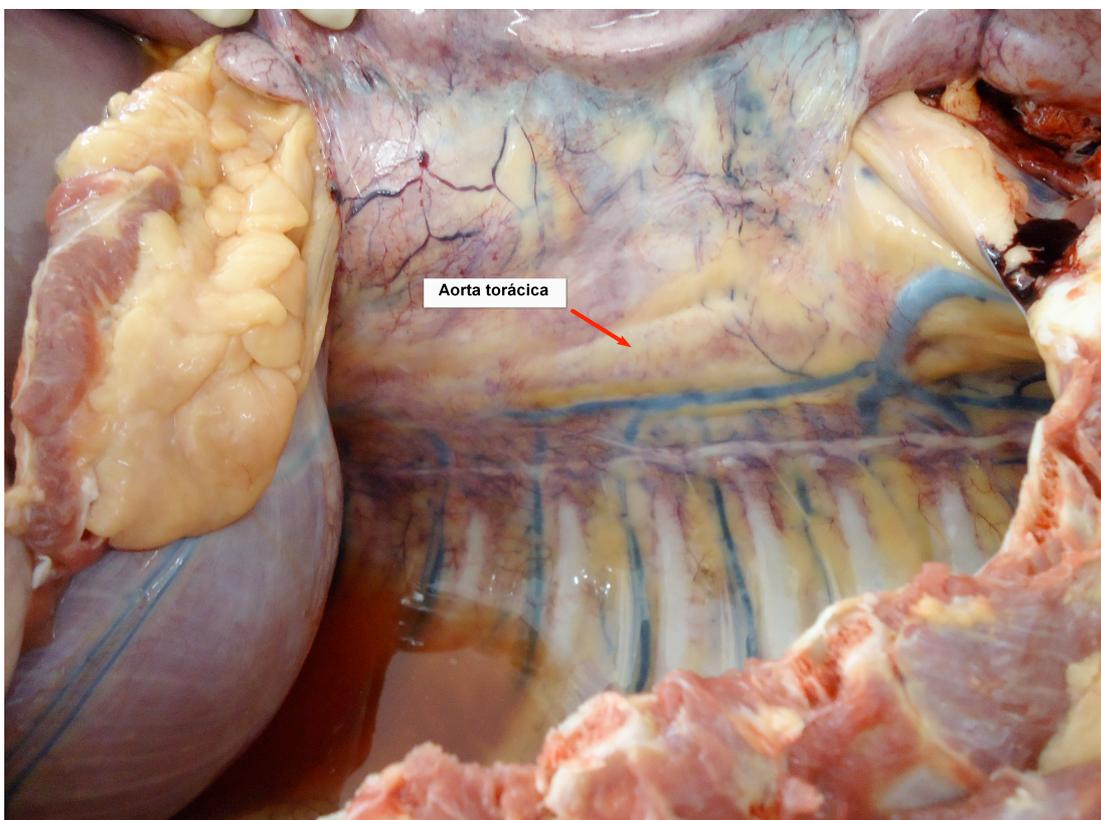


Figura 8. Vista da aorta torácica, segmento proximal

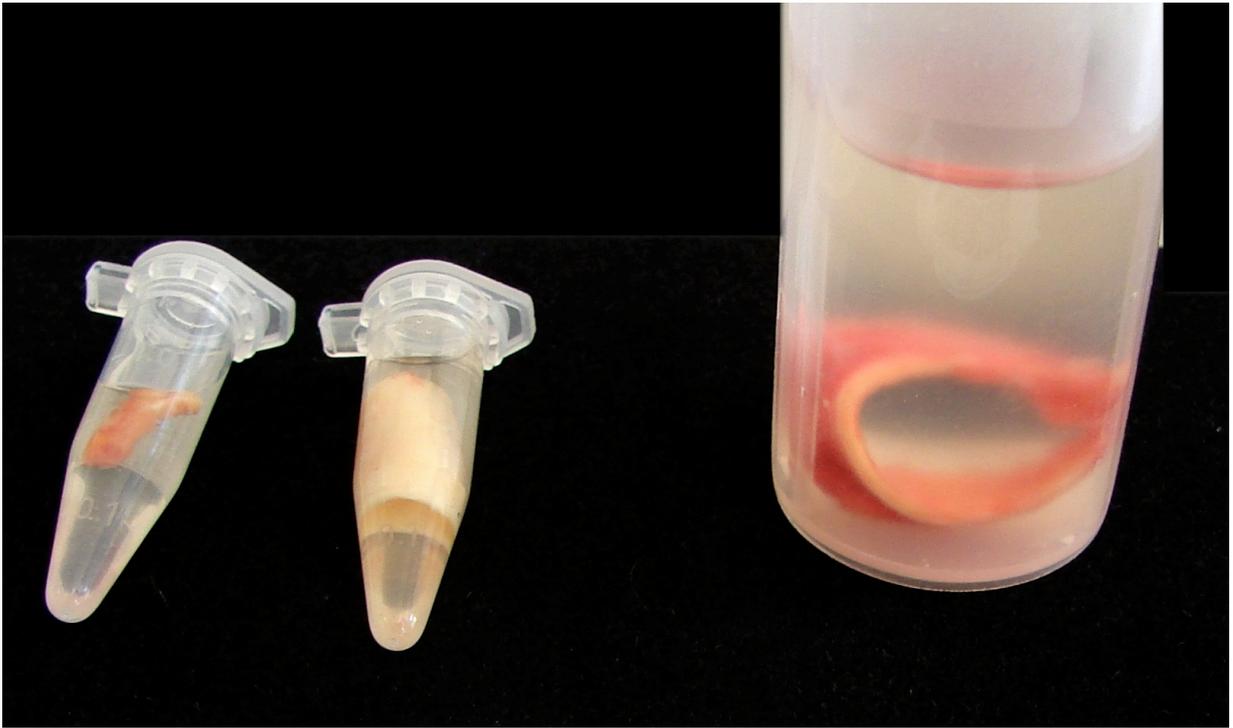


Figura 9. Amostras de artérias acondicionadas em frascos com formol para fixação

Termo de consentimento livre e esclarecido

Por força de lei, as vítimas de mortes violentas têm de ser submetidas a exame necroscópico, ficando a cargo do perito a realização dos exames complementares (histopatológicos, radiológicos ou laboratoriais), para esclarecimento da causa *mortis* e dos fatores associados.

A pesquisa foi autorizada pela Direção do instituto e a escolha do Instituto de Medicina Legal como cenário para realização do estudo deve-se ao fato da autópsia, nestes casos, ser obrigatória, ou seja, o corpo pertence ao Estado.

Código de Processo Penal

Art. 158 - Quando a infração deixar vestígios será indispensável o exame de corpo de delito, direto ou indireto, não podendo supri-lo a confissão do acusado.

Não houve necessidade do termo de consentimento livre e esclarecido, dispensado pelo Comitê de Ética, pelos motivos expostos acima. Uma autópsia completa consiste da investigação das quatro cavidades (cabeça, tórax, abdome e coluna), além da retirada de órgãos para pesagem e avaliação histopatológica. A análise das artérias não implicou em nenhum procedimento adicional (incisões), além dos necessários ao exame cadavérico obrigatório por lei.

Capítulo III

RESULTADOS

CAPÍTULO III - Resultados

Entre os 100 casos analisados, a faixa etária variou de 12 a 33 anos, com idade média de 20,12 anos (DP=4,08), mediana de 20 e moda de 16. A maioria dos casos era do sexo masculino (83%), (Gráfico 1).

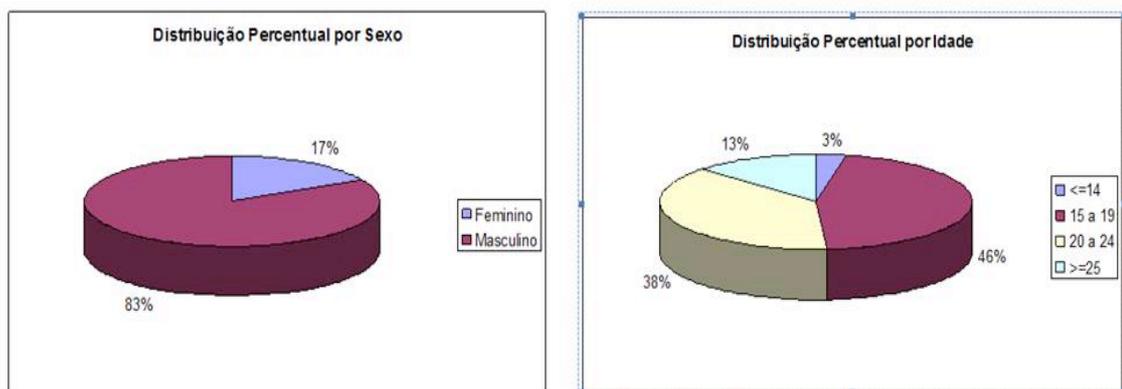


Gráfico 1. Distribuição dos casos de acordo com o sexo e a faixa etária

Todos os casos foram vítimas de mortes violentas, sendo decorrentes do uso de armas de fogo (66 casos), de acidentes de trânsito (18), do uso de armas brancas (7), de suicídio por enforcamento (4) e um caso de queda de altura, de afogamento, agressão física, estrangulamento e overdose (Gráfico 2).

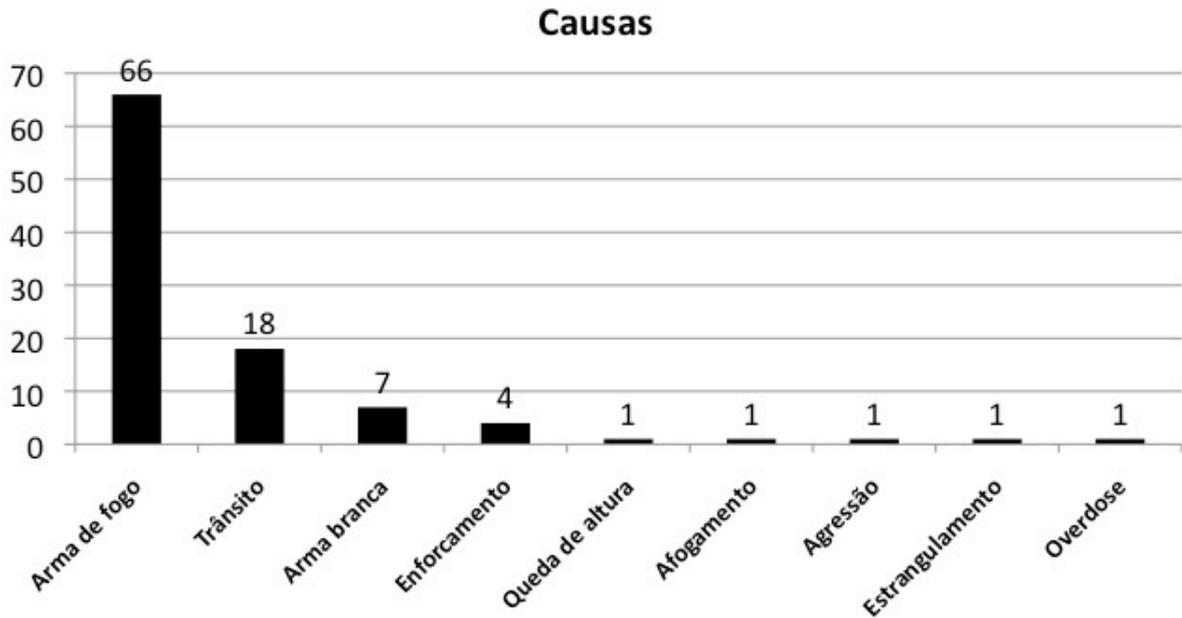


Gráfico 2. Causas de mortes violentas, dos casos analisados no estudo, no período de julho de 2008 a dezembro de 2009

O intervalo médio entre o óbito e a necropsia foi de 12,8 horas (DP= 4,4), com moda de 13; todos os casos foram necropsiados em menos de 24 horas após o óbito. O índice de massa corporal médio foi de 20,95 (DP=3,2), mediana de 20,9 e moda de 17,5. O peso médio do coração foi de 285,7g (DP=56,3), mediana de 280g e moda de 300g. O histograma do IMC está representado no gráfico 3.

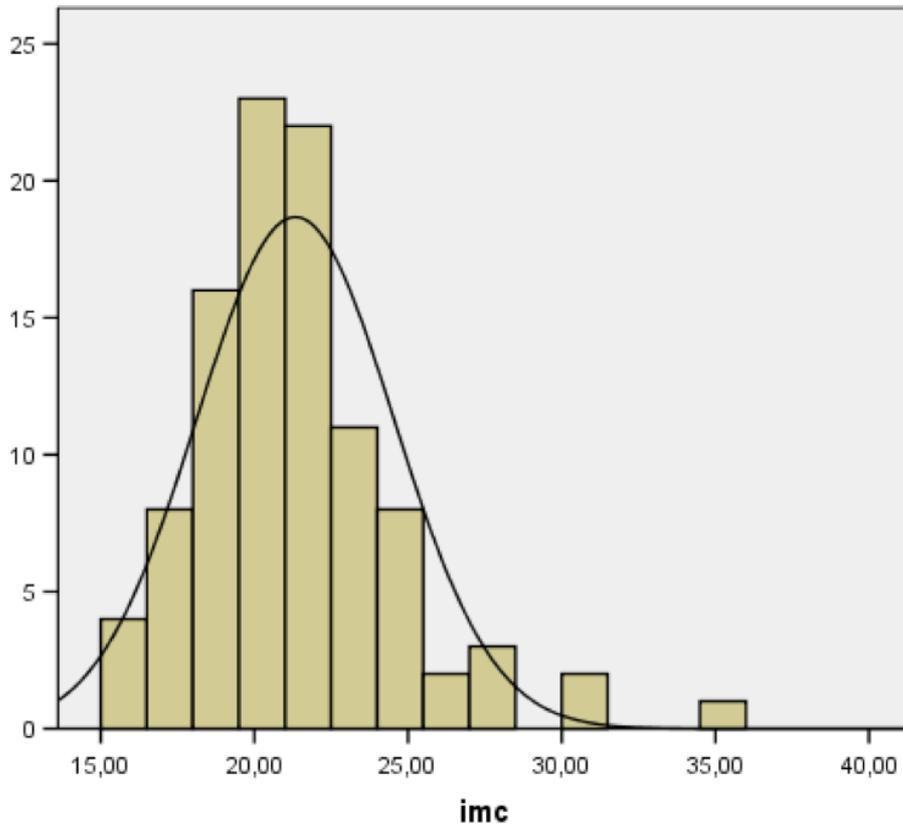


Gráfico 3. Distribuição do índice de massa corporal.

