

REVISÃO DE LITERATURA

O organismo humano utiliza os lipídeos como uma forma de armazenar energia. Assim sendo, existe uma extensa e complicada via metabólica seguida pelos mesmos, desde a gordura ingerida com os alimentos até sua deposição como reserva energética ou utilização na formação de importantes elementos orgânicos, tais como a membrana celular e mitocondrial, síntese hormonal, entre outros⁸³.

Os lipídeos são insolúveis em água e para seu transporte através do plasma necessitam unir-se a apoproteínas originando as lipoproteínas.

Na linfa e no sangue os quilomicrons adquirem apoproteínas, adicionais E e C, originárias do HDL. São metabolizados pela lipase lipoprotéica ativada pela apo CII e com a remoção dos triglicérides, formam-se os quilomicrons remanescentes, os quais não são reconhecidos pela lipase lipoprotéica, mas o são pelos receptores hepáticos de apolipoproteína E, com a conseqüente interiorização hepática. Com a progressiva remoção dos triglicérides, a apoproteína C e virtualmente toda a apoproteína A dos quilomicrons retomam ao HDL^{38,83}.

O HDL secretado pelo fígado e possivelmente pelo intestino e outros órgãos apresenta-se como uma partícula discoidal nascente, sendo circundado pelas apoproteínas AI, AII, C e E⁸³. O papel principal do HDL plasmático é a remoção do colesterol tecidual e seu transporte ao fígado, para catabolização e excreção como sais biliares^{11,62,69}.

O HDL-colesterol, quando em nível diminuído, tem uma importante participação na gênese de alterações cardiocirculatórias^{15,24,32,63,69,92,102}. O hábito de fumar é uma importante causa de diminuição desta fração^{16,36,39,53,114}.

O fígado converte carboidratos e ácidos graxos em triglicérides e os liga a VLDL para transporte ao sistema adiposo. O VLDL sofre ação da lipase lipoprotéica, transformando-se em IDL. As lipoproteínas IDLs são reconhecidas pelos receptores hepáticos para apo E e são retiradas de circulação, sendo que os que escapam desta ligação perdem os triglicérides remanescentes e a apoproteína E, resultando na LDL¹².

O LDL-colesterol é uma lipoproteína de baixa densidade. Existem receptores específicos para a LDL nos fibroblastos, nas células musculares lisas da parede arterial e nos linfócitos, que executam a função reguladora sobre o metabolismo do colesterol tecidual^{12,13,26,27}.

Além das lipoproteínas acima descritas temos a Lipoproteína(a), descoberta em 1963 por Berg, que a considerou uma variante genética da LDL1.

Na composição da Lipoproteína(a) temos a apoproteína B-100 presente na estrutura da LDL. No entanto, a Lipo(a) apresenta como diferença estrutural da LDL, a apoproteína(a), que possui uma homologia considerável com o plasminogênio, proteína envolvida na fibrinólise^{22, 35,65,66,106}.

KEMPLER et al., em 1980⁵⁰, concluíram que a Lipoproteína(a) não era convertida em outra lipoproteína e que a correlação entre a concentração sérica e o parâmetro cinético permitia afirmar que o aumento de seu nível está diretamente associado com o aumento de síntese e não alteração n& catabolismo.

A Lipoproteína(a) é rica em colesterol²⁹. Estudos demonstram que ela é especificamente ligada com alta afinidade pelos mesmos receptores de superfície dos fibroblastos humanos para LDL, porém essa capacidade é ligeiramente inferior para a Lipo(a) em relação ao LDL⁵¹.

MAEDA et al., em 1989⁵⁹ determinaram os níveis séricos da Lipo(a) em 21 pacientes, por vários dias após a crise de infarto. Encontraram níveis altos da mesma, culminando com um pico máximo ao redor do 8^o dia. Após 30 dias, observaram valores próximos aos encontrados antes da crise. Em vista disso os autores afirmam ser a Lipo(a) uma proteína de fase aguda.