Com exceção de três casos, com IMC de 30 e 35, todos os demais estavam dentro dos padrões normais de IMC. Os abaixo de 19 anos situavam-se na faixa de score-z (-2) e score-z (+1) e foram considerados eutróficos, com IMC adequado para a idade.

A média de comprometimento das artérias pelo processo de aterosclerose foi de 97,34%. Entre as amostras de artéria carótida, 97% estavam comprometidas, tendo apenas três casos normais. As demais amostras carotídeas apresentaram a seguinte distribuição: 55 casos com padrão histológico tipo I; 40 casos com padrão tipo II; um caso tipo III e um caso tipo IV (Gráfico 4). Na coronária esquerda, 95% das amostras estavam comprometidas, tendo apenas cinco casos normais, as demais amostras apresentavam a seguinte distribuição: 48 casos com padrão

histológico tipo I; 41 casos com padrão histológico tipo II; três casos com tipo III e três casos com padrão tipo IV (Gráfico 5). Na aorta torácica, não foi encontrado nenhum caso com histologia normal, o tipo I foi encontrado em 13 casos; o tipo II foi encontrado em 64 casos; o tipo III em 22 casos e o tipo IV em um caso (Gráfico 6).

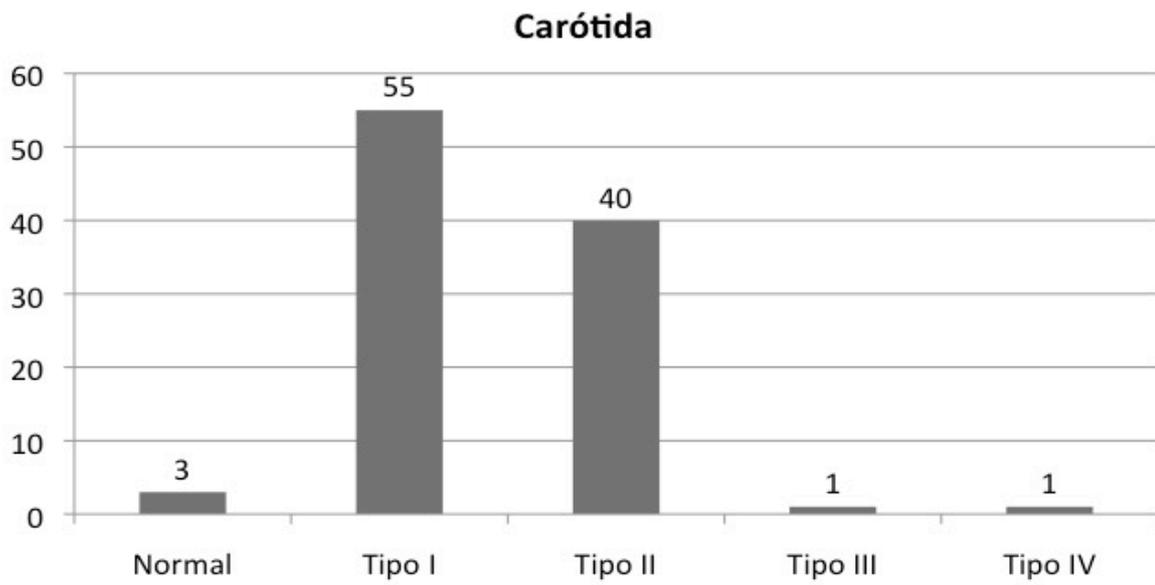


Gráfico 4. Distribuição do comprometimento histológico da carótida

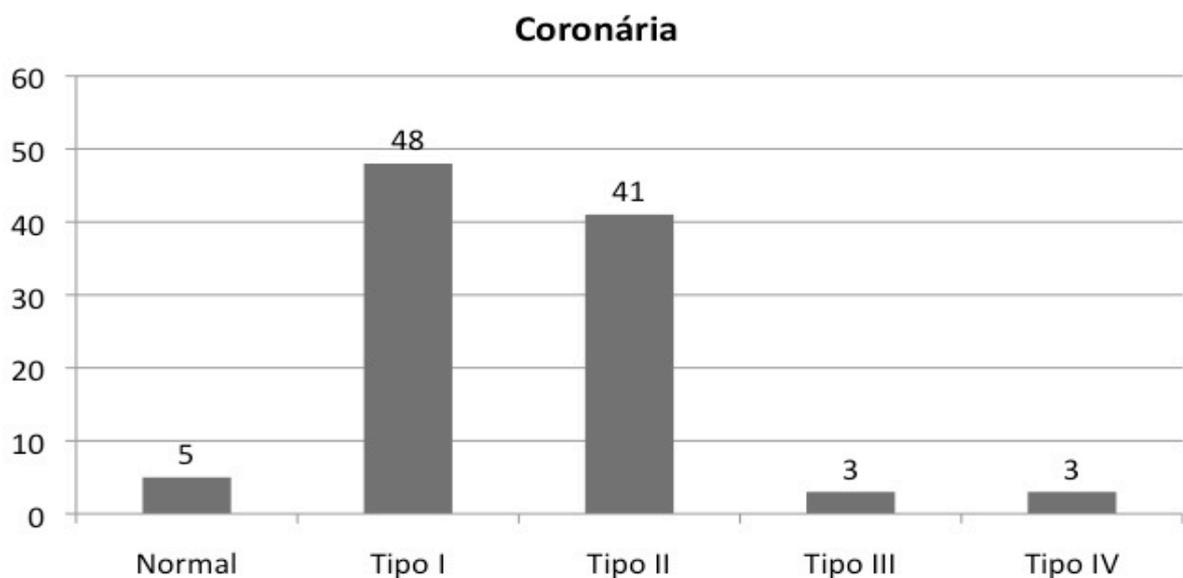


Gráfico 5. Distribuição do comprometimento histológico da coronária

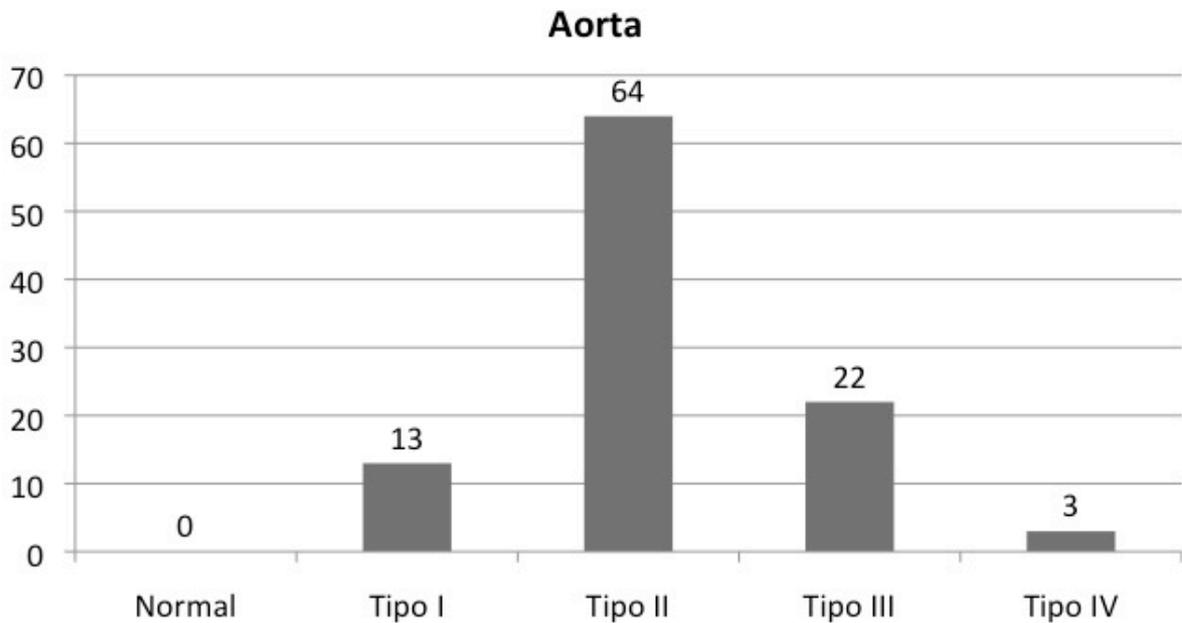


Gráfico 6. Distribuição do comprometimento histológico da aorta

Os tipos histológicos mais frequentemente encontrados foram o tipo I - espessamento da camada íntima (Figura 10) e o tipo II – células espumosas (Figura 11). Os tipos encontrados com suas características estão especificados nas figuras 12,13,14,15.

O teste de qui-quadrado de tendência de Mantel Haenszel, utilizado na análise da associação entre sexo e alterações histológicas das três artérias sugere um comprometimento mais grave da artéria carótida no sexo masculino, embora não seja significativo ($p = 0,0781$). Não foi possível relacionar, de forma estatisticamente significativa, o peso do coração com as alterações histopatológicas das artérias, embora nas carótidas tenha ocorrido uma relação proporcional entre peso do coração e gravidade da lesão aterosclerótica. Para a associação do IMC com o grau de aterosclerose o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis não mostrou relação

significativa, embora nas amostras de aorta houvesse uma relação proporcional do IMC com a gravidade da aterosclerose. A única associação estatisticamente significativa na nossa casuística foi a da idade com a gravidade das lesões nas carótidas, sendo que o teste qui-quadrado de tendência Mantel Haenszel mostrou maior gravidade nos casos com idade acima de 20 anos ($p = 0,0388$).

De maneira geral, os dados mostram que a aorta é comprometida mais precocemente, não tendo sido encontrado nenhum caso normal, independente dos vários fatores analisados. Mostram ainda um grau mais grave de comprometimento aterosclerótico nas coronárias, uma associação significativa entre idade e comprometimento da carótida e sugerem outras associações como peso do coração e gravidade do comprometimento.

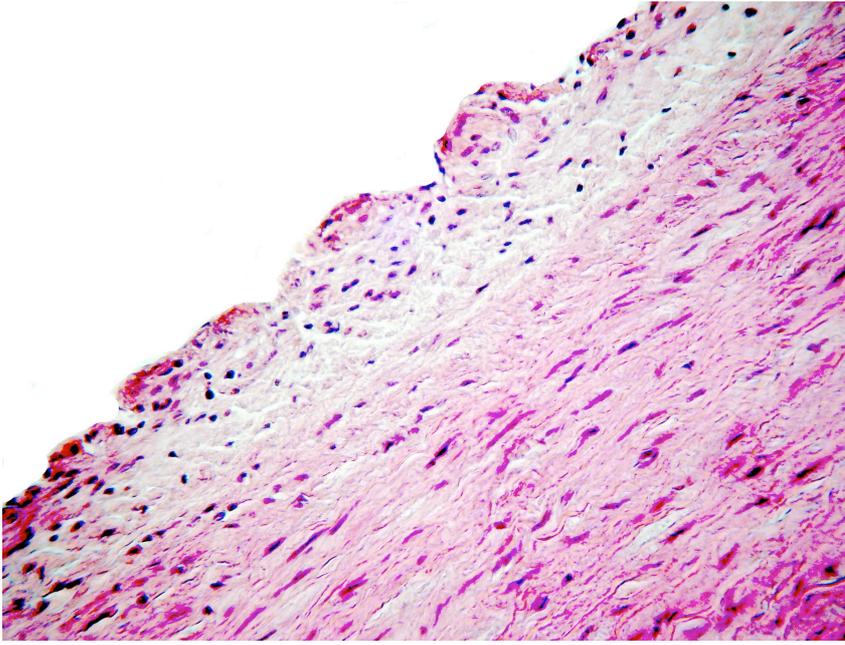


Figura 10. Comprometimento aterosclerótico grau I em artéria carótida, de acordo com a classificação de Stary *et al* (1995).

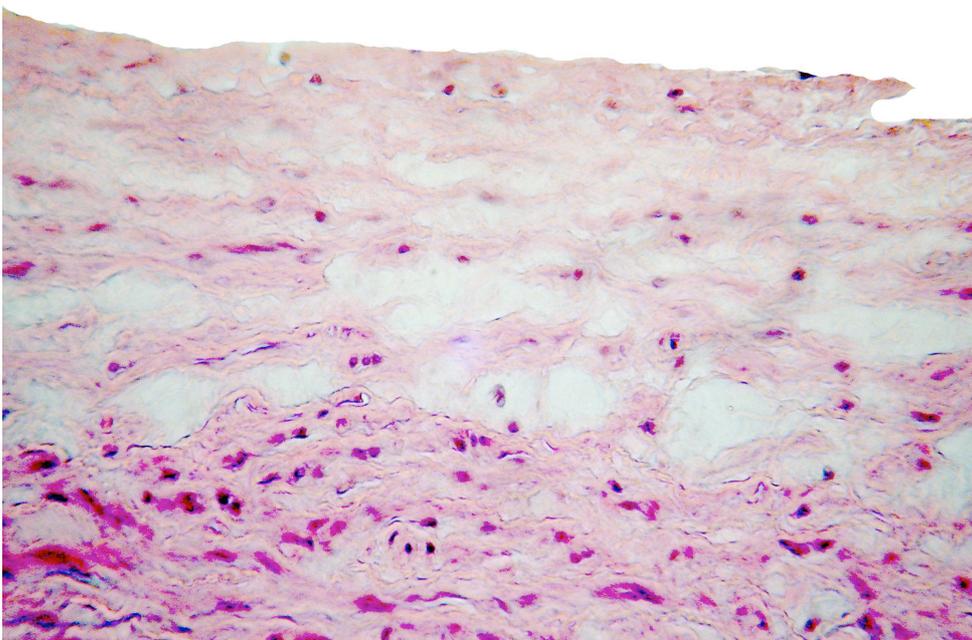


Figura 11. Comprometimento aterosclerótico grau II, de acordo com a classificação histológica de Stary *et al* (1995).

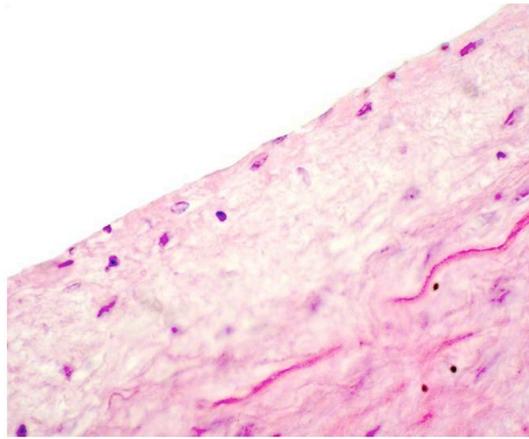
TIPO I

Figura 12. Conjunto grau I de aterosclerose (adaptado da Classificação histológica de Stary *et al* (1995)).

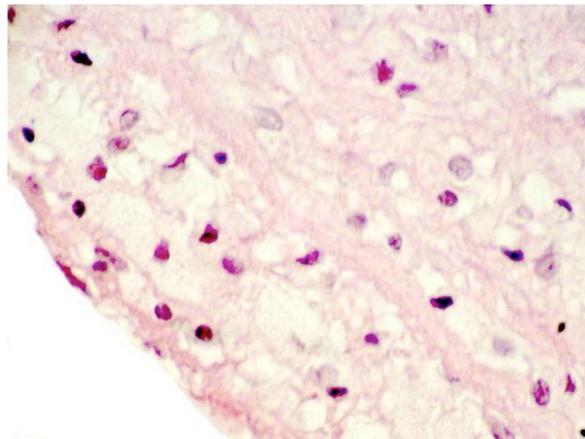
TIPO II

Figura 13. Conjunto grau II de aterosclerose (adaptado da Classificação histológica de Stary *et al* (1995)).

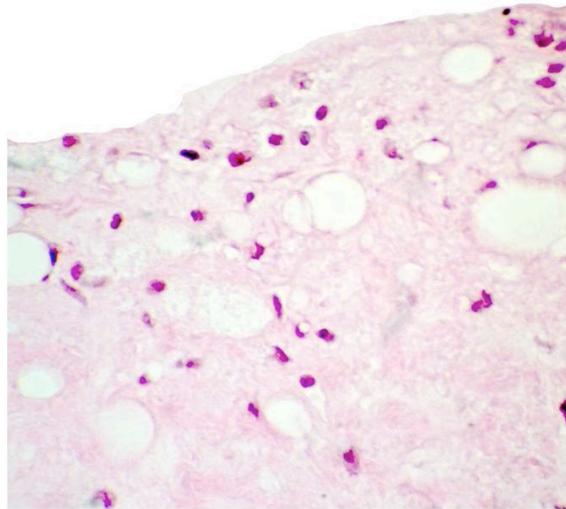
TIPO III

Figura 14. Conjunto grau III de aterosclerose (adaptado da Classificação histológica de Stary *et al* (1995).

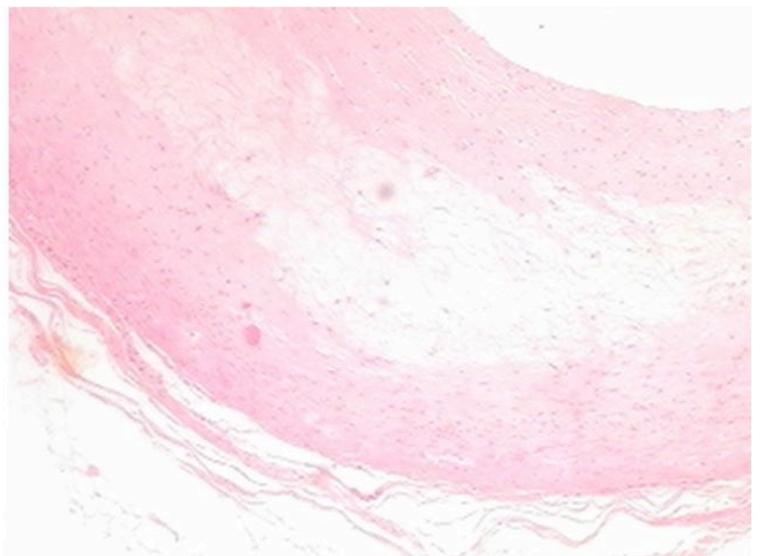
TIPO IV

Figura 15. Conjunto grau IV de aterosclerose (adaptado da Classificação histológica de Stary *et al* (1995).

Análise estatística

A análise estatística foi feita, para verificar se existiam relações entre as variáveis colhidas (sexo, idade, IMC e peso do coração) com as alterações ateroscleróticas encontradas nas diversas artérias. Para a análise foram utilizados os seguintes testes: teste de qui-quadrado de Mantel Haenszel, com nível de significância de 5% e o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, com nível de significância de 5%.

O resultado da aplicação dos testes está detalhado na Tabela 1:

Tabela 1. Valores relativos à análise estatística dos tipos histológicos e variáveis colhidas

	Carótida	Coronária	Aorta	Teste
Sexo	0,0916	0,6555	1,0000	Teste M-H
Peso do coração	0,3592	0,5239	0,3333	Teste K-W
IMC	0,1434	0,4563	0,1658	Teste K-W
Idade	0,0388	1,0000	0,7332	Teste M-H

Da tabela acima, podemos verificar que a única comparação, estatisticamente significativa foi a relação entre a idade e as alterações ateroscleróticas encontradas nas carótidas ($p=0,038$).

No entanto, algumas tendências foram observadas como: comprometimento mais grave da carótida no sexo masculino ($p=0,0781$), relação proporcional do peso com a gravidade na carótida e relação proporcional do IMC com a gravidade na aorta.

Limitações do estudo

As análises estatísticas foram comprometidas pelo reduzido número da amostra e algumas conclusões não tiveram níveis satisfatórios de significância, embora representem um alerta importante do comprometimento das artérias, já nas fases iniciais da vida.

Capítulo IV

DISCUSSÃO

CAPÍTULO IV - Discussão

Os nossos resultados coincidem com os dados da literatura mundial e confirmam o comprometimento aterosclerótico das principais artérias, em populações jovens. O que chama a atenção nos nossos dados é a alta taxa de comprometimento das artérias, nesta faixa etária (97,34%), maior que os obtidos por pesquisadores nos países desenvolvidos. Dois aspectos merecem ser destacados:

Na aorta torácica, todas as amostras estavam comprometidas, não tendo sido encontrada nenhuma amostra com padrão histológico normal e as lesões mais avançadas foram encontradas nas coronárias.

Em 1930, Zeek, em revisão de literatura, observou que a primeira menção desta condição (aterosclerose em jovens) foi feita por Hodgson, em 1815. Posteriormente, outros estudos mostraram comprometimento da íntima da aorta em praticamente todas as crianças acima de três anos de idade (STARY, 1989; BRANDÃO *et al*, 2004).

Entretanto, dois estudos de autópsias, em soldados americanos, foram os que mais chamaram a atenção para o comprometimento das artérias por processos ateroscleróticos, em jovens. O primeiro foi na Guerra da Coreia, realizado por Enos *et al* (1953), que encontrou 77,3% de comprometimento das artérias coronárias e o segundo, realizado por McNamara *et al* (1971), durante a Guerra do Vietnam, utilizando-se de angiografia coronariana *postmortem* e dissecação das coronárias. Concluíram que aterosclerose estava presente em 45% dos jovens americanos.

Desde Roberts *et al* (1959) diversos estudos procuram relacionar e confirmar a presença de lesões ateroscleróticas em artérias de vários locais e as gradações

histológicas relacionadas com a idade. Restrepo *et al* (1982) compararam amostras de aortas abdominais de duas populações distintas: Nova Orleans e Guatemala. Verificaram que, depois dos quarenta anos de idade, as pessoas de Nova Orleans tinham mais alterações que as da Guatemala. Um progressivo aumento de lipídeos na camada íntima, com o aumento da idade, foi verificado nos homens das duas populações, enquanto o único tipo de lesão encontrada na faixa etária de 15-24 anos foi de células espumosas.

O comprometimento arterial, por processos ateroscleróticos, em pessoas idosas já está bem definido. A Organização Mundial de Saúde coordenou um grupo internacional de patologistas que fizeram três estudos de coronárias e aortas, obtidas de autopsias. O primeiro estudo foi o de Kagan e Uemura em 1962, o segundo foi em 1964 e o terceiro estudo, publicado por Sternby *et al* (1965), analisaram aortas e coronárias obtidas de autopsias de 3.174 indivíduos da República Tcheca, Suécia e Rússia. Descobriram correlação significativa entre três parâmetros: infarto ou estenose com calcificação na coronária esquerda, peso do coração e idade. Neste estudo, os indivíduos tinham entre 59 e 69 anos e 1.794 eram homens. Entre as lesões encontradas nas autopsias, a associação mais provável ocorreu entre calcificação na aorta abdominal e nas coronárias.

Após os trabalhos realizados em soldados americanos, cada vez mais, os interesses de pesquisas se voltaram para o comprometimento aterosclerótico dos jovens, em uma tentativa de diagnosticar precocemente e tratar eficientemente a doença que tem sido a principal causa de morte súbita na população mundial. Strong *et al* (1999), em estudo multiinstitucional, também com amostras retiradas em autopsias, analisaram 2.876 indivíduos, entre 15-34 anos, vítimas de mortes violentas e verificaram que lesões da camada íntima apareceram em todas as aortas

e em mais da metade das coronárias, no grupo mais jovem (15-19 anos), que aumentavam, em prevalência e extensão, com o avançar da idade. As estrias gordurosas foram mais extensas nos negros que nos brancos, mas lesões elevadas (mais avançadas) foram iguais. As lesões elevadas foram encontradas mais frequentemente no sexo masculino.

As lesões tipo I e II, tidas como lesões precoces, costumam aparecer nas primeiras três décadas de vida, sendo que as lesões do tipo II predominam nas duas décadas seguintes. Assim como nos nossos resultados, Stary (1989) não notou diferenças significativas na relação de sexo e cor com as faixas etárias mais baixas, embora nos negros as lesões apareçam mais precocemente. Pré-ateromas e ateromas foram as lesões avançadas encontradas mais frequentemente; elas começam a surgir na puberdade e os fibroateromas apareceram na terceira década.

Em 1990, o PDAY publicou dados referentes à avaliação de aortas e artérias coronárias direitas de 390 indivíduos do sexo masculino, entre 15 e 34 anos, e demonstraram que: as estrias gordurosas começam mais precocemente na aorta torácica e na aorta abdominal, comparadas com a coronária direita; há maior prevalência das estrias gordurosas na aorta torácica quando comparada com a aorta abdominal e com a coronária direita; a prevalência de estrias gordurosas é menor na coronária direita que em qualquer local da aorta, nos grupos mais jovens e que a prevalência de lesões elevadas é maior nas coronárias que em qualquer segmento das aortas, nos grupos mais velhos.

Os resultados do PDAY refletem o estado de desenvolvimento da aterosclerose em jovens americanos no século 20. Entre outros importantes achados, derivados do estudo, chamamos a atenção para os seguintes: a) todos os adolescentes dos EUA têm estrias gordurosas em algum segmento de seu sistema

arterial; b) lesões intermediárias (placas gordurosas) desenvolvem-se a partir de lesões iniciais (estrias gordurosas) na aorta e nas coronárias, com grande variação de idade, mas a extensão das lesões aumenta com o avançar do tempo; c) lesões elevadas (com protusão para a luz arterial) foram detectadas mais precocemente na aorta que nas coronárias e lesões contendo lipídeos estavam presentes em indivíduos de 15-20 anos; d) lesões elevadas na aorta abdominal foram muito frequentes em fumantes, com idades entre 25-34 anos; e) o tabagismo e a hipertensão são fatores de risco elevados, no desenvolvimento de placas avançadas, em adultos jovens (aproximadamente seis vezes e quatro vezes, respectivamente); f) A obesidade é um fator de risco positivo para o desenvolvimento de aterosclerose (FAUSTO, 1998; WISSLER *et al*, 1998).

Na Espanha, apesar de os fatores de risco serem comuns, as taxas de infarto do miocárdio e de mortalidade associada a doença coronariana aterosclerótica são baixas. Este paradoxo pode ser explicado de duas formas: a primeira, é que há um intervalo maior entre o consumo de gordura animal e o aumento dos níveis de colesterol nestas populações; a segunda, é que os países do Mediterrâneo têm comportamentos culturais que retardariam o aparecimento da aterogênese. Bertomeu *et al* (2003) pesquisaram a aterosclerose em 65 jovens espanhóis saudáveis, com idade entre 12-35 anos, vítimas de mortes violentas, em laboratórios forenses de Barcelona. Depois de pesarem o coração, dissecavam a coronária esquerda e analisavam histologicamente. A média do peso cardíaco encontrado era de 327g. No nosso estudo, a média do peso do coração foi de 280g. As lesões mais avançadas foram as placas fibrosas presentes em 17 casos. Chegaram à conclusão que naquela região a aterosclerose evolui mais lentamente.

Embora haja pouca diferença na prevalência e extensão das estrias gordurosas entre a aorta torácica e abdominal, nos diversos grupos etários, há uma prevalência maior de lesões avançadas na aorta abdominal, nos grupos mais velhos. Estes achados sugerem que a tendência das estrias gordurosas em progredir para lesões mais avançadas varia de acordo com o local da lesão (McGILL *et al*, 2000; HOMMA *et al*, 2008).

O comprometimento mais grave das coronárias, na nossa casuística, pode explicar a alta incidência de doença cardíaca e morte súbita em nosso meio. Os fatores de risco não podem sozinhos identificar confiavelmente as pessoas em risco, por isto a detecção direta do grau de comprometimento das artérias é útil. As artérias coronárias não são facilmente analisadas por exames não invasivos e uma alternativa é a análise de artérias periféricas e posterior correlação com as coronárias.

Dalager *et al* (2007, 2008), em análise de autopsias de 100 indivíduos (70 homens, com idade entre 20-82 anos), estudaram a relação entre as placas de aterosclerose nas coronárias e nas artérias periféricas com as mortes coronarianas (morte natural sem causas extracardíacas, com comprometimento coronariano); como instrumento adicional para a avaliação do fator de risco. Neste estudo, encontraram padrões de comprometimento distintos nas artérias: alta prevalência de células espumosas e núcleos lipídicos nas artérias carótidas e menor comprometimento nas artérias femorais. As placas fibrosas foram mais comuns nas artérias coronarianas esquerdas (descendente anterior) e nas bifurcações carotídeas. Verificaram que as placas femorais desenvolviam-se depois das placas coronarianas e carotídeas, portanto, quando a placa femoral desenvolvia-se, a placa coronariana já estava presente. A placa femoral foi significativamente associada com

morte coronariana e a placa carotídea não. Concluíram que a aterosclerose desenvolve-se lentamente nas femorais, quando comparadas com as coronárias e carótidas.