WRIGHT et al., em 1989¹¹⁶, determinaram os níveis médios da apolipoproteína(a) em portadores de vários tipos de câncer, encontrando valores aumentados em 48% destes pacientes. Resultados semelhantes foram encontrados em 42% dos pacientes com alterações cardiovasculares. No grupo de pessoas saudáveis, apenas 20% apresentaram resultados acima do normal..

SANDKAMP et al., em 1990⁹³ em 34% dos 509 pacientes sobreviventes de infarto do miocárdio e em 16% das 1053 pessoas normais que constituíram o grupo controle, encontraram níveis de Lipoproteína(a) superiores a 20 mg/di.

MARANHÃO et al., em 1991¹⁶¹, em 31 pacientes com cinecoronariografias normais, evidenciaram níveis médios de Lipo(a) em 23,9 mg% e desvio padrão de 29,4 mg%. Nos 131 pacientes com doença coronariana demonstrada pelo mesmo método, encontraram média de 41,9 mg% com desvio padrão de 38,4 mg%.

Outros trabalhos demonstram a importante participação da Lipoproteína(a) na gênese de lesões cardiocirculatórias, quando em níveis aumentados^{1,9,17,49,61,64,76,95,105,106}.

A Lipoproteína(a) também interfere na fibrinólise pela inibição dos sítios de ligação do plasminogênio. Por consequência temos uma diminuição na geração da plasmina. acúmulo de Lipo(a) pode ser vista em lesões ateroscleróticas. Estes fatos proporcionam uma ligação entre lipoproteína(a), fibrinólise e aterosclerose³⁵.

Numerosos trabalhos relatam como causa fundamental da origem de lesões cardiocirculatórias e alterações na fibrinólise, a homologia da apolipoproteína(a), participante da estrutura da Lipo(a), com o plasminogênio^{23,25,46,58,113}.

11.1 - ESTUDO DOS LIPÍDEOS NA HANSEMASE VIRCHOVIANA

O estudo dos lipídeos na hanseníase despertou o interesse de muitos autores desde os primeiros anos deste século, sendo dada atenção maior ao colesterol. Nas últimas décadas iniciou-se o estudo das lipoproteínas, em especial o HDL-colesterol.

Com relação aos primeiros trabalhos sobre lipídeos na hanseníase, há os citados por VILLELA *et al* 108,111, desenvolvidos por MARCHAND, em 1922, BOULAY e LEGER, em 1923, BALBI, em 1925, entre outros. Segundo esses autores, os níveis dos lipídeos totais e ácidos graxos encontram-se aumentadas em todos os tipos de lepra e o colesterol diminuídos em geral.

GIRARD e WOLTZ, em 1934³⁰, avaliaram o nível do colesterol de 100 pacientes, de Madagascar, distribuídos em 3 grupos, a saber: 70 pacientes portadores da forma neural, 23 portadores da forma tuberosa e 7 pacientes portadores da forma mista, segundo a classificação de Manila. Os resultados levaram os autores a concluir que a forma virchoviana apresenta uma hipocolesterolemia.

VILLELA *et al* em 1936¹¹⁰, determinaram os níveis do colesterol plasmáticos em 55 hansenianos. Encontraram valores baixos na maior parte dos pacientes do sexo masculino, com forma cutânea e formas mistas, segundo a classificação de Manila; sendo que as mulheres apresentaram valores ligeiramente aumentados.

VILLELA, G.G., em 1938¹⁰⁹, publicou uma revisão de dados bioquímicos na lepra, citando os trabalhos realizados por MARCHAND, BOULAY e LEGER, GIRARD e WOLTZ, USHIDA, BORGATTI, entre outros, observando que existe uma concordância quanto aos níveis baixos de colesterol.

DHARMENDRA e De, N.K., em 1939²⁰, efetuaram dosagens do colesterol sanguíneo em 23 pessoas sadias, 80 casos de lepromatosos não tratados e 106 neurais, segundo a classificação do Cairo. Não houve diferença significativa nos valores do colesterol entre grupos de pacientes lepromatosos e neurais não tratados, quando comparados aos indivíduos normais.

nos 29 pacientes lepromatosos e 14 neurais que receberam óleo de hidnocarpo houve um aumento do nível de colesterol.

LAVERINA e LEON BLANCO, em 1948⁵⁵, ao estudarem 177 pacientes lepromatosos, segundo a classificação Pan-americana, observaram que em 80% dos casos, o nível de colesterol situou-se abaixo do limite inferior, considerado normal (139 mg/dl).

LANCEPLAIN, em 1949⁵⁴, efetuou várias determinações bioquímicas, entre elas o colesterol, em um grupo de 48 hansenianos, sendo 20 portadores da forma neural e 28 da forma lepromatosa. Esses resultados foram ao final comparados com um grupo controle de 18 pessoas normais, da mesma faixa etária, isto é, de 17 a 25 anos. O autor observou a diminuição do nível de colesterol em 83% dos pacientes lepromatosos e em 37% dos pacientes tuberculóides.

LIPPI, em 1950⁵⁶, confirmou a diminuição do nível de colesterol entre os hansenianos.

TARABINI, em 1959¹⁰⁴, utilizando o método de Sois, determinou o nível de colesterol total em 52 hansenianos, bem como promoveu, em 24 deles, a separação eletroforética das lipoproteínas em papel. O colesterol mostrou-se diminuído entre os pacientes com bom estado geral; já aqueles com distúrbios hepáticos, apresentaram, além da diminuição do nível de colesterol, queda do nível das alfa-lipoproteínas. Nos portadores de distúrbios renais e associação hepato-renal notou-se, ao contrário, aumento do nível de colesterol, mantida a diminuição das alfa-lipoproteínas. Os pacientes tratados com corticoesteróides mostraram redução do colesterol associados a um aumento das alfa-lipoproteínas.

NATAH e CHATTERJI, em 1963⁷⁷, efetuaram dosagens do colesterol e fosfolípidos no plasma e nas hemácias de 20 pacientes portadores de hanseníase virchoviana e 19 portadores de hanseníase tuberculóide; segundo a classificação de Madri. No primeiro grupo, o nível de colesterol foi baixo no plasma e nas hemácias. No segundo grupo, apenas o colesterol das hemácias estava reduzido. O nível dos fosfolípidos nos pacientes tuberculóides apresentou redução acentuada.

DHOPLE e MAGAR, em 1964²¹, citando a controvérsia existente na literatura sobre os níveis do colesterol na hanseníase, efetuaram a dosagem desse lipídeo em 200 pacientes hansenianos; sendo 28 virchovianos não tratados e 25 pós-tratamento. Encontraram valores em torno de 128,6 mg% , com desvio padrão de 7,44 mg%, no primeiro grupo. No segundo grupo, 141,6 mg% com desvio padrão de 10,4 mg%.

MISRA e VENKITASUBRAMANIAN, em 1964⁷², determinaram os níveis dos lipídeos séricos em pacientes hansenianos, pela cromatografia em papel. Encontraram valores diminuídos dos lipídeos totais, colesterol, fosfolipídeos e um ligeiro aumento nos níveis dos triglicérides, em relação ao grupo normal. Esta mesma diminuição foi encontrada na determinação cromatográfica, em coluna, nos soros de pacientes virchovianos com relação aos mesmos lipídeos⁷¹.

BALAKRISHNAN, S., em 1965⁷ , determinou os níveis séricos dos lipídeos totais e do colesterol em 28 hansenianos virchovianos, os quais apresentavam exacerbação aguda, 10 em fase sub-aguda e 8 em reação crônica. O autor relata uma diminuição do colesterol em todas as fases, ressaltando porém um retorno à normalidade na regressão da fase de exacerbação aguda.

HARIPRASAD et al., em 1970³⁷, determinaram os níveis das beta-lipoproteínas no soro de 36 portadores de hanseníase tuberculóide, 11 de hanseníase virchoviana, e 13 pessoas sadias. Os valores séricos de beta-lipoproteínas foram menores somente nos tuberculóides, em comparação ao grupo controle.