A comparação da doença entre jovens de países diferentes foi o objetivo de Takei *et al* (2005). Publicaram os resultados de um grande estudo comparativo entre jovens japoneses e americanos, entre 15-34 anos, autopsiados entre 1987-1995, utilizando-se de dados do estudo japonês e do PDAY. Nas coronárias direitas dos japoneses, as estrias gordurosas estavam bem estabelecidas na segunda década de vida, depois estabilizavam, aumentando lentamente até os 34 anos, enquanto nos americanos a porcentagem de superfície envolvida continuava aumentando, de forma uniforme. A extensão e prevalência das lesões elevadas eram bem maiores nos americanos que nos japoneses, nos grupos acima de 10 anos. A taxa de progressão da doença também era maior nos americanos. Seus achados estão em concordância com o fato de que nos EUA as mortes cardíacas são mais frequentes que no Japão, embora os fatores de risco, atualmente, sejam similares.

Seo *et al* (2007) analisaram sete segmentos de aorta (dois descendentes, três torácicas e dois abdominais) de 90 mulheres coreanas saudáveis, vítimas de mortes violentas, com idade média de 39 ± 14 e verificaram que 95,6% dos pacientes tinham aterosclerose de vários graus em um ou mais segmentos. A aterosclerose foi mais comum na aorta infrarrenal distal, torácica proximal e ascendente proximal. Verificaram também que o índice de massa corpórea não se correlacionava com o grau de aterosclerose, apesar de a obesidade ser um fator de risco conhecido.

A doença isquêmica cardíaca não é fator de preocupação entre os esquimós. No Alasca e no Canadá, os nativos têm baixos índices de mortalidade. Uma das explicações seria a baixa prevalência de lesões ateroscleróticas nas coronárias. Eles

também têm baixas concentrações de LDL e de triglicerídeos. Poucos estudos de autópsia foram realizados nestas populações. Pedersen *et al* (2003) analisaram 107 nativos da região de Greenland (país autônomo, dentro do Reino da Dinamarca). Foram avaliadas a aorta torácica, a abdominal, a coronária direita e esquerda. Os nativos parecem ter alta prevalência de alguns fatores de risco, como os valores médios de lipídeos, que estão acima do normal; entretanto, quase metade tem HDL baixo. Somente na aorta foi encontrada diferença em relação ao sexo, sendo que nas mulheres há um maior comprometimento de lesões elevadas que nos homens (60% x 46,7%). A prevalência de lesões avançadas entre os nativos de Greenland é muito alta, comparada com a relatada para esquimós nativos do Alaska e dos índios.

Em nosso estudo, as artérias intracranianas não foram estudadas e, diferentemente das coronárias, há poucos relatos na literatura sobre seu comprometimento, fato explicado pela sua inacessibilidade e dificuldade de estudo. No entanto, algumas considerações merecem comentários, pois os acidentes vasculares encefálicos, resultantes do comprometimento aterosclerótico das artérias cerebrais, têm aumentado em todo o mundo.

O acidente vascular encefálico é a terceira causa de morte nos EUA, com 700.000 mortes/ano, sendo 500.000 resultantes do primeiro episódio e 200.000 de recorrências. Entre os acidentes vasculares encefálicos, os isquêmicos são a grande maioria (88%), principalmente por estenose da artéria cerebral média, tendo a placa aterosclerótica como causa subjacente. Pacientes com estreitamento da luz carotídea e do arco aórtico possuem alto risco de acidentes vasculares encefálicos. Diferenças na morfologia das placas coronarianas e carotídeas são importantes principalmente pelo alto fluxo e pela bifurcação da artéria carótida comum. A placa ulcerada, rara na coronária, é relativamente comum na carótida, o que facilitaria a

ocorrência de embolias; a oclusão total das carótidas é menos comum que nas coronárias; a hemorragia é mais comum nas carótidas, já a calcificação tem a mesma frequência nas duas e por último, verificaram que a espessura da placa fibrosa é três vezes maior nas carótidas que nas coronárias (VIRMANI *et al*, 2006).

Koopoo *et al* (2004) estudaram as artérias (aorta, carótidas e do Círculo de Willis) de 50 cadáveres acima de 30 anos. A incidência de aterosclerose foi de 100% nas amostras da aorta e da carótida comum. No Círculo de Willis (círculo arterial cerebral) o comprometimento foi de 76,5% na quarta década e 87,5% na quinta década, aumentando para 100% em idades mais avançadas. Em todas as idades, as artérias do Círculo de Willis foram o local menos comprometido, sendo que na artéria cerebral média o grau de comprometimento variou de 40% a 62,2% dos casos. A lesão mais comumente encontrada, entre a 4^a e 5^a década foi a estria gordurosa. Correlações significativas foram encontradas entre a idade, o estado nutricional e o comprometimento aterosclerótico, mas não com o sexo.

Na população chinesa e africana as estenoses das artérias intracranianas, especialmente da artéria cerebral média são causa frequente de acidente vascular isquêmico (quase metade dos acidentes isquêmicos nos chineses). Chen *et al* (2008) estudaram 76 casos de adultos, acima de 45 anos e verificaram que placas com mais de 40% de estenoses foram vistas em 45,4% dos casos. Comparado com os vasos extracranianos de tamanho similar, a adventícia e média das artérias intracranianas são mais finas e sua lâmina elástica interna é fenestrada diferentemente e mais espessa. Concluíram que a estenose luminal causada por placa de aterosclerose, a porcentagem de área lipídica e a presença de hemorragias dentro das placas desempenham papel importante na incidência de infarto isquêmico.

A aterosclerose intracraniana, apesar de menos frequente, possui um prognóstico grave. Entretanto, a prevalência da doença pode ser subestimada devido à falta de procedimentos diagnósticos apropriados. Mazighi *et al* (2008) realizaram uma análise sistemática das artérias intracranianas, do arco aórtico e das coronárias de 339 pacientes vítimas de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos. Placas e estenoses intracranianas ocorreram em 62,2% dos casos, sendo que estenoses de 30-75% podem ser causais. Os acidentes vasculares isquêmicos ocorrem raramente na população branca, sendo mais comuns na população asiática, nos negros e espanhóis.

Os tipos histológicos encontrados mais frequentemente nas nossas amostras foram o espessamento da camada íntima-média e as células espumosas. São lesões iniciais, esperadas na faixa etária pesquisada, que ratificam o comprometimento da população. O espessamento pré-aterosclerótico da íntima forma-se, invariavelmente, em pessoas susceptíveis, na região proximal da coronária esquerda anterior descendente.

Especialmente nas regiões da artéria coronária descendente anterior esquerda, estas lesões iniciais aparecem, nas crianças, em locais onde a aterosclerose se tornará evidente na vida adulta. A formação da camada íntima é um processo rápido, começando logo após o nascimento e parece estar associado a um período, no qual a proliferação celular é abundante. Por volta dos três meses de idade, todos têm a camada íntima formada, na região das coronárias (IKARI *et al*, 1999).

Em dois estudos feitos por Velican *et al* (1979 e 1980) sobre o envolvimento aterosclerótico das coronárias de crianças, adolescentes e adultos jovens, eles verificaram que estas lesões ocorriam, preferencialmente, nas áreas de emergência

e nos pontos de ramificação da coronária esquerda, principalmente na artéria descendente anterior. As primeiras lesões aparecem como placas fibrosas não elevadas em 2% das crianças entre 6-10 anos e em 4% dos jovens entre 11-15 anos. Neste último grupo, estrias gordurosas também foram vistas em 6% dos casos. Placas ateroscleróticas coronarianas foram vistas por microscopia em 12% dos adolescentes e 28% dos jovens adultos.

A aterosclerose, em crianças, começa a se desenvolver na camada íntima da aorta. Recentes avanços tecnológicos permitiram a avaliação da espessura da camada íntima-média da aorta abdominal, por meio de ultrassonografia, o que representa um excelente marcador e um método de *screening* da aterosclerose subclínica (JARVISALO *et al*, 2001). O espessamento da íntima, visto por ultrassonografia de alta resolução, precede a doença cardiovascular clínica por várias décadas e é considerado um marcador da aterosclerose generalizada no adulto. As artérias mais examinadas nos adultos são a carótida comum e a carótida interna, sendo recomendado como exame rotineiro na prática clínica.

A ultrassonografia também é utilizada para avaliar a disfunção endotelial, que teoricamente leva ao espessamento da camada íntima-média das paredes das grandes artérias muscularizadas e elásticas. A dilatação provocada pelo fluxo da artéria braquial é um dos muitos testes usados para avaliar a função endotelial (SLYPER, 2004). A função endotelial também pode ser prejudicada por elevados níveis de proteína C reativa (PCR), que promoveriam o espessamento da camada íntima. Jarvilaso *et al* (2002) promoveram um estudo correlacionando as alterações da dilatação da artéria braquial e a espessura da camada íntima-média com os níveis de PCR e os seus resultados reforçam o conceito de que a proteína C-reativa desempenha algum papel na patogênese da aterosclerose.

Informações sobre prevalência e extensão da aterosclerose em crianças e jovens nos EUA originam-se de grandes estudos, prospectivos e transversais. Os estudos de Muscatine e Bogalusa são relevantes devido ao grande número de casos recrutados e seguidos. Os pesquisadores relacionaram os fatores de risco medidos durante a adolescência com alterações vasculares pré-clínicas nos jovens adultos (NEWMAN *et al*, 1991; GRONER *et al*, 2006).

Estes estudos permitiram o confronto de fatores de risco conhecidos, medidos ao longo do tempo, com as alterações histológicas das diversas artérias, retiradas durante procedimentos de autopsias.

Solberg *et Stronger* (1983) em uma revisão de estudos de autópsia, verificaram que os níveis elevados de colesterol e as pressões altas foram positivamente e significativamente relacionados a aterosclerose. O HDL é inversamente proporcional à doença. O efeito de um fator de risco, em particular, pode não ser o mesmo nos vários segmentos arteriais. A pressão sanguínea parece ser um fator agravante para a aterosclerose cerebral e o tabagismo influenciaria mais as alterações na aorta que nas coronárias. Estes dados suportam a indicação de modificações no estilo de vida de jovens para prevenir o desenvolvimento de lesões iniciais e, conseqüentemente, prevenir doença coronariana posteriormente.

No estudo de Bogalusa, Tracy *et al* (1995) verificaram que a aorta torácica difere da aorta abdominal quanto aos padrões de associação entre fatores de risco e características da camada íntima. Em ambos os segmentos as quantidades de lipídeos da íntima aumentam com os níveis de colesterol sérico. A pressão sanguínea foi significativamente correlacionada com células espumosas e lipídeos na aorta abdominal, mas não na aorta torácica. As coronárias aumentam a espessura da íntima, com o aumento da pressão sanguínea (fato este verificado só

em homens). As placas fibrosas nas coronárias correlacionam-se significativamente com a pressão sanguínea e os níveis de colesterol séricos. Quando lípideos estão aumentados, eles tendem a se depositar na camada íntima, com conseqüente espessamento adaptativo - estágio precoce da aterogênese.

McMahan *et al* (2006) investigaram a relação de fatores de risco coronarianos (sexo, idade, concentrações lipídicas, tabagismo, hipertensão, obesidade e hiperglicemia) com lesões ateroscleróticas precoces, em indivíduos entre 15-34 anos, que morreram de causas externas e foram autopsiados em serviço de medicina forense. O objetivo era estimar a probabilidade de lesões ateroscleróticas avançadas em indivíduos jovens. Seu estudo englobava as artérias: coronária esquerda principal, descendente anterior, coronária direita e aorta abdominal. Verificaram que os fatores de risco foram associados com prevalência de lesões tipo I, na artéria coronária esquerda e com lesões tipo estrias gordurosas na coronária direita e na aorta abdominal.

Com o avanço da tecnologia, estudos observacionais longitudinais mostraram que os fatores de risco da doença coronariana, medidos na adolescência predizem marcadores de aterosclerose diagnosticados por métodos não invasivos. Ambos, o espessamento da camada íntima-média e a calcificação da coronária, foram associados com fatores de risco no estudo de Muscatine. Os estudos de Muscatine, Bogalusa e de Finns mostraram que os fatores de risco da doença coronariana prediziam o espessamento da camada íntima-média medidos 15-20 anos depois.

O estudo de Finns mostrou também que os fatores de risco medidos na infância e adolescência prediziam a diminuição da elasticidade da carótida na vida adulta. McMahan *et al* (2007) analisaram os fatores de risco dos indivíduos participantes do estudo de Finns e verificaram que o espessamento da camada

Íntima-média carotídea estava associado com fatores de risco coronarianos e prediziam eventos cardiovasculares. A camada íntima é mais diretamente envolvida na aterosclerose que a média e sua espessura, isoladamente, medida com US de alta resolução mostra forte associação com outras manifestações da aterosclerose. O uso potencial de *scores* de risco é selecionar adultos jovens que deveriam ser seguidos, em virtude dos marcadores positivos precoces de aterosclerose, diagnosticados por métodos não invasivos.

Recentemente se tem discutido o tabagismo materno como causa importante de aterosclerose em crianças. Matturri *et al* (2003) estudaram as lesões arteriais coronarianas, consideradas pré-ateroscleróticas, em natimortos e o possível papel aterogênico do tabagismo materno. Examinaram 22 natimortos (com mais de 32 semanas), sem causas aparentes de morte. Em mais de 50% dos fetos, quase todos de mães fumantes, alterações estruturais multifocais das coronárias foram evidentes. Adicionalmente estudaram a presença de alguns marcadores biológicos, previamente descritos, nominalmente alta expressão do antígeno proliferativo de células nucleares (PCNA), a ativação do protooncogene c-Fos e a trissomia do cromossomo 7. Em todas as lesões, houve intensa positividade para c-Fos nas células musculares lisas, enquanto células positivas para PCNA não foram detectadas. As pesquisas para alterações do cromossomo 7 foram negativas.

Matturri *et al* (2004 e 2005), se propuseram a verificar se a alimentação por fórmulas lácteas e o tabagismo materno poderiam desempenhar algum papel na aterogênese. Retiraram as coronárias de 36 crianças que morreram subitamente e verificaram que em 67% dos casos, lesões ateroscleróticas de vários tipos foram encontradas. As lesões variavam de placas focais com leve espessamento da íntima as placas moles comprometendo a luz arterial. Correlação significativa foi observada

entre as lesões precoces e os fatores de risco considerados (alimentação por fórmulas e tabagismo). O efeito aterogênico ocorre desde os primeiros meses de vida e as lesões são maiores e mais difusas quando os dois fatores estão presentes.

Os efeitos destes fatores aterogênicos são diferentes: a ação tóxica dos produtos da combustão da nicotina começa nas células musculares lisas da túnica média. Morfologicamente, este efeito é caracterizado pela alteração estrutural precoce da camada média com intensa proliferação celular e infiltração do tecido conectivo subendotelial da camada íntima. Subsequentemente, ácido mucopolissacarídeo é depositado. Isto causa espessamento da camada íntima com leve infiltração de monócitos e ocasionalmente de linfócitos B. A fragmentação das fibras elásticas completa a lesão.

Os efeitos das fórmulas alimentares, por sua vez, são caracterizados por depósitos de lipídeos na camada íntima. Isto resulta em infiltração celular das células musculares lisas e monócitos. O efeito é o desenvolvimento de uma placa lipídica, similar à encontrada em adultos jovens. A fragmentação e interrupção do sistema de fibras elásticas ocorrem, mas o endotélio fica intacto.

A principal causa de morte súbita, secundária à aterosclerose, são as roturas das placas (lesões avançadas). É a ruptura da placa que causa consequências catastróficas como o infarto e o acidente vascular encefálico e é a estabilidade da placa (sua consistência), mais que seu tamanho, o fator determinante da ruptura.

A placa consiste de uma coleção de células musculares lisas e células inflamatórias, com lipídeos intra e extracelulares, entretanto, a estabilidade depende da quantidade de células musculares lisas, as únicas que podem sintetizar colágeno I e III. As células inflamatórias, como os macrófagos, sintetizam metaloproteinases que degradam o colágeno e a matriz extracelular. Placas vulneráveis, portanto, têm

alto conteúdo de lipídeos e células inflamatórias, aumento da atividade das metaloproteinases e baixo conteúdo de células musculares lisas. A proliferação de células musculares lisas ocorre apenas nas lesões de estágios iniciais. A apoptose das células musculares lisas causa instabilidade da placa.

As placas estão em constante modificação; é uma estrutura dinâmica, com ciclos de erosão e reparo. Estes ciclos são responsáveis pelo crescimento da placa, portanto, a redução de lipídeos melhora a estabilidade delas (BRAGANZA et BENNET, 2001).

Placas com pequenos núcleos lipídicos e preponderância de células musculares lisas são tipicamente estáveis; já aquelas com grandes núcleos lipídicos, cápsula fibrosa fina, numerosos macrófagos e poucas células musculares lisas são mais propensas a rompimento. Macrófagos ativados na placa secretam metaloproteinases que degradam e enfraquecem o componente da matriz da cápsula fibrosa. Muitas roturas da placa são clinicamente silenciosas e são detectadas em estudos *postmortem*, como quebras da cápsula fibrosa, associada com sinais de cicatrização (TOTH, 2008).

Lesões ateroscleróticas avançadas são o substrato para trombose arterial. Em lesões avançadas, o núcleo lipídico da placa contém *debris pultaceous*, células apoptóticas (macrófagos e células musculares lisas mortas), células mesenquimais e cristais de colesterol livres, em abundância. O núcleo lipídico destas lesões tipo IV e V são ricos em fator tecidual, que após a rotura da placa e exposição à corrente sanguínea inicia a cascata de coagulação e geração de trombina. O fumo aumenta a expressão de fator tecidual na placa aterosclerótica. O grau de rotura da placa (erosão, fissura ou ulceração) e a quantidade de estenose causada são determinantes para a trombogenicidade (RAUCH *et al*, 2001).

Rauch *et al* (2001) fizeram uma pesquisa no MEDLINE, de 1966 a 2000, com o objetivo de descrever as características da formação de trombos nas placas ateroscleróticas. Vasoconstrição, rotura das placas e trombos levam à alteração do fluxo sanguíneo, que, por sua vez, podem favorecer a deposição de plaquetas, nos locais lesados. Fatores sistêmicos, incluindo alterações nos lipídeos e metabolismo hormonal, hiperglicemia, hemostasia, fibrinólise e função plaquetária estão associados com o aumento da trombogenicidade sanguínea e estado de hipercoagulabilidade. A redução do colesterol de baixa densidade (LDH) com estatinas reduz a formação de trombos em 20%.

Em um estudo de autópsia, Cheruvu *et al* (2007) quantificaram a frequência e distribuição das lesões vulneráveis suspeitas, definidas como fibroateromas de cápsula fina e placas rotas, em artérias coronárias humanas. Verificaram que a maioria destas lesões ocorre no terço proximal das principais artérias coronarianas e 92% delas localizavam-se nos 20 mm proximais. Concluíram que os precursores das trombooses ocorrem em uma faixa limitada e focal das coronárias.

Embora a exata prevalência da aterosclerose subclínica não seja conhecida, é importante saber que 50% dos homens e 64% das mulheres que morreram subitamente de doença cardíaca não apresentaram nenhuma manifestação clínica anterior e eram considerados de baixo risco (TOTH, 2008).

Enquanto a doença está na fase subclínica, o comprometimento das várias artérias pode ser detectado por vários métodos (invasivos e não invasivos), incluindo a angiografia coronariana, ultrassonografia intravascular, ultrassonografia B-mode, tomografia computadorizada e ressonância magnética, além dos estudos de autópsia.

A identificação de fatores de risco e a mudança de hábitos de vida levaram a uma diminuição significativa da morte cardiovascular, nos últimos tempos. A prevenção nos jovens é uma realidade que se faz necessária, devido ao início precoce das alterações ateroscleróticas, demonstradas nos diversos trabalhos científicos, incluindo o nosso. Dietas modificadas e drogas (estatinas) têm produzido bons resultados. Parar de fumar, controle da hipertensão e tratamento da diabetes são medidas importantes.

O controle dos fatores de risco nos adultos não elimina a doença cardiovascular, é necessário um enfoque na faixa etária de origem do processo aterosclerótico, ou seja, na população pediátrica. Embora os efeitos dos fatores de risco sejam variáveis, em magnitude e em segmentos arteriais distintos, todos são importantes e não deveriam ser ignorados.

A primeira recomendação institucional formal para controlar os fatores de risco na infância veio do Comitê de Nutrição da Academia Americana de Pediatria (*Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics*), em 1972, e focava na dieta como meio de controlar níveis de colesterol em crianças com hipercolesterolemia familiar. A *American Heart Association* (AHA) fez uma recomendação similar em 1978 e expandiu sua orientação a todos os tipos de hiperlipidemias. Em 1982, expandiu suas recomendações em relação ao tabagismo, à hipertensão e obesidade em crianças. Recomendou, posteriormente, a diminuição de sal na dieta, em 1983.

As diretrizes lançadas até então não objetivavam o público infantil, que deveria ser a classe mais privilegiada e mais promissora no que tange aos resultados futuros. Kavey *et al* (2003) publicaram sua preocupação com a prevenção primária em crianças, identificaram a importância da doença cardiovascular

prematura no curso de oito patologias pediátricas e classificaram-nas em três grupos, de acordo com a gravidade e o tratamento, a saber: hipercolesterolemia familiar, diabetes melitus tipo 1 e 2, doença renal crônica, transplante cardíaco, doença de kawasaki, doença cardíaca congênita, doença inflamatória crônica e câncer pediátrico.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou, em 2005, a Iª Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, com extensa discussão sobre a etiologia, incidência, os métodos diagnósticos, tratamento e estratégias de prevenção da aterosclerose e, em 2007, a IVª Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.

A prevenção em crianças, como principal estratégia a ser desenvolvida, visando à diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares, em adultos, tem se mostrada eficaz e vários estudos foram desenvolvidos: *The Dietary Intervention Study in Children*, que demonstrou a segurança e eficácia de uma dieta pobre em gorduras em crianças com hipercolesterolemia; *The Child and Adolescent Trial for cardiovascular Health Study*, que estimulou o aumento de atividade física em programas escolares e vários programas para combater a obesidade.

No Brasil, um estudo feito para avaliar os hábitos alimentares e fatores de risco para aterosclerose em estudantes de uma cidade do sul do país (Bento Gonçalves-RS) mostrou que a obesidade estava presente em 36,5% dos casos, o estilo de vida sedentário em 52,3%, o tabagismo passivo em 35,4% e recomendam que são necessárias intervenções que promovam mudanças nos hábitos alimentares e aumento do nível de atividade física (CIMADON *et al*, 2010).

Considerando que: 1. a aterosclerose é, comprovadamente, uma doença que começa na infância; 2. os nossos jovens apresentam alto índice de comprometimento das principais artérias (94,5%); 3. os fatores de risco são conhecidos; 4. a doença cardiovascular, apesar da prevenção e do controle dos fatores de risco, em adultos, continua sendo a principal causa de morte súbita; 5. atualmente, é possível diagnosticar precocemente, de maneira não invasiva, as lesões ateroscleróticas subclínicas, por meio de exames ultrassonográficos (espessura da camada íntima-média das carótidas e aortas) e marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa; 6. a existência de diretrizes de orientação e protocolos de tratamento dos casos de risco (doenças associadas como a obesidade, hipertensão etc.) ou já diagnosticados; 7. a disponibilidade de drogas como as estatinas, recomendada para uso depois dos dez anos ou até a partir dos oito anos; 8. o controle dos fatores de risco em adultos diminuiu, mas não elimina a doença cardiovascular; é extremamente importante que mudemos o enfoque da prevenção eminentemente secundária (tardia) para a prevenção primária (precoce), com mais intensidade.

As evidências dos estudos de autópsia e os estudos de coorte dão suporte à idéia de que o controle dos principais fatores de risco na juventude diminuirá os índices de mortalidade na vida adulta (McGILL *et al*, 2008).

Os estudos de autópsia possibilitam uma análise mais precisa de todas as artérias, permitindo que se conheça o perfil epidemiológico da doença, em uma determinada população. O conhecimento do estado de comprometimento de uma determinada população é importante para que medidas de prevenção, tratamento e eliminação dos fatores de risco, sejam tomadas, tentando diminuir a prevalência de uma doença que, só nos EUA, em 2004, foi responsável por uma em cada cinco

mortes, tornando-se a principal causa de mortalidade em homens e mulheres americanas (TOTH, 2008).

Duas principais estratégias devem ser utilizadas para atingirmos o objetivo de redução de 90% da doença cardiovascular: a **primeira** é um modelo de medicina clínica em que os médicos, principalmente os pediatras sejam estimulados e encorajados a identificar as crianças e os adolescentes de risco (na maioria das vezes clinicamente saudáveis) e a agir vigorosamente no tratamento, seja por controle dietético, estímulo a atividade física ou por meio de medicamentos; a **segunda**, é um modelo de saúde pública mais eficaz, com campanhas mais abrangentes, com mudanças sociais e culturais que atinjam toda a população, para que tenhamos, no futuro, uma sociedade, na qual, o jovem entra na vida adulta, com baixo risco de doença cardiovascular e, conseqüentemente, menos sujeito a morte súbita.

Será necessário o engajamento de todos: pais, médicos e outros profissionais de saúde, educadores e legisladores (McGILL *et al*, 2008).

Capítulo V

CONCLUSÃO

CAPÍTULO V – Conclusão

A análise das artérias de 100 indivíduos jovens, vítimas de mortes violentas, ocorridas no Distrito Federal, mostrou que: 97% das amostras de carótida, 95% das amostras de coronárias e 100% das amostras de aorta estavam comprometidas, de alguma forma, pelo processo de aterosclerose. A grande maioria das lesões encontradas era lesões iniciais, tipos I e II.

Nossos resultados ratificam o perfil da doença aterosclerótica: doença inflamatória crônica, progressiva, cujo início ocorre em jovens; acomete primeiramente a aorta; as lesões mais graves situam-se nas coronárias; desenvolve-se silenciosamente (fase assintomática longa); na fase avançada da doença pode levar a ocorrência de eventos cardiovasculares agudos, tais como infarto do miocárdio, angina instável, morte cardíaca súbita e acidentes vasculares encefálicos, entre outros.

REFERÊNCIAS

Ahmad M; Afzal S; Malik IA; Mushtaq S; Mubarik A. An autopsy study of sudden cardiac death. JPMA 2005 (55):149-152

AMERICAN ACADEMY of Pediatrics Task Force on Infant Positioning. SIDS. Pediatrics 1992 (89):1120–6.

ANDRAWS R, Berger JS, Brown DL. Effects of antibiotic therapy on outcome of patients with coronary artery disease. JAMA 2005 (293): 2641-2647

Bachmaier K, Neu N, La Maza LM, Pal S, Hessel A, Penninger JM. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. Science 1999 (283): 1335-1339

Bahrmand AR, Bahadori M, Hossaini A, Velayati AA, Aghabozorgy S, Shakoor A, Bakayev VV. *Chlamydia pneumoniae* DNA is more frequent in advanced than in mild atherosclerosis lesions. Scandinavian Journal of Infectious Disease. 2004 (36): 119-123

Bajanowski T; Vege A; Byard RW; Krous HF. Sudden Infant death syndrome (SIDS) – Standardized investigations and classification: Recommendations. Forensic Science Investigation 165 (2007): 129-143.

Barker DJP. In Utero programming of cardiovascular disease. *Theororenology* 2000 (53): 555-574

Barker DJP, Hanson MA. Altered regional blood flow in the fetus: the origin of cardiovascular disease? *Acta Paediatr* 2004 (93): 1559-1560

Baroncini LAV; Filho AP; Ramos SG; Martins AR; Murta LO. Histological composition and progression of carotid plaque. *Thrombosis Journal* 2007; 5:4 [doi:10.1186/1477-9560-5-4]

Basavarajaiah S, Shah A, Sharma S. Sudden cardiac death in young athletes. *Heart* 2007 (93): 287-289

Bauridel G; Hutter R; Welschu U; Bach R; Sievert H; Luderitz B. The role of smooth muscle cell death in advanced coronary primary lesions: implications for plaque instability *Cardiovasc Res* 1999 (41): 480-488.