KAPOOR e GUPTA, em 1974,⁴⁵ determinaram os valores do colesterol no soro de 193 pacientes portadores de várias formas de hanseníase, sendo: 73 da forma virchoviana, 32 portadores de reação tipo eritema nodoso e em 25 pessoas sadias. Os valores observados em relação ao colesterol, em todos os tipos de hanseníase, foram significativamente inferiores aos do grupo controle; confirmando vários trabalhos realizados desde 1925 e citados pelos autores. Os pacientes virchovianos apresentaram valores de colesterol numa média de 133,0 mg/dl, com desvio padrão de 27,55 mg/dl e os portadores de reação 117 mg/dl.

A diminuição do nível do colesterol total entre os hansenianos deve guardar relação com a evolução da doença segundo VENICATESAN e BHARADWAJ (1978)¹⁰⁷, que ao estudarem pacientes portadores de hanseníase virchoviana, em fases reacionais, tipo eritema

nodoso, verificaram nível do colesterol diminuído em todos os pacientes, sendo que na fase reativa os valores foram mais baixos.

SRITHARAN et al., em 1979100, determinaram os valores dos lipídeos totais triglicérides, fosfolípidos, colesterol total e beta lipoproteínas, entre outras dosagens bioquímicas em 21 pacientes virchovianos ativos, 13 virchovianos com reação e 45 pacientes de outras formas de hanseníase. Encontraram um decréscimo nos lipídeos totais e no colesterol total. Os valores do triglicérides estavam diminuídos, nas fases reacionais e na virchoviana ativa, o mesmo ocorrendo com as beta lipoproteínas.

BHUSHAN et al., em 198010, determinaram os níveis dos lipídeos totais, colesterol, fosfolípidos, alfa e beta lipoproteínas em 55 pacientes adultos, de vários tipos de hanseníase, sendo 33 do tipo virchoviano. Os níveis do colesterol e do fosfolípidos estavam diminuídos na forma virchoviana, enquanto que os lipídeos totais e as frações tinham seus níveis comparáveis aos indivíduos normais.

SITA DEVI et al., em 198199, observaram que a hiperlipemia IV, aumento de pré-beta, era o perfil lipídico que ocorria com maior frequência entre os hansenianos.

KANNAN et al., em 198244, determinaram o nível sérico da beta-hidroxi-beta-metilglutaril-Coenzima A redutase em pacientes hansenianos, visando determinar a capacidade de biossíntese do colesterol. Esses autores concluíram que essa enzima tem atividade normal, nesses pacientes.

KHER et al., em 198348, determinaram os níveis do colesterol total e das frações lipoprotêicas, em 40 pacientes portadores de hanseníase virchoviana. Encontraram valores diminuídos do colesterol e das beta lipoproteínas, acompanhados de um aumento das alfa lipoproteínas.

SRITHARAN et al., em 1984101, ressaltaram que, entre os hansenianos virchovianos, existe a associação de altos níveis de HDL-colesterol com a baixa incidência de aterosclerose e doenças coronarianas. Em 25 pacientes portadores de hanseníase virchoviana não tratados e em 44 pacientes tratados, os autores efetuaram as dosagens do colesterol e do HDL- colesterol. Níveis de HDL-colesterol acima de 60 mg/dl foram encontrados no grupo de pacientes tratados e não tratados, com idades entre 50 e 60 anos. Deve-se levar em consideração que o número de elementos desses grupos foi muito pequeno, 4 e 6 pessoas. A média do

colesterol foi de 123,6 mg/dl e 130,0 mg/dl para o grupo de pacientes tratados e não tratados, respectivamente.

KUMAR et al., em 1988⁵², determinaram o nível de HDL-colesterol em 96 pacientes portadores de hanseníase virchoviana. Os autores observaram que o nível do HDL-colesterol dos virchovianos estava bastante aumentado, apresentando uma média de 95,9 mg/dl e desvio padrão de 13,39 mg/dl.

GARG et al em 1990²⁸, determinaram os valores do colesterol sérico em 10 hansenianos virchovianos, encontrando valores de 146,6 mg/dl e desvio padrão de 16,23 mg/dl, considerados normais.

AHALEY et al em 1992³, determinaram os níveis do colesterol, triglicérides e FIDL-colesterol em 25 pacientes virchovianos, sendo 15 em fase reacional. Os autores relatam o encontro de uma diminuição do colesterol, do triglicérides e um aumento do HDL-colesterol, em todos os pacientes.

11.2 ESTUDO DOS LIPÍDEOS TECIDUAIS NA HANSEMASE VIRCHOVIANA

RATH DE SOUZA e ALAYON, em 1942⁸⁴, efetuaram um estudo da composição dos vacúolos, através da coloração pelo Escarlata R-hematmdlina, em biópsia de um total de 73 amostras, devido ao constante encontro de vacuolização celular nas lesões lepromatosas; segundo a classificação do Cairo. Os autores encontraram a presença de gordura em 61 amostras, justificando como sendo uma degeneração celular gordurosa pela presença do bacilo.

AZULAY, em 1952⁵, realizou exames em 1053 amostras de pele de pacientes hansenianos, utilizando coloração pelo Sudam III e Scharlach R, em cortes de congelação; demonstrando a presença de lipídes apenas nos pacientes virchovianos regressivos ou não.

SAKURAI E SKINSNES, em 1971⁹¹, realizaram a análise cromatográfica de lipídeos, em tecidos de pacientes portadores de hanseníase. Encontraram fosfo e glicolipídes, colesterol livre e ácidos graxos livres, em quantidades superiores à da pele normal, em pacientes virchovianos.

11.3- ALTERAÇÕES DA FIBRINÓLISE NA HANSENIASE VIRCHOVIANA.

A fibrinólise consiste em um mecanismo de reparo nos depósitos de fibrina nos vasos sanguíneos, de pessoas saudáveis e doentes. Participam desse sistema enzimático fibrinolítico o plasminogênio, a plasmina, os ativadores e os inibidores do plasminogênio⁹⁷.

MEYERS, W.M., em 1968⁶⁸, determinou a atividade fibrinolítica, através do tempo de use da euglobulina, dosagem do fibrinogênio e da fração precipitável da heparina, em virchovianos. O autor relata um aumento do fibrinogênio, da fração precipitável da heparina e diminuição da fibrinólise, possivelmente relacionada com vasculite e coagulação intravascular.

IZAKI e KON, em 1968⁴⁰, determinaram a atividade fibrinolítica em 10 hansenianos tuberculóides e 60 virchovianos, sendo que 46 destes apresentavam reação tipo eritema nodoso. Os autores relatam aumentos na atividade fibrinolítica em ambos os grupos, sendo mais intensa no período inicial da reação.

MEYERS, em 1969⁶⁷, determinou a atividade fibrinolítica em 35 pacientes virchovianos sem reação e 15 com reação tipo eritema nodoso. Observou uma diminuição na atividade fibrinolítica em ambos os grupos, com maior intensidade nos pacientes com reação. A atividade foi determinada através do tempo de use da euglobulina, pelo método de Buckell.

SHARDA et al., em 1979⁹⁶, relataram um estudo da atividade fibrinolítica em 25 virchovianos sem reação, 15 com reação tipo eritema nodoso, 10 hansenianos de outras formas clínicas e 15 indivíduos normais. Encontraram diminuição da atividade fibrinolítica em todas as formas de hanseníase, sendo mais intensa nos estados reacionais.

JAIN et al., em 1983⁴², determinaram a atividade fibrinolítica em 8 pacientes portadores de hanseníase tipo tuberculóide, 10 pacientes virchovianos sem reação, 13 pacientes virchovianos com reação tipo eritema nodoso e 10 controles normais, tendo em vista os resultados discordantes entre os trabalhos de alguns autores^{40,67,68,96}. Os resultados obtidos foram coincidentes com os de MEYERS(1969)^{67,68} e os de SHARDA et al. (1979)⁹⁶, onde a atividade fibrinolítica estava diminuída em todos os tipos de hanseníase, sendo mais intensa na fase reacional.

JADHAV et al., em 1990⁴¹, determinaram a atividade fibrinolítica em 55 virchovianos, sendo 46 em reação tipo eritema nodoso. Os autores observaram um declínio da fibrinólise nesses pacientes, sendo mais acentuado na fase reacional.