Belland RJ; Quellette SP; Gieffers J; Byrne GI. *Chlamydia* pneumonia and atherosclerosis. *Cellular Microbiology* 2004 6(2): 117-127

Berenson GS; Srinivasan SR; Bao W; Newman WP; Tracy R; Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *The New England Journal of Medicine* 1998 (338): 1650-1656

Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associates with subclinical cardiovascular disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002 (90) (Suppl): 3L – 7L

Berliner JA; Navab M; Fogelman AM; Frank JS; Demer LL; Edwards PA; Watson AD; Lusis AJ. Atherosclerosis: Basic mechanisms: Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995 (91): 2488-2496

Bertomeu A, Bertomeu A; Garcia-Vidal O; Farré X; Galobart A; Vázquez M; Laguna JC; Ros E. Preclinical coronary atherosclerosis in a population with low incidence of myocardial infarction: cross sectional autopsy study. *BMJ* 2003 (327) 13:591-592

Blasi C; Denti F; Eerba M; Cosentini R; Raccaneli R; Rinaldi A; Fagetti L *et al.* Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996, 34 (11): 2766-9

Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008 (201): 17-32.

Bloemenkamp DGM, Campbell LA, Rosenfeld ME, Chough N, Kuo CC. *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* and *cytomegalovirus* infections and the risk of peripheral arterial disease in young women. *Atherosclerosis* 2002 (163): 149-156

Boman J; Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumonia* and atherosclerosis: Critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies. Clin Microbiol Rev 2002 (15): 1-20

Braganza DM; Bennet MR. New insights into atherosclerotic plaque rupture. Postgrad Med J 2001 (77): 94-98

Brandão AA; Magalhães MEC; Freitas EV; Pozzan R; Brandão AP. Prevenção da doença cardiovascular: a aterosclerose se inicia na infância?. Revista da SOCERJ, jan/fev/mar 2004 (17): 37- 44

Bruger M; Oppenheim E. Experimental and human atherosclerosis: possible relationship and present status. Bulletin of the New York Academy of Medicine 1951 (27) 9: 539-559

Burke AP; Farb A; Malcom G; Liang Y; Smialek J; Virmani R. Coronary risks factors and plaque morphology in Men with Coronary disease who died suddenly. The New England Journal of Medicine. 1997 336(18): 1276-1282

Cai, JM; Hatsukami TS; Ferguson MS; Small R; Polissar NL; Yuan C. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging. Circulation 2002 (106): 1368-1373

Chen XY; Wong KS; Lam WWM; Zhao H. Middle cerebral artery atherosclerosis: histological comparison between plaques associated with and not associated with infarct in a postmortem study. *Cerebrovasc Dis* 2008 (25): 74-80

Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C, Caplan J, Goldstein J, Stone GW et al.. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 50(10): 940-9.

Chmiela M; Kowalewicz-Kubat M; Miszczack A; Wisniewska M; Rehcinski T; Kolodziej K. A link between *Helicobacter pylori* and/or Chlamydia spp. Infections and atherosclerosis. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003 (36): 187-192

Chugh SS; Reinier K; Teodorescu C; Evanaldo A; Kehr E; Samara MA *et al*. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008 ; 51(3): 213–228. doi:10.1016/j.pcad.2008.06.003

Cimadon HMS, Geremia R, Pellanda LC. Hábitos alimentares e fatores de risco para aterosclerose em estudantes de Bento Gonçalves (RS). *Arq Bras Cardiol* 2010 95 (2): 166-72

Cizek SM; Bedri S; Talusan P; Silva N; Lee H; Stone JR. Risk factors for atherosclerosis and the development of preatherosclerotic intimal hyperplasia. *Cardiovascular Pathology* 2007 (16): 344-350

Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics. Childhood diet and coronary heart disease. *Pediatrics* 1972 (49): 305-7

Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics. Toward a prudent diet for children. *Pediatrics* 1983 (71): 78-80

Costa JR; Carlier SG; Costa R; Sano K; Kimura M; Tanaka K *et al.* Novas modalidades de imagem em Cardiologia Intervencionista: tomografia óptica, angiografia tridimensional e histologia virtual. *Rev Bras Cardiol Invas* 2006; 14(2):156-162

Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-Related Differences in Atherosclerosis Expression. Implications for Atherogenesis and Dynamics in Intima-Media Thickness. *Stroke*. 2007 (38): 2698-2705

Dalager S; Falk E; Kristensen IB; Paaske W. Plaque in Superficial Femoral Arteries Indicates Generalized Atherosclerosis and Vulnerability to Coronary Death: An Autopsy Study. *J Vasc Surg* 2008 (47): 296-302

De La Grandmaison GL, Durigon M. Sudden adult death: a medico-legal series of 77 cases between 1995 and 2000. *Med Sci Law*. 2002 42(3): 225-32

De La Grandmaison GL. Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? *Forensic Science International* 2006 (156): 138-144

Degré M. Has cytomegalovirus infection any role in the development of atherosclerosis? *Clin Microbiol Infect* 2002 (8): 191-195

Dowell SE, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J *et al.* The C. Pneumoniae Workshop. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis 2001 (33): 492-503

Enos WF, Holmes RH, Bayer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. JAMA 1953 (152): 1090-1093

Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Kopp H, Victor A *et al.* Impact of infectious burden on progression of carotid atherosclerosis. Stroke 2002 (33): 2581-1586

Esporcatte R, Albuquerque DC, Rocha RM, Rangel FOD. Aterosclerose, inflamação e infecção. Revista da SOCERJ, 2004, (17): 19-25

Ezzahiri R, Stassen FRM, Kurvers HRM, Dolmans V, Kitslarr PJEHM, Bruggeman CA. *Chlamydia pneumoniae* infections augment atherosclerotic lesion formation: a role for serum amyloid P. APMIS 2006 (114): 117-26

Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. J Exp Med 1978; 148(1): 335-40

Fausto N. Atherosclerosis in young people. The value of the autopsy for studies of the Epidemiology and pathobiology of disease. *American Journal of Pathology* 1998 (153):1021-1022

Felton JM, Mabey DCW. *Chlamydia pneumoniae*-reactive T lymphocytes in abdominal aortic aneurysms: the smoking gun? *European Journal of Clinical Investigation* 1999 (29): 462-465

Ferns G, Lamb D. Coronary heart disease: pathophysiological events and risk factors. Review. *Nutrition Bulletin*. 2001 26(3): 213-218

Fleming PJ, Blair PS. Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential Enquiry into stillbirths and deaths Regional Coordinators and Researches. *BMJ* 1996 (313): 191–5.

Françoso LA, Coates V. Anatomicopathological Evidence of the Beginning of Atherosclerosis in Infancy and Adolescence. *Arq Bras Cardiol*, 2002 78 (1): 137-42

Fremont-Smith F. Arteriosclerosis in the young. *Am J Med Sci* 1908 (135) : 199-207.

Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric Precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006 118(4): 1683-1691

Gupta S, Camm AJ. Is there an infective etiology to atherosclerosis? *Drugs & Aging* 1998 13(1): 1-7

Gutiérrez J, Linares-Palomino J, Lopez-Espada C, Rodríguez M, Ros E, Piédrola G, Del C, Maroto M. *Chlamydia pneumoniae* DNA in the arterial wall of patients with peripheral vascular disease. *Infection* 2001 29(4): 196-200

Holman RL, McGill HC, Strong JP, Geer JC. The natural history of atherosclerosis; the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958 (34): 209-235

Holman RL. Atherosclerosis – a pediatric nutrition problem? *Am J Clin Nutr* 1961 (9): 565-569

Homma S, Ishii T, Malcom GT, Zieske AW, Strong JP, Tsugane S, Hirose N. Histopathological modification of early atherosclerosis lesions by risk factors – findings in PDAY subjects. *Atherosclerosis* 2001 (156): 389-399

Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Histological topographical comparisons of atherosclerosis progression in juveniles and young adults. For the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Atherosclerosis* 2008 (197): 791-798

Ikari Y, Mc Manus BM, Kenyon J, Schwartz SM. Neonatal intima formation in the human coronary artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 (19): 2036-40

Jarvilaso MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Iirjala K, Ronnema R, Hartiala JJ *et al.* Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001 (104): 2943-2947

Jarvilaso MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J *et al.* Elevated serum c-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 (22): 1323-1328

Jashnani KD, Kulkarni RR, Deshpande JR. Role of carotid intima media thickness in assessment of atherosclerosis: an autopsy study. *Indian Heart J* 2005 (57): 319-323

Kalayoglu MV, Perkins BN, Byrne GI. Chlamydia pneumonia-infected monocytes exhibit aortic endothelial cells. *Microbes and infection* 2001 (3): 963-969

Kalayoglu M, Libby P, Byrne GI. Chlamydia pneumonia as an emerging risk factor in cardiovascular disease. *JAMA* 2002 (288): 2724-2731

Kavey RW, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association Guidelines for primary prevention of atherosclerosis cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 2003 (107): 1562-1566

Khairy P, Rinfret S, Tardif JC, Marchand R, Shapiro S, Brophy J, Dupuis J. Absence of Association Between Infectious Agents and Endothelial Function in Healthy Young Men. *Circulation* 2003 (107): 1966-1971

Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer *et al.* Chronic Infections and the Risk of Carotid Atherosclerosis: Prospective Results from a Large Population Study. *Circulation* 2001 103(8): 1064-1070

Konstantinov IE, Mejevol N, Anichkov NM. Nikolai N. Anichkov and his theory of atherosclerosis. *Tex Heart Inst J* 2006 (33): 417-23

Koopoo K, Kak VK, Singh B. An autopsy study of atherosclerosis in aorta, common carotid arteries and circle of Willis. India. *Nepal Med Coll J.* 2004 6(2): 69-77

Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, Rognum TO, Bajanowski T, Corey T, Cutz E *et al.* Sudden infant death syndrome (SIDS) and unclassified sudden infant deaths (USID): a definitional and diagnostic approach *Pediatrics* 2004 (114): 234–238

Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of Chlamydia pneumonia in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arterioscler Thromb* 1993 (13): 1501-1504

Li S, Chen W, Srinivasan SR, Gene Bond M, Tang R, Urbina EM. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003 (290): 2271-2276

Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation* 2002 (105): 1135-1143

Liuba P, Persson J, Luoma J, Yla-Herttuala S, Pesonen E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid-intima-media. *European Heart Journal* (2003) 24: 515-521

Maia IL, Nicolau JC, Machado MN, Maia LN, Takakura IT, Rocha PRF, Cordeiro JA, Ramires AF. Prevalência de *Chlamydia pneumoniae* e *mycoplasma pneumoniae* em diferentes formas da doença coronariana. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2009 92(6): 439-445

Martinez-Sanchez MC, Rodriguez-Vicente C. Sudden death: correlation histopathological and biochemical. *Forensic Science International* 2004 (146s): S31-S32

Matturri L, Lavezzi AM, Ottaviani G, ROSSI L. Intimal preatherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003 (1): 2234-8

Matturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM, Rossi L. Early atherosclerotic lesions of the cardiac conduction. *Cardiovascular Pathology* 2004 (13): 276-281

Matturri L, Ottaviani G, Corti G, Lavezzi AM. Pathogenesis of early atherosclerotic lesions in infants. *Pathology – Research and Practice* 2004 (200): 403-410

Matturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM. Early atherosclerotic lesions in infancy: role of parental cigarette smoking. *Virchows Arch* 2005 (447): 74-80

Mayr M, Kiechl S, Willeit J, Wick G, Xu Q. Infections, immunity, and atherosclerosis: associations of antibodies to *Chlamydia pneumonia*, *helicobacter pylori*, and *cytomegalovirus* with immune reactions to heat-shock protein 60 and carotid or femoral atherosclerosis. *Circulation* 2000 102(8): 833-839

Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of intracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2008 (39): 1142-1147

McGill HC, Arias-Stella J, Carbonell LM. General findings of the International Atherosclerosis Project. *Lab Invest* 1968 (18): 498-502.

McGill HC JR, McManhan CA, Herderick EE. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 20(3): 836-845

McGill HC, Mc Mahan A, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st Century: Implications of the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) Study. *Circulation* 2008 (117): 1216-1227

McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics* 2006 118(4): 1447-55

McMahan CA, Gidding SS, Viikari JSA, Juonala M, Kahonen M, Hutri-Kahonen N *et al.* Association of pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults. (from the Cardiovascular risk in young Finns Study). *Am J Cardiol* 2007 100(7):1124-29

McNamara JJ, Molot MA, Strample JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971 (216): 1185-1187

Michalodimitrakis M, Mavroforou A, Giannoukas AD. Lessons learnt from the autopsies of 445 cases of sudden cardiac deaths in adults. *Coron Artery Dis* 2005 (16): 385-389

Miniki CR, Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM. Atheroarteriosclerosis induced by infection with a herpes virus. *Am J Pathol* 1979 (96): 673-706

Muller D, Agrawal R, Arntz HR. How sudden is Sudden cardiac death? *Circulation* 2006 (114): 1146-1150

Newman III WP, Wattigney W, Berenson G. Autopsy studies in United States Children and Adolescents. Relationship of risk Factors to Atherosclerotic Lesions. Ann NY Acad Sci 1991 (623): 16-25

Ngeh J, Gupta S. Inflammation, infection and antimicrobial therapy in coronary heart disease – where do we currently stand? Fundamental & Clininal Pharmacology 2001 (15): 85-93

Ngeh J, Anand V, Gupta S. *Chlamydia pneumonia* and atherosclerosis – what we know and what we don't. Clin Microbiol Infect 2002: 8-13

Nutrition Committee of the Canadian Pediatric. Children's diet and atherosclerosis. CMA Journal 1981 (124): 1545-9

Ottaviani G, Lavezzi AM, Matturri L. Sudden unexpected death in young athletes. Am J Forensic Med Pathol 2008 (29): 337-339

Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Groebee DE, Bots ML. Cardiovascular Risk Factors and Increased Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Young Adults. The Atherosclerosis Risk in Young Adults (ARYA) Study. Arch Intern Med 2003 (163): 1787-1792

Orlandi A, Bochaton-Piallat ML, Gabbiani G, Spagnoli LG. Aging, smooth muscle cells and vascular pathobiology: implications for atherosclerosis. Atherosclerosis 2006 (188): 221-230

Pedersen HS, Mulvad GM, Newmann WP, Boudreau DA. Atherosclerosis in coronary arteries and aorta among Greenlanders: an autopsy study. *Atherosclerosis* 2003 (170): 93-103

Raitakari OT, Juonala M, Kahonen M, Taittonen L, Laitinen T, Maki-Torkko *et al.* Cardiovascular Risk Factors In Childhood And Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003 (290): 2277-2283

Rassu M, Cazzavillan S, Scagnelli M, Peron A, Bevilacqua PA, Facco M, Bertoloni G, Lauro FM, Zambello R, Bonoldi E. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic arteries from various vascular regions. *Atherosclerosis* 2001 (158): 73-79

Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus Formation on Atherosclerotic Plaques: Pathogenesis and Clinical Consequences. *Ann Intern Med* 2001 (134): 224-238

Restrepo C, Malcom GT, Strong JP, Toca VT, Tracy RE. Microscopic Morphometry of Abdominal Aorta from Men in New Orleans and Guatemala. *Arteriosclerosis* 1982 (2): 242-251

Ridker PM. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the cause of atherosclerosis. *Circulation* 2002 (105): 2-4

Roberts JR JC, Campbell M, Wilkins RH. Autopsy Studies in Atherosclerosis: I. Distribution and Severity of Atherosclerosis in Patients Dying without Morphologic Evidence of Atherosclerotic Catastrophe. *Circulation* 1959 (20): 511-519

Rodriguez-Calvo MS, Brion M, Allegue C, Concheiro L, Carracedo A. Molecular genetics of sudden cardiac death. *Forensic Science International* 2008 (182): 1-12

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - An update. *N Engl J Med* 1986 (314): 488-500.

Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993 (362): 801-9

Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Neiminen MS, Makela PH *et al.* Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1998 (8618): 983-986

Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol* 2008 90(4): 301-308

Santos MJ. Aterosclerose, inflamação e doenças reumáticas. *Acta Reumatol Port* 2008 (33):9-11

Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Etgen T, Conrad B. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and *Chlamydia pneumonia* seropositivity. *Circulation* 2002 (106): 2428-2433

Schmermund A, Schwartz RS, Adamzik M, Sangiorgi G, Pfeifer EA, Rumberger JA, *et al.* Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histo-pathologic comparison with healthy subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis* 2001 (155): 499-508

Seo JS, Lee SY, Kim H. Quantitative analysis of aortic atherosclerosis in Korean female: a Necropsy study. *J Korean Me Sci* 2007 (22): 536-45

Shengxu L, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM *et al.* Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003 290(17): 2271-2276

Shi Y, Tokunaga O. *Chlamydia pneumonia* and multiple infections in the aorta contribute to atherosclerosis. *Pathology International* 2002 (52): 755-763

Shi Y, Tokunaga O. Herpes virus (HSV-1, EBV and CMV) infections in atherosclerotic compared with non-atherosclerotic aortic tissue. *Pathology International* 2002 52 (1): 31-9

Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *Lancet* 2005 (365): 1484-86

Skilton MR. Intrauterine risk factors for precocious atherosclerosis. *Pediatrics* 2008 (121): 570-574

Slyper AH. What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 (89): 3089-3095

Solberg LA, Strong JP. Risk Factors and Atherosclerotic Lesions – A Review of Autopsy Studies. *Arteriosclerosis* 1983 (3): 187-198

Stry HC. Evolution and Progression of Atherosclerotic Lesions in Coronary Arteries of Children and Young Adults. *Arteriosclerosis Supplement I*, 1989: I-19 – I-32

Stry HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull JR W, Rosenfeld ME *et al.* A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994 (14): 840-856

Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W *et al.* A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis a Report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995 (92):1355-1374

Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. In: Fuster V, Ross RR, Topol EG, eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996: 463-74

Stary HC. Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000 (20): 1177-1178

Sternby NH, Vanecek R, Vihert A, Kagan A, Uemura K. Correlation of type and extent of atherosclerosis in aorta and coronary arteries obtained at autopsy. *Bull Wld Hlth Org* 1995 (33): 741-760

Strong JP, McGill Hc. The natural history of coronary atherosclerosis. *Am J Pathol* 1962 (40): 37-49.

Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE *et al.* Prevalence and Extent of Atherosclerosis in Adolescents and Young Adults: Implications for Prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*, 1999 (24):727-735

Széplaki G, Varga L, Fust G, Prohászka Z. Role of complement in the pathomechanism of atherosclerotic vascular diseases. *Molecular Immunology* 2009 (46): 2784-2793

Takei H, Strong JP, Yutani C, Malcom GT. Comparison of coronary and aortic atherosclerosis in youth from Japan and the USA. *Atherosclerosis* 2005 (180): 171-179

Tegos T, Kalodiki E, Sabetai M, Nicolaides A. The Genesis of Atherosclerosis and Risk Factors: A Review. *Angiology* 2001 52(2): 89-98

The Pathobiological Determinants of the Atherosclerosis in Youth (PDAY Research Group). Natural History of aortic and coronary atherosclerosis lesions in youth: findings from the PDAY Study. *Arterioscler Thromb* 1993 (13): 1291-8.

Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract* 2008 62 (8): 1246-1254

Tokashiki T, Muratani A, Kimura Y, Muratani H, Fukiyama K. Sudden death in the general population in Okinawa: incidence and causes of death. *Jpn Circ J* 1999 63(1): 37-42.

Tracy RE, Newman III WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS. Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 1995 (116): 163-179

Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, Mc Carthy PM *et al.* High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and Young adults. Evidente from Intravascular Ultrasound. *Circulation* 2001 (103): 2705-2710

Vaillancourt C, Stiell IG. Cardiac arrest care and emergency medical services in Canada. *Can J Cardiol* 2004 20(11):1081–90.

Velican D, Velican C. Study of fibrous plaques occurring in the coronary arteries of children. *Atherosclerosis* 1979 (33): 201-15

Velican D, Velican C. Atherosclerotic involvement of the coronary arteries of adolescents and ASS young adults. *Atherosclerosis* 1980 (36): 449-60

Viikari JSA, Juonala M, Raitakari OT. Trends in cardiovascular risk factor levels in Finnish children and young adults from the 1970s: The cardiovascular risk in Young Finns Study. *Exp Clin Cardiol* 2006 11 (2): 83-88

Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz MS. Lessons from Sudden Coronary Death. A comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arteriosclerotic Thromb Vasc Biol* 2000 (20): 1262-1275

Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden cardiac death. *Cardiovascular Pathology* 2001 (10): 211-218

Virmani R, Ladich ER, Burke AP, Kolodgie FD. Histopathology of carotid atherosclerotic disease. *Neurosurgery* 2006 (59): S3219-S3227

Wedekind H, Schulze-Bahr E, Debus V. Cardiac arrhythmias and sudden death in infancy: implication for the medicolegal investigation. *Int J Legal Med* 2007 (121): 245-257

Wissler RW, Strong JP, PDAY Research Group. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *American Journal of Pathology* 1998 (153): 1023-1034

Zeek P. Juvenile arteriosclerosis. *Arch Pathol* 1930 (10): 417-46.

Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H. Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese Chinese children. *Eur J Pediatr* 2005 (164): 337-344

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aceite de publicação do artigo	121
Anexo 2. Aprovação no Comitê de Ética	122
Anexo 3. Artigo no prelo	123

ACEITE DE ARTIGO

BMC RESEARCH NOTES

BioMed Central | My BioMed Central

http://www.biomedcentral.com/my/manuscripts

Welcome Manoel Modelli (Log off)
Feedback | Support | My details

home | Journals A-Z | subject areas | advanced search | authors | reviewers | libraries | about | my BioMed Central

Quick Search

BioMed Central
 PubMed Central
 PubMed

SUBMIT A MANUSCRIPT

My manuscripts [submit a new manuscript](#)

Manuscripts you are submitting

Autopsy studies: distribution and severity of atherosclerosis in youthful victims of violent deaths in the Federal District of Brazil

journal	BMC Res Notes
manuscript ID	2520428694739779
submission started	29 Oct 2010

Submitted manuscripts

Atherosclerosis in young Brazilians and their involvement in sudden death rates in adults

journal	BMC Res Notes
manuscript ID	1583915789567812
submitted	28 Jun 2011
revised	29 Jun 2011
peer review status	Under review [Explanation]

Explanation of 'peer review status'

Submitted/Editorial assessment
Your manuscript has been received by the editorial office; the editors will assess whether it is suitable.

Under review
The editors are inviting referees to assess your manuscript and awaiting their advice.

Editorial discussion
We are discussing the manuscript and reviewer reports, and we may be seeking further advice on the manuscript (for example, from the board or an expert statistician).

Revision requested
Recently we contacted you requesting revisions; if you did not receive an email containing the reviews, please contact the editorial office.

Revision received
The revised version of your manuscript has been received by the editorial office; we are discussing your revisions and may need to invite the original reviewers to assess them.

Revision with reviewers
Reviewers are assessing the revisions made and the editors are awaiting their advice.

Editorially accepted
Your manuscript has been accepted, and the formatting of your manuscript is being checked by the editorial office.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 180/2008

PROCOLO Nº DO PROJETO: 0239/08 – Prevalência e extensão da aterosclerose em jovens e sua associação com Chlamydia Pneumoniae, como fatores de risco da doença cardiovascular em adultos.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde;

Validade do Parecer: 18/08/2010

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 18 de agosto de 2008.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

AMS/CEP/SES-DF

Artigo original:

Atherosclerosis in young Brazilians and their involvement in sudden death rates in adults

Manoel E S Modelli^{1,2,§}, Áurea S Cerulli², Lenora Gandolfi¹, Riccardo Pratesi¹

¹Department of Post Graduate School of Health Sciences, University of Brasilia, Brasília, Brazil

²Institute of Legal Medicine of the Federal District, Brasília, Brazil

[§]Corresponding author

Abstract

Background

To establish the profile of atherosclerosis among youngsters in the Federal District we conducted a study of the histopathological alterations in the main arteries and correlated them with their ages, gender, body mass indexes and heart-weights.

Methods: samples of the right carotid arteries, left coronary arteries and thoracic aortas were analyzed and graded histologically in accordance with histological pattern grades proposed by the American Heart Association.

Findings

Analyses were made of 100 individuals that had died violent deaths with ages ranging from 12 to 33, from August 2008 to December 2009. 83 percent were males

and 66% of the deaths were homicides with the use of firearms. The mean age of the individuals investigated was 20.12 years old; mean body mass index was 21.23 and mean heart weight was 285.52 g. The carotid artery was involved in 97% of cases, 55% of the histologic type I, 40% of type II and 2% of cases type III and IV. The left coronary was involved in 95% of the samples, 48% of type I, 41% of type II, 3% of type III and 3% of type IV. All samples of aorta were compromised by atherosclerosis, 13% showed pattern I, 64% type II, 22% type III and 1% type IV.

Conclusions

We found a high rate of atherosclerotic involvement in the arteries (97.34%), being the most common histological types initials (I and II). The greater involvement of the arteries in young implies an early prevention, which could result in decreased rates of sudden death from coronary heart disease, the leading cause of natural death from old age.

Findings

Introduction

Cardiovascular diseases are a major cause of death in developed and developing countries, causing a significant medical, social, and economic impact of large magnitude [1]. In general, the clinical manifestations of cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, stroke, and peripheral vascular disease, are caused by an atherosclerotic process that is initiated from the middle age. Sudden death, defined as that which occurs within 6 hours of onset of symptoms or within 24 hours of time in which the victim was seen in his normal state of health of cardiac origin, is responsible for approximately 50% of all deaths of cardiovascular origin [2].

Sudden death may be the first and only manifestation of arterial disease. The sudden death of coronary origin is the cause of death in 60-70% of autopsies, occurring more in men aged 50-70 years [3]. In children, the most common pathological causes are myocarditis, hypertrophic cardiomyopathy, congenital coronary anomaly, coronary disease, conduction system abnormalities, and mitral valve prolapse [4].

Several studies have been devoted to risk factors of cardiovascular disease, such as Bogalusa - Louisiana [5], initiated in 1973, the Muscatine - Iowa [6] and Pathological Determinant of Atherosclerosis in Youth) [7]. All of them are long time epidemiological studies of risk factors. In the Bogalusa Heart Study (BHS), all the people studied had fatty streaks in the aorta and coronary arteries, the prevalence of which increased with age. Autopsy studies in youth have established a strong association between cardiovascular risk factors and early stages of coronary atherosclerosis, such as intimal thickening, as assessed using ultrasound [8].

The etiology of atherosclerosis, as a cause of coronary heart disease, is complex. Involved in the pathogenesis are hemodynamic and thrombotic factors, high levels of cholesterol, smoking, lifestyle, as well as intrinsic factors of the arterial wall. The injury results from an inflammatory response lymphoproliferative excessive to the various forms of insult to the endothelium and smooth muscle of the arterial wall. A large number of growth factors, cytokines, and molecules are involved in this process [9-10].

Current studies indicate that atherosclerosis begins to develop in childhood, and fatty

streaks, grossly visible, can be seen in the aorta of children from three years of age [11]. With these findings, atherosclerosis, a chronic degenerative disease model and exclusive for patients of advanced age, became a model of subclinical chronic inflammatory disease present since childhood and influenced by known risk factors, by autoimmune reactions and, more recently, by infectious agents, which are the subject of studies by numerous researchers, especially *Chlamydia pneumoniae* [12].

The aim of our study is to obtain a profile of atherosclerosis in young people of the Federal District (Brasilia–Brazil) by histopathologic analysis of the three major arteries in victims of violent death and its relation to age, sex, body mass index, and heart weight.

Methods

Population: The study included 100 juvenile victims of violent deaths during the period August 2008 to December 2009, autopsied at the Institute of Forensic Medicine of the Federal District, Brasilia. According to Brazilian law, the cadaverous complete examination (imaging studies, gross examination, histological studies), in cases of deaths by external causes, is required. The prospective observational study was approved by the Ethics and Research of the Faculty of Health Sciences, Federal District (DF-FEPECS) as project number 125/08.

Samples collected: The sample was removed from the right common carotid artery, the coronary sample was taken from the left coronary artery, immediately after its emergence from the aorta, and thoracic aorta was removed from the proximal portion, the first 10 cm. All samples (1 cm) were fixed in 10% formalin and stained with hematoxylin and eosin. The samples were analyzed by the same pathologist,

and the histopathological changes were classified according to the classification proposed by the Committee on vascular lesions of the American Academy of Cardiology in six types: type I lesions (intimal thickening), type II (presence foam cells), type III (small deposits of extracellular lipid-fatty streaks), type IV (atheroma), type V (fibroatheroma), and type VI (defect on the surface of the intima, with the occurrence of bleeding and clotting) [13].

Data collected: The following data were analyzed for each case: sex, age, height, body mass, body mass index, and heart weight.

Statistical analysis: Statistical analysis was done to investigate the association between sex and arterial impairment, age and arterial involvement (chi-square test for trend with Mantel-Haenszel test, significance level of 5%), heart weight arterial and commitment, and body mass index and arterial involvement (nonparametric Krustal-Wallis test with a significance level of 5%) [14].