11.4- LEVANTAMENTO DE NECRÓPSIAS- ALTERAÇÕES

LIPÍDICAS.

Um dos mecanismos pelos quais as lipoproteínas são importantes na fisiopatologia da aterosclerose, envolve o aumento das aterogênicas, ou seja LDL, VLDL e IDL. O segundo mecanismo está relacionado com a diminuição do HDL, resultando em alteração na remoção do colesterol tecidual⁸³.

Um dos primeiros estudos de autópsias em hanseníase foi publicado por MITSUDA e OGAWA, em 1937⁷³, onde os autores descrevem as alterações histológicas produzidas pela doença.

KEAN e CHILDRESS, em 1942⁴⁷ relatam um sumário de 103 autópsias de pacientes hansenianos, no Panamá, sem contudo definir as formas clínicas. Encontraram no coração: esclerose coronária em 7 pacientes, infarto do miocárdio em 2, degenerações gordurosas em 2 e 4 trombozes murais. No sistema circulatório: 20 ateroscleroses de aorta, 16 ateroscleroses generalizadas e 5 trombozes de grandes artérias.

ROGERS, em 1960⁸⁷, relata o encontro de trombozes coronarianas, acidente vascular cerebral e embolismo pulmonar, em pacientes hansenianos, o que sugere a existência de um estado de hipocoagulabilidade do sangue ou alteração na atividade fibrinolítica.

OPROMOLLA *et al.*, em 1977⁸⁰, publicaram o caso de uma paciente portadora de hanseníase virchoviana, com 19 anos de idade, em estado reacional tipo eritema nodoso, a qual faleceu subitamente após 10 minutos de dispnéia e dores fortes no tórax. A necrópsia revelou a presença de oclusão da artéria pulmonar por material trombo-embólico e um trombo extenso na veia cava inferior, a partir da bifurcação das ilíacas.

DESIKAN e JOB, em 1968¹⁸, efetuaram um levantamento de necrópsias de 37 pacientes portadores de hanseníase, com idade entre 20 e 60 anos, sendo 30 virchovianos e 7 de outras formas clínicas. Encontraram em 1 caso, placa de ateroma localizado na artéria coronária, estrias gordurosas e aterosclerose discreta em 10 casos, localizados na aorta; sendo 2 casos com placas ateromatosas de grau médio.

OPROMOLLA *et al.* em 1981¹⁸¹, publicaram o caso de uma paciente com 39 anos de idade, portadora de hanseníase virchoviana, com um grau avançado de aterosclerose que atingia o cérebro, segmento distal da aorta, e ramificações. Foi encontrada também trombose de

aorta terminal, ilíacas primitivas e renais, ao lado de trombos em estados variados de organização na femural, ilíaca esquerda e segmento distal da cava inferior.

JAYALAKSHMI et al em 1986,⁴³ descreveram os achados de 35 autópsias, realizadas em hansenianos, na Malásia. Encontraram entre outras lesões, a presença de doenças isquêmicas cardíacas em 11 casos, sendo que em 6 havia evidências de infarto recente. Aterosclerose foi encontrada em 34 casos, variando de moderada a severa, que atingia a aorta e coronárias. A média de idade dos pacientes era de 74 anos.

A patogênese da aterosclerose está muito bem descrita nos trabalhos de MONTENEGRO, M.R.⁷⁵; ROOS e GLOMSET^{89,90}; ROSS, R.⁸⁸ e WISSLER, R.W.¹¹⁵.

Os trabalhos relacionados com lipídeos e lipoproteínas na hanseníase virchoviana e as alterações deles decorrentes, apresentam resultados inconclusivos. O uso de técnicas não comprovadas e muitas vezes ultrapassadas são responsáveis pelos resultados conflitantes.

Desta forma são necessários estudos com o objetivo de definir uma possível alteração dos lipídeos e lipoproteínas, na hanseníase virchoviana. Devem ser utilizadas técnicas laboratoriais mais precisas, procurando avaliar os resultados de necrópsias com lesões vasculares, sugestivas dessas alterações.