Results

Considering the 300 samples, 97.34% of arteries had some degree of histological lesion, with type II (foam cells) being the most common histological type. No sample of the aorta was normal. Among the 100 cases examined, the age ranged from 12 to 33 years with a mean age of 20.12 years (SD = 4.08), mode of 16. Most were male (83%). All cases were victims of violent deaths, mostly by firearms (66 cases). The average interval between death and autopsy was 12.8 h (SD = 4.4), with about 18; all cases were autopsied within 24 h after death. The mean body mass index was 20.95 (SD = 3.2), mode of 17.5. The mean heart weight was 280g (SD = 56.3), 300g of fashion. The histological alterations in the carotid showed the following distribution: 3 normal cases, 55 cases with histological pattern type I, 40 cases with type II pattern,

a case with type III, and one with type IV. In coronary artery, 5 were normal cases, 48 cases have histological pattern type I, 41 cases have histological pattern type II, 3 cases have type III, and three cases have atypical type IV. In the aorta, there were no cases with normal histology, type I was found in 13 cases, type II in 64 cases, type III in 22 cases, and type IV in one case.

The chi-square Mantel-Haenszel trend, used to analyze the association between sex and histological changes of the three arteries, suggests a more severe impairment of the carotid artery in men, although not significant ($p = 0.0781$). There was no significant relation between heart weight and histopathological changes in the arteries; a proportional relationship, although no significant association, has been between heart weight and severity of atherosclerotic lesions in carotid arteries. For the association between BMI and the extent of atherosclerosis, the nonparametric Kruskal-Wallis test showed no significant relationship, although in samples of aorta, there was a proportional relationship between BMI and the severity of atherosclerosis. The only significant association in our cohort was an age with the severity of lesions in the carotid arteries, and the chi-square Mantel-Haenszel trend showed increased severity in patients older than 20 years ($p = 0.0388$).

Discussion

Considering the 300 samples, 97.34% had histologically affected by the process of atherosclerosis, in varying degrees. Our results agree with data from the literature, confirming the atherosclerotic involvement of the main arteries in young populations, but in a higher percentage [15]. The data show a significant impairment of the

arteries investigated, with greater frequency in the aorta, where there were no cases with histological pattern. However, in coronary arteries, we found the most advanced lesions.

The first mention of atherosclerotic involvement in children was made in 1815 by Hodgson [16]. Two studies of autopsies on US soldiers focused on the involvement of the arteries of young subjects using the atherosclerotic processes. The first was in the Korean War, which was conducted by ENOS *et al* [17] (1953) who found that 77.3% of coronary artery injuries and the second was during the Vietnam War, conducted by McNamara *et al* [18] (1971) that showed that 45% had some evidence of coronary atherosclerosis.

Type I and II lesions, taken as early lesions, usually appear within the first three decades. The type III lesion predominates in the next two decades. In the first five years of life, there are practically only type I lesions. Stary *et al* [19] (1994) noted no significant differences in sex ratio and color with the lower age groups, although blacks have lesions earlier.

Further studies reexamine the histopathological aspects of atherosclerotic lesions, featuring the best early and advanced lesions. They underscored the crucial role of macrophages in the formation of foam cells and fatty streaks characteristics. Atherosclerotic lesions are considered advanced by histological criteria when accumulation of cells, lipids, and matrix components, including minerals, are associated with structural disorganization, repair and thickening of the intima, and deformity of the arterial wall [20].

In 1990, the PDAY published data concerning the assessment of the aorta and right coronary artery in 390 males between 15 and 34 years old and have shown that fatty streaks begin earlier in the thoracic aorta and abdominal aorta, compared with the right coronary artery and, therefore, are more prevalent, whereas coronary lesions tend to be more advanced, especially in older age groups. They also suggest that the tendency of fatty streaks to progress to more advanced lesions varies according to the injury site [22].

Similar results were obtained by Strong *et al* [23] (1999) in a study of autopsies in young people where the intimal lesions appeared in all aortas and more than half of the coronary arteries in the youngest group (15-19) and increased in prevalence and extent with age in the older group.

We found that thoracic aortas were compromised in all patients, and the most advanced lesions were present in coronary arteries. In autopsy studies, Dalager *et al* [24] (2008) have found distinct patterns of involvement in the arteries, carotid, and coronary arteries in higher and lower femoral regions, concluding that the plates are developed femoral plaque after coronary and carotid plaques. Unlike the carotid plaque, the femoral plaque was significantly associated with coronary death.

The involvement of other arteries in the body also has been investigated as Seo *et al* [25] (2007) identified that 95.6% of the pathological changes in Korean women, victims of violent deaths and Restrepo *et al* [26] (1982) with a comparative study of men from New Orleans and Guatemala. The involvement of the cerebral arteries is a

common cause of ischemic strokes, mainly in the obstruction of the middle cerebral artery. In the circle of Willis, the commitment reaches 76.5% in the fourth decade and 87.5% in the fifth decade, increasing to 100% at older ages [27].

In addition to autopsy studies, imaging has been used to assess the commitment of the arteries by atherosclerosis. Jarvisalo *et al* [28] (2001) showed, by analyzing ultrasound in the thickness of the intima media of the aorta, that atherosclerosis begins in the abdominal aorta and that the measurement of thickness of the intima media aorta can be done by ultrasound, which is an excellent marker of subclinical atherosclerosis. The arteries in adults are examined more in the common and internal carotid arteries, which is the recommended routine clinical practice.

Ultrasonography also has been used to evaluate endothelial dysfunction, which theoretically leads to the thickening of the intima media of the walls of large elastic and muscular arteries. The flow-mediated dilation of the brachial artery is one of the many tests used to assess endothelial function [29]. Endothelial function also may be impaired by high levels of C-reactive protein (CRP), which would promote the thickening of the intima. Jarvisalo *et al* [30] (2001) promoted a study correlating changes in the dilation of the brachial artery and intima media thickness with CRP levels, and their results reinforce the concept that C-reactive protein plays a role in the pathogenesis of atherosclerosis, the initial phase.

Mc Mahan *et al* [31] (2006) investigated the relationship of coronary risk factors (sex, age, lipid levels, smoking, hypertension, obesity, and hyperglycemia) in early atherosclerotic lesions in individuals between 15 and 34 years old, who died of

external causes and were subject to autopsy in forensic medicine service. They found that risk factors were associated with prevalence of type I lesions, left main coronary artery and fatty streak lesion in the right coronary artery and abdominal aorta. Other autopsy studies have shown that high cholesterol and high blood pressure were positively and significantly related to atherosclerosis, especially LDL [32]. These data support the statement of changes in lifestyle of young people to prevent the development of early lesions and thereby prevent heart disease later.

Besides the high levels of serum lipids, infections and genetic susceptibility have been implicated as possible etiologic factors of atherosclerotic lesions of coronary arteries in children. Recently, there has been some discussion of replacing the bed-feeding for formula milk and smoking as major causes of atherosclerosis in children.

According to UNICEF, infant formulas are responsible for 1.5 million child deaths each year in the US. The consequences of this type of feed include metabolic disorders, delayed development of the nervous system, and dyslipidemia. Work has shown the association of maternal smoking and sclerotic changes in the coronary arteries of fetuses after 35 weeks of gestation [33].

Conclusion

Despite being a developing country, our histological blood levels of impairment, the process of atherosclerosis, and age groups are extremely high, reaching 97.34% of samples. In recent decades, we have acquired habits of the first world, focusing on fast-food calls, which seems to be reflecting on our current rates of atherosclerotic

involvement and consequently in sudden death, the majority of cardiac origin. Thus, we are still a developing country, with rates of mortality (sudden cardiac death) in developed countries.

The early commitment of our arteries makes prevention has to be early (primary) and not late in the fourth to fifth decades, when atherosclerosis is already installed (secondary prevention).

Study limitations

Statistical analysis was compromised by small sample size, and some conclusions have not had satisfactory levels of significance, although they represent an important warning of the involvement of the arteries, already in the early stages of life.

Competing interests

There was no competing interests.

Authors' contributions

MESM: The lead author was responsible for project design, sample collection, literature search and writing the article.

ASC: carried out the performed the sample preparation and histological analysis

LG: conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript.

RP: conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript.

All authors read and approved the final manuscript.”

References

1. Ferns G, Lamb D. Coronary heart disease: pathophysiological events and risk factors. Review. *Nutrition Bulletin* 2001 26(3):213-8
2. Martinez-Sanchez MC, Rodriguez-Vicente C. Sudden death: correlation histopathological and biochemical. *Forensic Science International* 2004 (146): S31-S32
3. Michalodimitrakis M, Mavroforou A, Giannoukas AD. Lessons learnt from the autopsies of 445 cases of sudden cardiac deaths in adults. *Coron Artery Dis* 2005 (16):385-9
4. Ahmad M, Afzal S, Malik IA, Mushtaq S, Mubarik A. An autopsy study of sudden cardiac death. *JPMA* 2005 (55): 149-152
5. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associates with subclinical cardiovascular disease: The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 2002; 90 (Suppl): 3L – 7L
6. Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric Precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006 118(4):1683-91
7. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW, Malcom GT, Strong JP. Histological topographical comparisons of atherosclerosis progression in juveniles and young adults. For the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Atherosclerosis* 197 (2008): 791-8

8. Shengxu L, Chen W, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Urbina EM, et al. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Carotid Vascular Changes in Adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003 290(17): 2271-76
9. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - An update. *N Engl J Med* 1986 (314): 488-500.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993 (362): 801-9
11. Santos MG, Pegoraro M, Sandrini F, Macuco EC. Fatores de risco no desenvolvimento da aterosclerose na infancia e adolescencia. *Arq Bras Cardiol* 2008 90(4): 301-8
12. Boman J, Hammerschlag MR. Chlamydia pneumonia and atherosclerosis: Critical assessment of diagnostic methods and relevance to treatment studies. *Clin Microbiol Rev* 2002 (15):1-20
13. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull Jr W, Rosenfeld ME, Schaffer SA, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb* 1994 (14): 840-56
14. Agresti A. *An Introduction to Categorical data Analysis* 2nd ed. pgs 44 to 45. Wiley. New York. 2007
15. Bertomeu A, Bertomeu A, Garcia-Vidal O, Farré X, Galobart A, Vázquez M, Laguna JC, Ross E. Preclinical coronary atherosclerosis in a population with low incidence of myocardial infarction: cross sectional autopsy study. *BMJ* 2003 volume 327, 13:591-2

16. Franoso LA, Coates V. Anatomicopathological Evidence of the Beginning of Atherosclerosis in Infancy and Adolescence. *Arq Bras Cardiol* 2002 Vol 78 (1):137-42
17. Enos WF, Holmes RH, Bayer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. *JAMA* 1953 (152):1090-3
18. McNamara JJ, Molot MA, Strample JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971 (216):1185-87
19. Sary HC. Evolution and Progression of Atherosclerotic Lesions in Coronary Arteries of Children and Young Adults. *Arteriosclerosis Supplement I*, 1989: I-19-32
20. Kolodgie FD, Burke AP, Nakazawa G, Virmani R. Is Pathologic Intimal Thickening The Key to Understanding Early Plaque Progression In Human Atherosclerotic Disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007 (27):986-9
21. Sary HC. Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 (20): 1177-78
22. McGill HC JR, McManhan CA, Herderick EE, et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of the aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 20(3):836-45
23. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence And Extent Of Atherosclerosis In Adolescents And Young Adults: Implications For Prevention From The Pathobiological Determinants Of Atherosclerosis In Youth Study. *JAMA* 1999 (24): 727-35

24. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, Paaske W. Plaque In Superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: an autopsy study. *J Vasc Surg* 2008 (47): 296-302
25. Seo JS, Lee SY, Kim H. Quantitative analysis of aortic atherosclerosis in Korean female: a Necropsy study. *J Korean Me Sci* 2007 (22): 536-45
26. Restrepo C, Malcom GT, Strong JP, Toca VT, Tracy RE. Microscopic Morphometry Of Abdominal Aorta From Men In New Orleans And Guatemala. *Arteriosclerosis* 1982 (2): 242-5115-34
- Chen XY, Wong KS, Lam WWM, Zhao H. Middle cerebral artery atherosclerosis: histological comparison between plaques associated with and not associated with infarct in a postmortem study. *Cerebrovasc Dis* 2008 (25):74-80
27. Koopoo K, Kak VK, Singh B. An autopsy study of atherosclerosis in aorta, common carotid arteries and circle of Willis. *India. Nepal Med Coll J.* 2004 6(2):69-77
28. Jarvisalo MJ, Jartti L, Nanto-Salonen K, Irjala K, Ronnema R, Hartiala JJ, et al. Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation* 2001 (104): 2943-7
29. Slyper AH. What vascular ultrasound testing has revealed about pediatric atherogenesis, and a potential clinical role for ultrasound in pediatric risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 (89): 3089-95
30. Jarvilaso MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, et al. Elevated serum c-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 (22): 1323-8
31. McMahan CA, Gidding SS, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth risk scores are

- associated with early and advanced atherosclerosis. *Pediatrics*. 2006
118(4):1447-55
32. Cizek SM, Bedri S, Talusan P, Silva N, Lee H, Stone JR. Risk factors for atherosclerosis and the development of preatherosclerotic intimal hyperplasia. *Cardiovascular Pathology* 2007 (16): 344-350
33. Matturi L, Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L. Intimal preatherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2003 (1): 2234-8

Figuras do artigo

Figure 1 - Atherosclerotic plaque

Figure legend text: Atherosclerotic plaque in the coronary artery of a young man of 25 years.

TIPO II

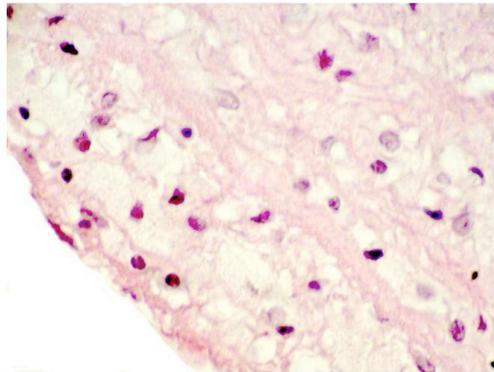
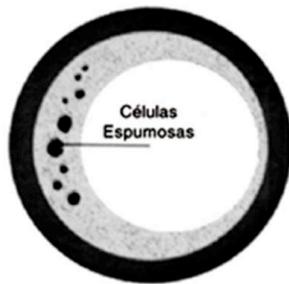


Figure 2 - Histological grade type II

Figure legend text: Histological type most often found.